

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



Année 2014

Thèse N° 068/14

**LES TUMEURS RÉNALES HÉRÉDITAIRES:
DE LA GÉNÉTIQUE À LA PARTICULARITÉ DE LA PRISE EN CHARGE
(REVUE DE LA LITTÉRATURE)**

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 05/06 / 2014

PAR

Mr.MOHAMMED KARAM SAOUD

Né le 13/10/1988 à Meknès

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Rein – Tumeur – Génétique – Héréditaire

JURY

M. FARIH MOULAY HASSAN.....	PRESIDENT
Professeur d'Urologie	
M. KHALLOUK ABDELHAK	RAPPORTEUR
Professeur agrégé d'Urologie	
M. TAZI MOHAMMED FADL	JUGES
Professeur agrégé d'Urologie	
M. EL AMMARI JALAL EDDINE.....	
Professeur agrégé d'Urologie	
M. ARRAYHANI MOHAMED.....	
Professeur agrégé de Néphrologie	

Liste des abréviations :

ADN: Acide désoxyribonucléique

AG: altérations génétiques

AJCC:american joint comitteeOn Cancer

AML :angiomyolipome

AMLe .angiomyolipomeépithéloïde

AMPK:AMP–activated protein kinase

Beta HCG: beta–human chorionic gonadotrophin

BHD:birt–hogg–dubé

CCC: carcinome à cellule claire

CCR: carcinome à cellule rénale

CK:cytokératine

CRTPH:Les carcinomes rénaux tubulo–papillaire héréditaire

EMA:antigène épithélial membranaire

Eloc B:Elongin B

EloC:Elongin C

EPO:*érythropoïèse*

FH: fumarate hydratase

FLCN:folliculin

FLT3:Fms–like tyrosine kinase 3

FNIP–1:folliculin interacting protein–1

Gamma–GT:Gamma – glutamyltranspeptidase

gVHL:gène VHL

HIF:Hypoxia Inducible Factor

HMB-45:Human Melanoma *Black 45*

HRPT 2:HYPERPARATHYROIDISM 2

IGF:insulin-like growth factor

IFN alpha:*interféron alpha*

IRM: imagerie par résonance magnétique

LC:leiomyome cutané

LHCR:leiomyomatose héréditaire et cancer rénal

LU:leiomyome utérin

MODY 5: (*Maturity onset diabetes of the young*)

MSKCC:Memorial Sloan-Kettering Cancer Center

mTOR:*mammalian target of rapamycin*

OMS: organisation mondiale de la santé

PAS: acide périodique schiff

PDGF:*platelet derivative growth factor*

PHD:prolyl hydroxylase

pVHL: protéine Von Hippel Lindau

SBHD : syndrome de Birt-Hogg-Dubé

SNC: système nerveux central

STB: scléreuse tubéreuse de Bourneville

TC: *tube collecteur*

TCD: *tube contourné distal*

TCP: *tube contourné proximal*

TDM: *tomodensitométrie*

TGF α :transforming growth factor α

TSC:Tuberous sclerosis complex

UICC:Union For International Cancer Control

VEGF: *vascular endothelial growth factor*

VEGFR: *Vascular Endothelial Growth Factor Receptors*

VHL: Von HippelLindau

VS:vitesse de sédimentation

Table des matières

I.Introduction	9
II.Rappels	11
1.Rappel anatomique	11
2.Rappel histologique	29
III.Anatomopathologie des tumeurs rénales héréditaires	34
1.Classification anatomopathologique des tumeurs rénales héréditaires	34
2.Description des types histologiques retrouvés dans les tumeurs rénales héréditaires	36
2.1.Carcinome à cellule claire	36
2.2.Tumeurs papillaires	38
2.3.Carcinome chromophile	40
2.4.Les oncocytomes	41
2.5.Les angiomyolipomes	44
3.Rappel sur les facteurs histo-pronostiques	48
3.1.Facteurspronostiques des cancers rénaux	48
3.2.Facteurs pronostiques des angiomyolipomes	51
IV.Génétique des tumeurs rénales héréditaires	52
1.Bases génétiques de la carcinogénèse	52
2.Lien entre la génétique et le type histologique des tumeurs rénales héréditaires	60
3.Données génétiques sur les syndromes rénaux héréditaires	62
3.1.Génétiques des syndromes les plus fréquents	67
3.2.Génétiques des syndromes les moins fréquents	73

V. Les formes familiales des tumeurs rénales	76
1. Les formes les plus fréquentes	76
1.1. La maladie de Von Hippel Lindau	76
1.1.1. Introduction	77
1.1.2. Diagnostic de la maladie	78
1.1.3. Les lésions retrouvées dans la maladie de VHL	80
1.2. La sclérose tubéreuse de Bourneville	87
1.2.1. Introduction	88
1.2.2. Diagnostic de la maladie	89
1.2.3. Description des lésions	90
1.3. Le syndrome de Birt-Hogg-Dubé	103
1.3.1. Introduction	104
1.3.2. Diagnostic de la maladie	105
1.3.3. Description des lésions	106
2. Les formes rares	110
3. Autres formes citées dans la littérature susceptibles de provoquer des tumeurs rénales héréditaires	115
3.1. Paragangliomes héréditaires associés au gène SDHB	115
3.2. Hyperthyroïdie avec tumeurs des mâchoires	115
3.3. Cancer papillaire de la thyroïde associé à des tumeurs rénales	116
3.4. Diabète MODY 5 (Maturity onset diabetes of the young)	116
VI. Clinique et imagerie des formes familiales des tumeurs rénales	117
1. Clinique des tumeurs rénales héréditaires	117

2.Imagerie des tumeurs rénales héréditaires -----	123
VII.Le traitement des tumeurs rénales héréditaires-----	149
1.Les moyens thérapeutiques -----	149
1.1.La surveillance active -----	149
1.2.La néphrectomie partielle-----	150
1.3.La néphrectomie totale -----	156
1.4.Les thérapies ablatives -----	164
1.5.embolisation artérielle sélective -----	169
1.6.La chimiothérapie -----	171
1.7.L'immunothérapie-----	171
1.8.Les thérapeutiques ciblées -----	172
1.9.La thérapie génique -----	180
2.Indications thérapeutiques -----	181
2.1.Surveillance active-----	181
2.2.Néphrectomie partielle -----	182
2.3.Néphrectomie totale -----	183
2.4.Thérapies ablatives -----	183
2.5.l'immunothérapie -----	184
2.6.Thérapeutique ciblée -----	184
2.7.Indications thérapeutiques dans le cadre des angiomyolipomes -	186
2.8. Autres indications de l'embolisation en dehors des AMLs_____	188
2.9. Indications thérapeutiques dans le cadre des kystes rénaux_____	189
VIII.Dépistage des lésions, suivi et conseil génétique-----	-190

1.dépistage et suivi des lésions-----	190
2.conseil génétique -----	192
IX.Exemple d'observation de la STB du service d'urologie du CHU de fès	196
1.Les observations -----	196
2.La discussion -----	201
X.Conclusion -----	203
Résumé -----	204
Bibliographie -----	209

I. Introduction

Les cancers du rein représentent actuellement 2 à 3% des tumeurs malignes.

Ils seraient responsables de 95000 décès par an à l'échelle mondiale, dont 12000 aux États-Unis.

Leur incidence est la plus élevée aux États-Unis et dans les pays scandinaves. Depuis 1973, cette incidence a augmenté de 43% en Amérique du nord.

Il existe une prédominance masculine avec un sexe ratio de 2/1 aucune disparité sociale n'est retrouvée entre les populations blanche et noire.

L'Age moyen du diagnostic est de 65 ans avec une prédominance pour les 7ème et 8ème décennies.

Plusieurs facteurs de risque sont nettement individualisés. Ainsi, la survenue d'un cancer du rein est corrélée à l'obésité, l'hypertension artérielle, le tabagisme (relation dose dépendante), la dialyse chronique et les maladies polykystiques acquises du rein, la notion d'un apparenté au premier degré atteint de cancer du rein ainsi que divers agents toxiques environnementaux ou médicamenteux. Une prédisposition héréditaire constitue également un facteur de risque majeur de développement de tumeurs rénales.

Les formes familiales de cancers du rein représentent 3% de l'ensemble des cancers du rein de l'adulte, jusqu'à présent dix formes ont été individualisées dont Six sont actuellement bien déterminés : *la maladie de von hippel lindau, la sclérose tubéreuse de Bourneville, syndrome de Birt-Hogg Dubé, leiomyomatose héréditaire, formes familiales de carcinomes papillaires du rein, adénocarcinome à cellules claires avec translocation impliquant le bras court du chromosome 3.*

Malgré les grandes similitudes sur le plan clinique et imagerie avec les formes sporadique, les tumeurs héréditaires du rein se distinguent par leurs survenues à un âge précoce, la présence de cas similaire dans la famille, leurs multifocalités,

bilatéralités et récidives, ce qui fait suspecter leur diagnostic avant la réalisation des tests génétiques.

Bien que les tumeurs malignes sont les manifestations les plus emblématiques des formes familiales des tumeurs rénales, il ne faut pas oublier la place des tumeurs rénales bénigne à type angiomyolipome (sclérose tubéreuse de bourneville), oncocytome (syndrome de Birt–Hogg–Dubé) et kystes rénaux.

Vu les caractères sur cités de ces tumeurs, leurs prise en charge doit être la plus précoce et la plus conservatrice possible, afin d'évité le plus longtemps possible le recours à la dialyse.

Enfin, l'identification de ces formes familiales de cancer du rein est primordiale pour le suivi évolutif des patients (à haut risque de récidence) et le dépistage des apparentés au premier degré.

Nous présentons ici les données actuelles de la littérature concernant les formes familiales de cancer du rein.

II. Rappels

1. Rappel anatomique

L'intérêt du rappel anatomique dans notre sujet est le fait que le traitement des tumeurs rénales héréditaires présente plusieurs indications chirurgicales, et il est primordial de bien connaître les rapports et la vascularisation du rein pour une bonne exérèse chirurgicale et afin d'éviter les complications de la chirurgie.

1.1. Situation (figure 1)

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

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

Les deux reins sont entourés d'une enveloppe fibreuse : c'est le fascia péri rénal, qui délimite la loge rénale. Cette loge est située en dehors de la région vertébrale et des gros vaisseaux, au-dessus de la région pelvienne, et au-dessous du diaphragme et la paroi postérieure du thorax.

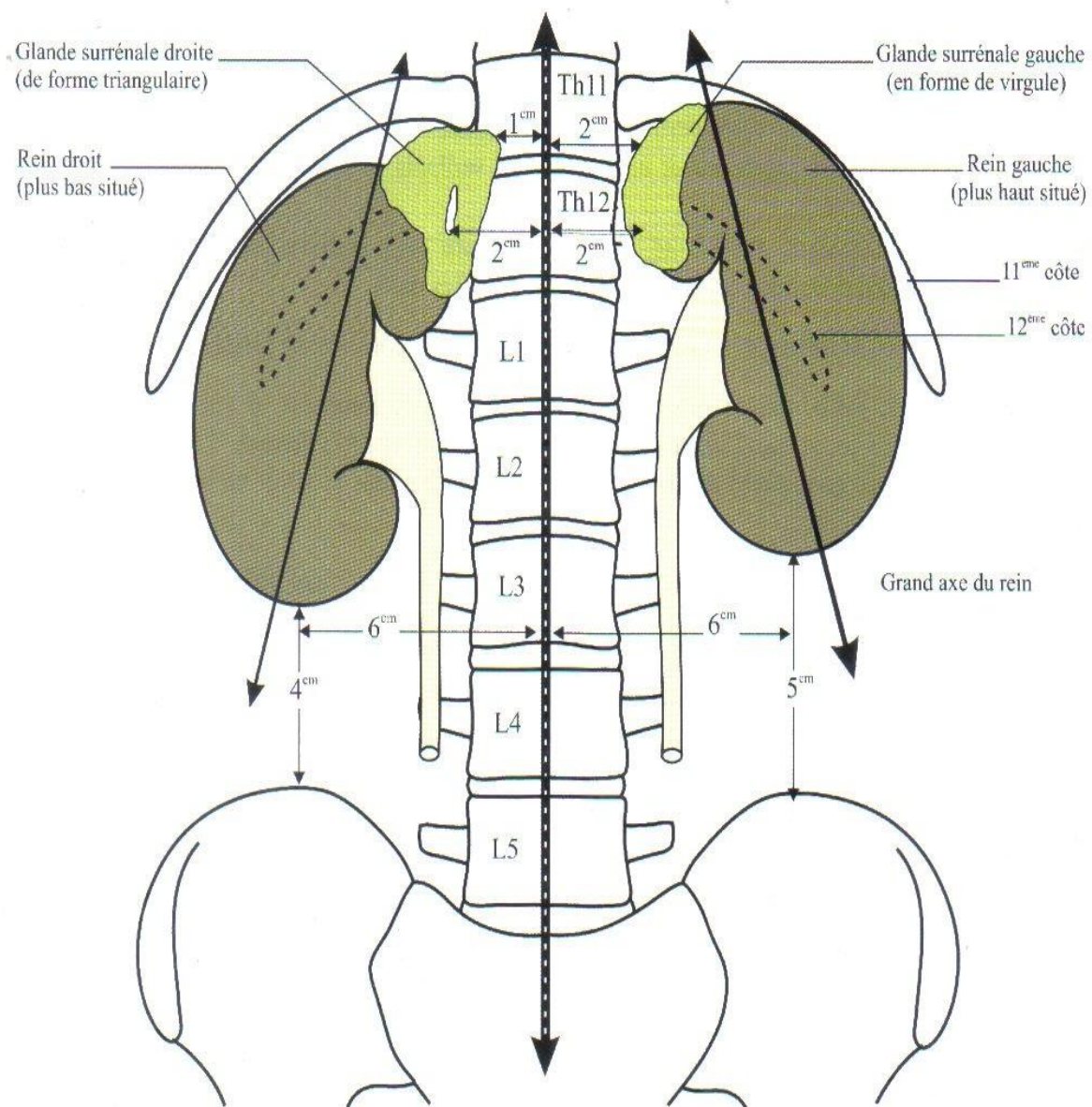


Figure 1 /2/ Vue antérieure schématisée des 2 reins montrant leur situation et leur disposition.

1.2. Configuration

A. Configuration externe (figure 2)

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

Il présente à décrire deux faces (Antérieure et postérieure), deux bords (Latéral convexe, et médial concave échancré à sa partie moyenne par le hile), et deux pôles (Supérieur et inférieur).

Le rein est entouré par une capsule fibreuse, qui est séparée du fascia péri- rénal par la graisse péri rénale. L'ensemble est entouré d'un espace cellulo-graisseux formé par la graisse para rénale. Ces éléments anatomiques sont intéressants à connaître pour mieux comprendre la stadification des cancers rénaux.

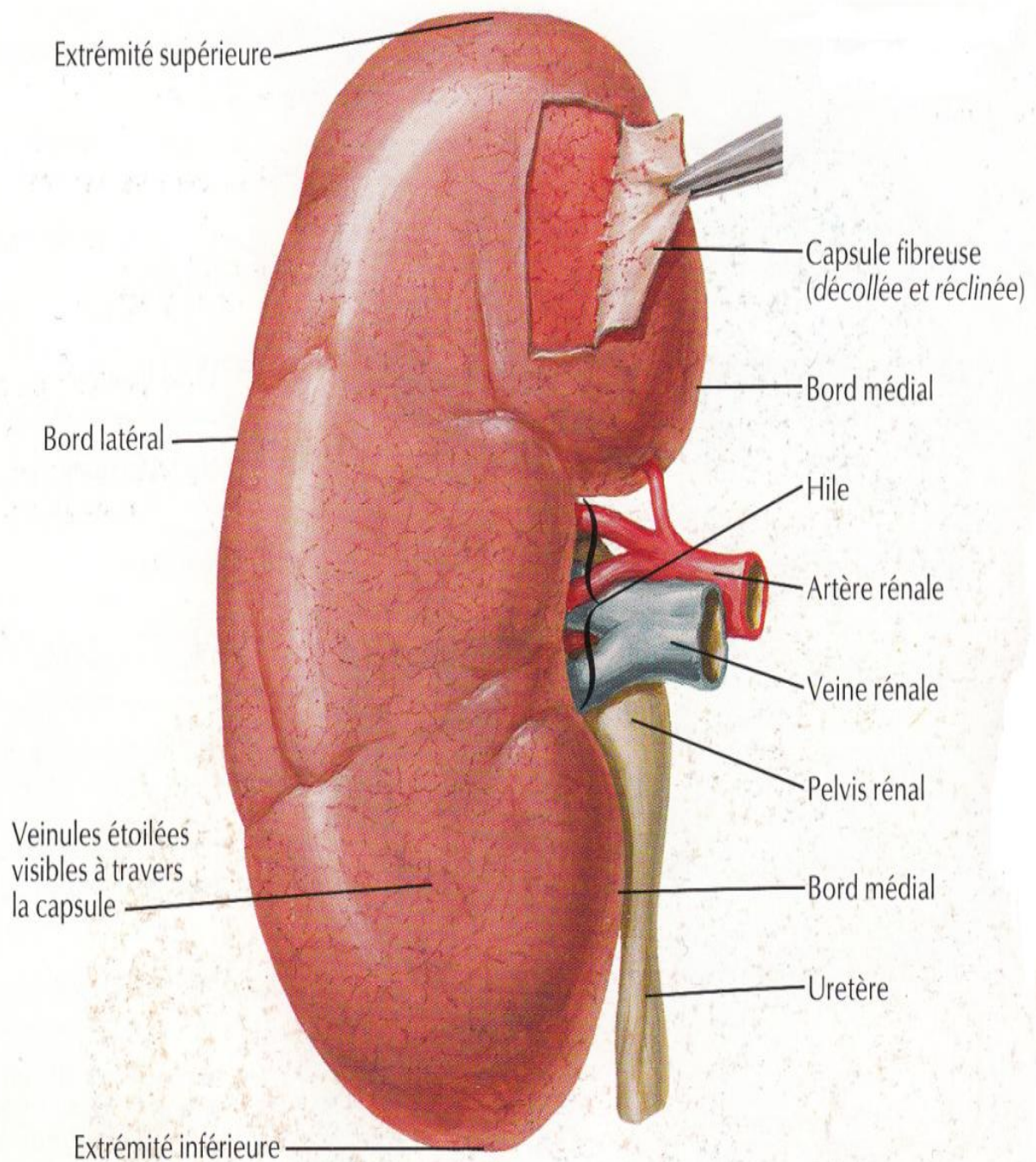


Figure 2 [3]: vue antérieure du rein montrant sa configuration externe

B. Configuration interne (figure 3)

- Le parenchyme rénal :

Schématiquement, on peut le subdiviser en deux zones :

- * Externe : la corticale, elle est constituée par les colonnes de Bertin, situées entre les pyramides de Malpighi de la médullaire, c'est le siège de la majorité des cancers rénaux.
- * Interne : la médullaire, formée par les pyramides de Malpighi, dont le sommet desquelles s'ouvre la papille. Ces pyramides peuvent être le siège des carcinomes des tubes de bellini.

- Les voies urinaires :

Les vois urinaires intra rénales sont représentées par :

- * Les calices: majeurs et mineurs, qui s'organisent en 3 groupes (Supérieur, moyen, et inférieur).
- * Bassinet : qui représente la confluence des calices.

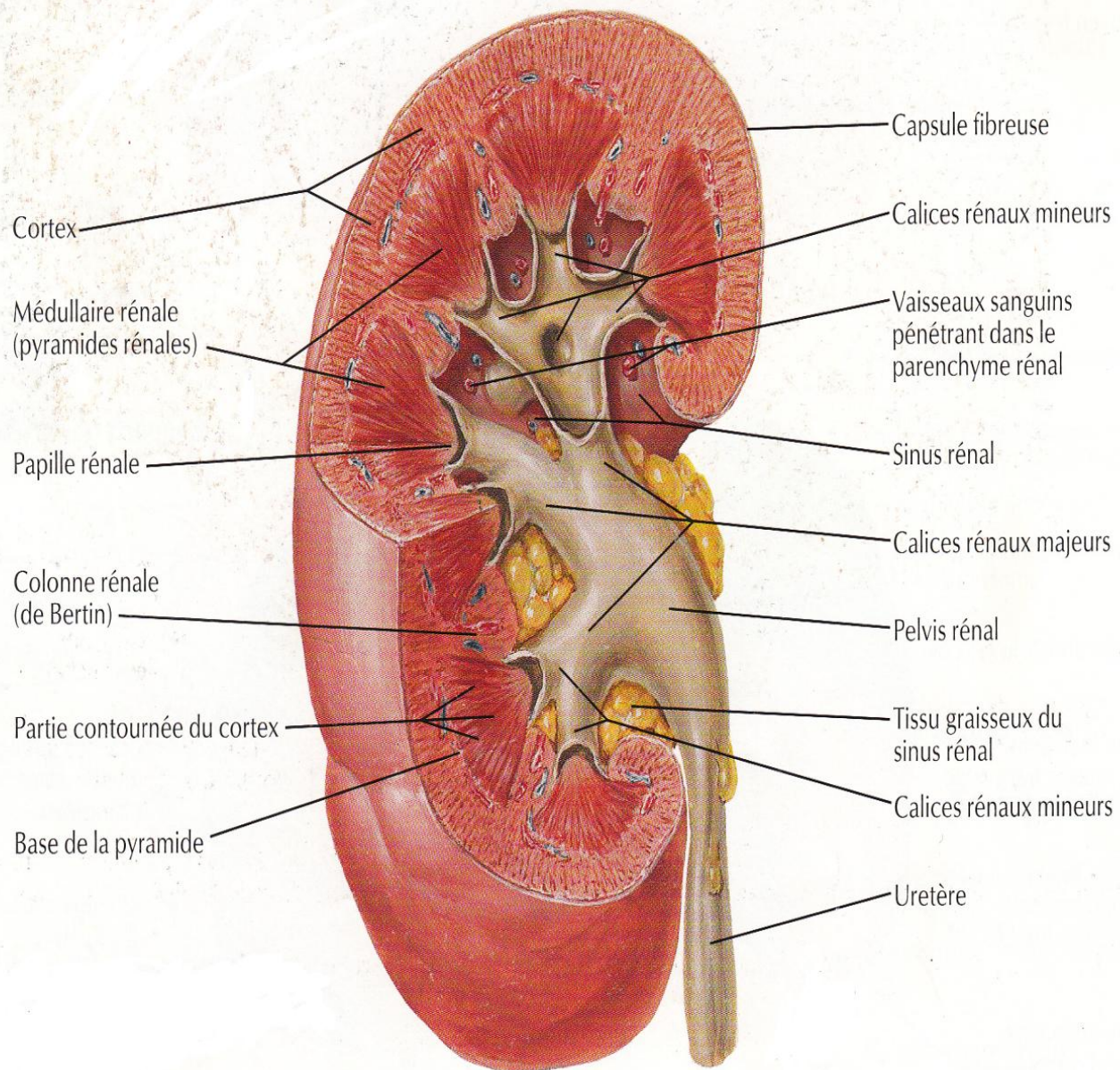


Figure 3 /3/. Vue antérieure du rein montrant sa configuration interne

1.3. Rapports

Les reins sont situés dans la loge rénale correspondante au niveau des fosses lombaires. Cette loge rénale est délimitée par le fascia péri rénale appelé encore fascia de GEROTA, constitué de 2 feuillets : un feuillet antérieur et un feuillet postérieur appelé fascia de ZUCKERKANDL. C'est par l'intermédiaire de cette loge que se font les rapports anatomiques des reins. Ces rapports sont indispensables à connaître pour l'abord chirurgical du rein.

A. Rapports antérieurs (figure 4)

En dehors de la loge rénale, la face antérieure du rein répond par l'intermédiaire de la graisse péri rénale et du péritoine pariétal postérieur aux organes digestifs. La connaissance de ces rapports est primordiale pour l'abord chirurgical antérieur transpéritonéal des reins. Ces rapports diffèrent selon le côté droit ou gauche :

- Les rapports antérieurs du rein droit se font avec le péritoine pariétal postérieur qui recouvre son 1/3 supérieur et moyen, la face inférieure du foie (Lobe hépatique droit) sur laquelle, il marque son empreinte, angle colique droit en contact avec son 1/3 inférieur et la deuxième portion du duodénum en contact avec son 1/3 interne de sa face antérieure.
- Les rapports antérieurs du rein gauche se font avec le péritoine pariétal postérieur, la face antéro interne de la rate qui s'appuie par l'intermédiaire du péritoine pariétal postérieur sur la partie externe de son pôle supérieur, le corps et queue du pancréas en rapport avec son 1/3 supérieur, la face postérieure de l'estomac par l'intermédiaire de la bourse omentale, au tiers gauche du côlon transverse et l'angle colique gauche par l'intermédiaire du fascia rétro-colique gauche et au côlon descendant qui repose sur ces 2/3 inférieurs.

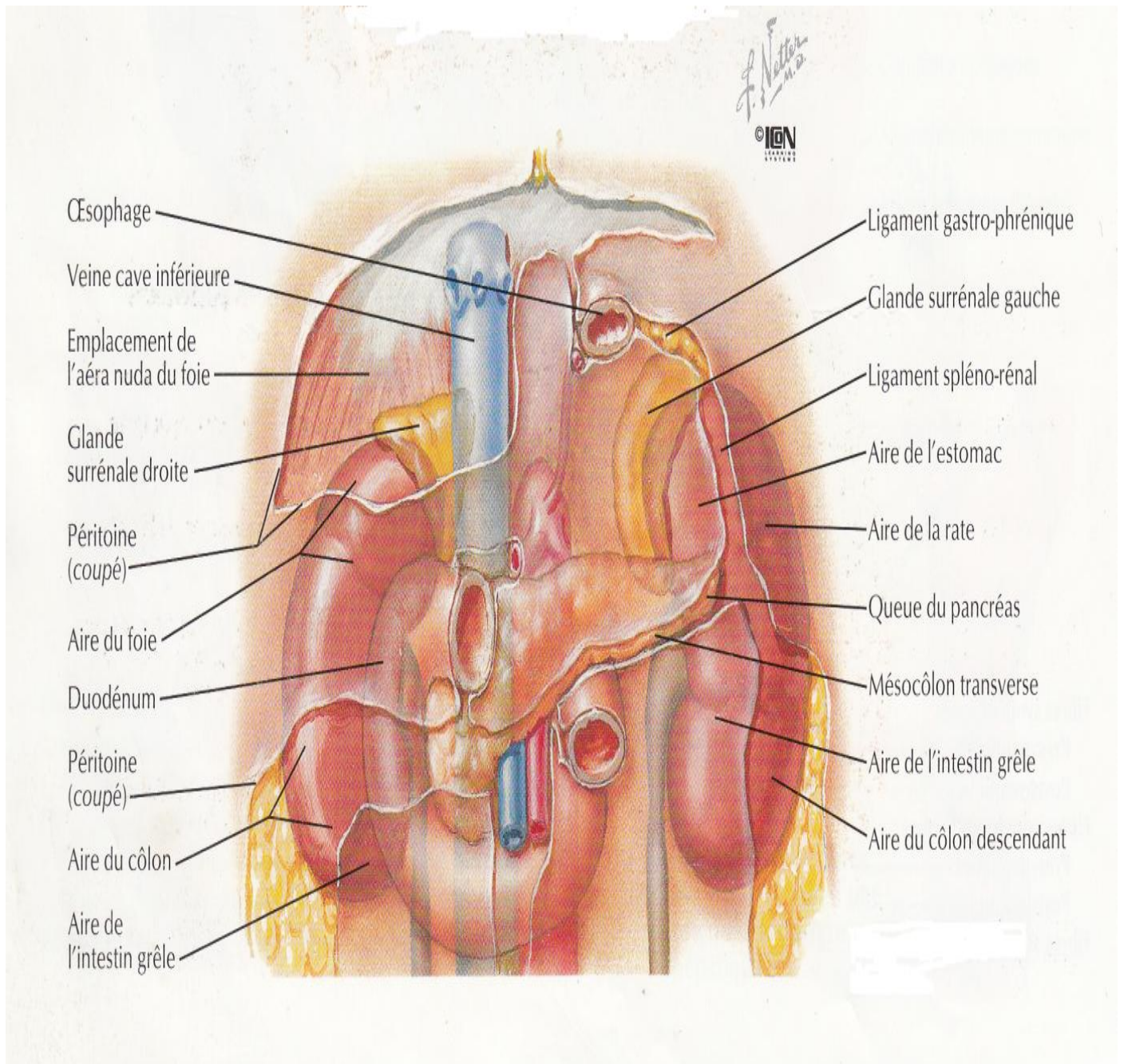


Figure 4 /3/ rapports antérieurs des reins

B. Rapports postérieurs (figure 5)

On peut subdiviser les rapports postérieurs des reins en 2 étages, un étage supérieur thoracique et un étage inférieur lombaire. La connaissance de ces rapports est indispensable dans l'abord chirurgical de la loge rénale par lombotomie.

– Le rein droit :

- L'étage thoracique : le rein droit présente des rapports avec le ligament costo-lombaire, le cul de sac costo-diaphragmatique à travers le diaphragme, les 2 dernières côtes et les 2 derniers espaces intercostaux,
- L'étage lombaire : le rein droit répond au muscle psoas par sa partie interne, au muscle carré des lombes et son aponévrose par son tiers moyen. Il a aussi des rapports avec le muscle Transverse de l'abdomen, le muscle dentelé postérieur et inférieur, le muscle grand oblique et grand dorsal.

– Le rein gauche :

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

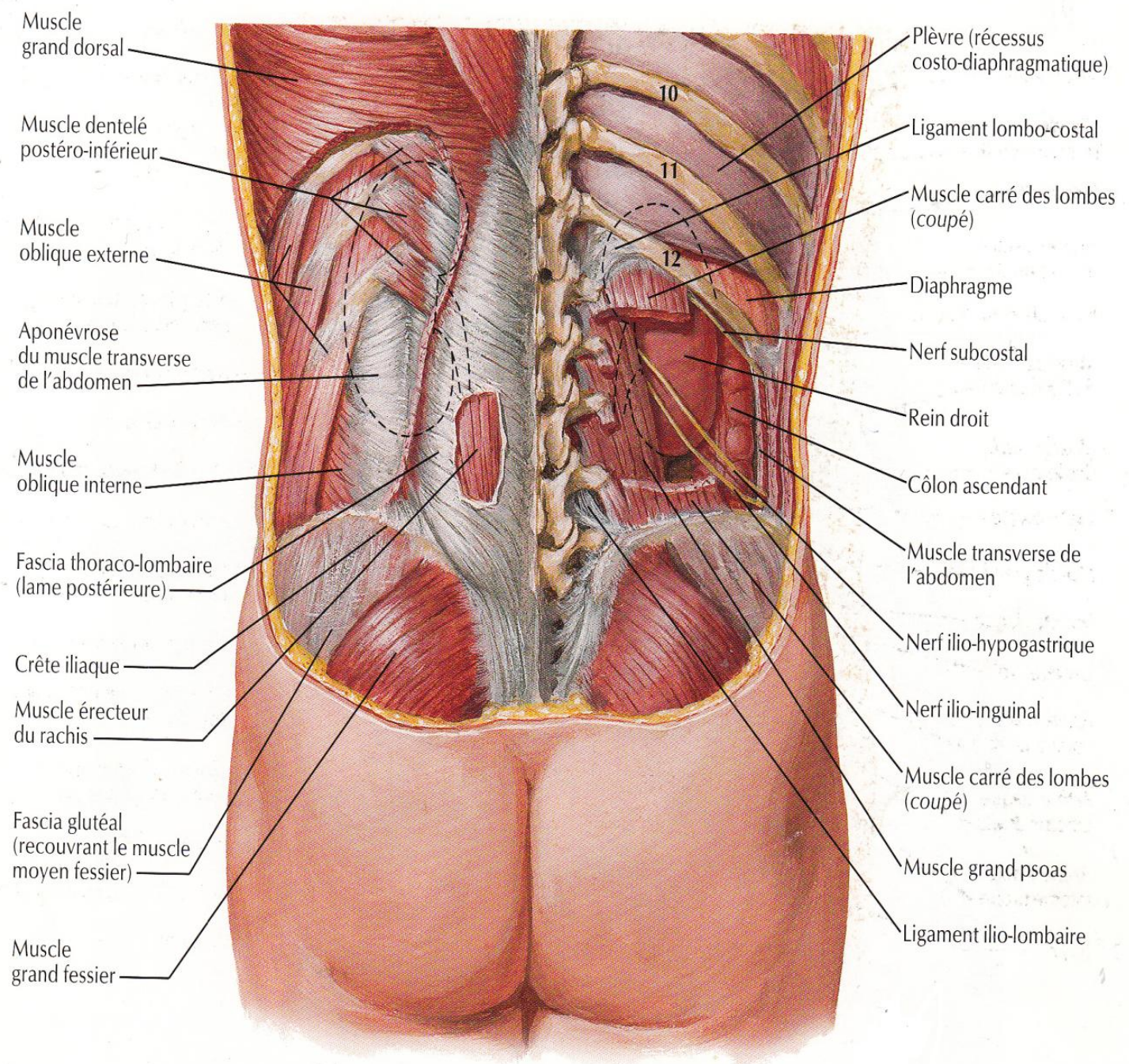


Figure 5 /3/ Rapports postérieurs des reins (plan profond et superficiel)

C. Rapports médiaux ou internes (figure 6)

- Le **rein droit**, par son bord médial, entre en rapport, de haut en bas, avec :
 - * la veine cave inférieure.

* Le pédicule rénal (l'artère rénale, la veine rénale, le bassinet, les lymphatiques et les nerfs).

* L'origine de l'uretère lombaire.

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

D. Rapports latéraux ou externes (figure 6)

Le bord externe du rein droit répond au diaphragme et à la ligne de réflexion du péritoine pariétal postérieur.

Il en est de même pour le rein gauche.

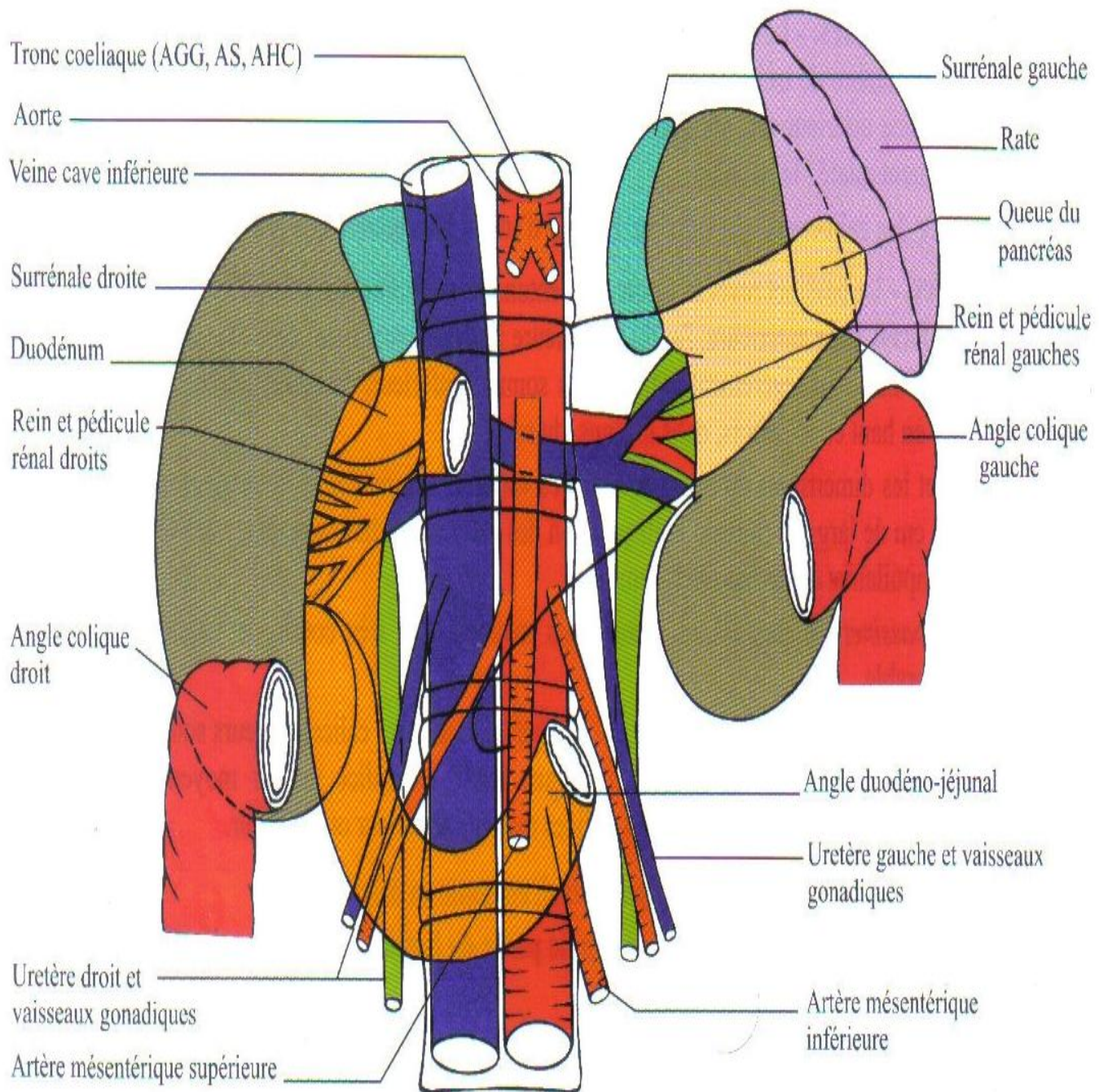


Figure 6 /2/ vue antérieure montrant les rapports médiaux et latéraux des reins

E. Rapports supérieurs

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

Il est nécessaire de connaître le rapport des reins avec les surrénales, car lors des tumeurs polaires supérieurs du rein on est amené à faire une néphrectomie associée à une surrenalectomie.

1.4. Vascularisation et innervation

A. Les artères rénales (figure 7)

Elles sont au nombre de deux, droite et gauche, naissent de l'aorte abdominale au niveau de la 1^{ère} vertèbre lombaire (L1). Chacune se divise, au voisinage du hile, en deux branches :

- Antérieure (Pré pyélique) qui se ramifie sur la face antérieure du bassinet en trois branches principale (l'artère segmentaire supérieure, segmentaire inférieure et mésorénale) destinées à vasculariser la face antérieure et le pôle supérieur et inférieur du rein.
- Postérieure (Rétro pyélique) qui contourne le bord supérieur du bassinet, puis descend en arrière de lui le long du bord postérieur du hile de telle manière à laisser libre et facilement abordable la partie extra hilaire de la face postérieure du bassinet (lieu des pyélotomies). Puis elle se divise en quelques branches destinées à vasculariser la face postérieure du rein.

Les artères rénales donnent naissance à l'artère surrénalienne inférieure, à l'artère urétérale, et aux artères polaires qui sont utiles à connaître en cas de chirurgie polaire. Celles-ci peuvent naître également de l'aorte.

B. Les veines rénales (figure 7)

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

- A droite la veine rénale est courte (3cm). Elle reçoit les veines urétériques supérieures et les veines capsulo-adipeuses.
- A gauche, elle est longue (7cm), plus haut située que la veine rénale droite, et passe en avant de l'aorte. Elle reçoit les mêmes veines que du côté droit en plus de la veine surrénalienne gauche et la veine gonadique gauche (Veine ovarienne ou testiculaire).

C. Les nerfs du rein (figure 8)

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

D. Les lymphatiques rénaux (figure 9)

Les collecteurs lymphatiques du rein accompagnent le pédicule rénal, ils sont disposés en deux groupes l'un antérieur, placé en avant de la veine, l'autre postérieur en arrière de l'artère.

- A droite : les collécteurs antérieurs, au nombre de 5 à 6, se rendent aux nœuds latéro-aortiques droits, étagés depuis l'artère rénale jusqu'à l'artère mésentérique inférieure.
- A gauche : les collecteurs lymphatiques se rendent tous aux nœuds latéro-aortiques gauches.

Connaitre la distribution lymphatique rénale est nécessaire lors de la chirurgie carcinologique afin de savoir les limites de la lymphadénectomie qui est comme suite :

3 types de curages ganglionnaires sont définis :

- La lymphadénectomie hilaire ou limité,correspand au curage des ganglions hilaire.
- La lymphadénectomie régionale, correspond au curage des ganglions para cave droit et para aortique gauche.
- La lymphadénectomie étendue, correspond au curage des ganglions latéro-cave, pré-cave, rétro-cave et inter-aortico-cave des piliers du diaphragme à l'origine de la veine cave inférieure à droite et l'exérèse des ganglions latéro-aortique, pré-aortique, rétro-aortique jusqu'à l'artère iliaque commune à gauche.

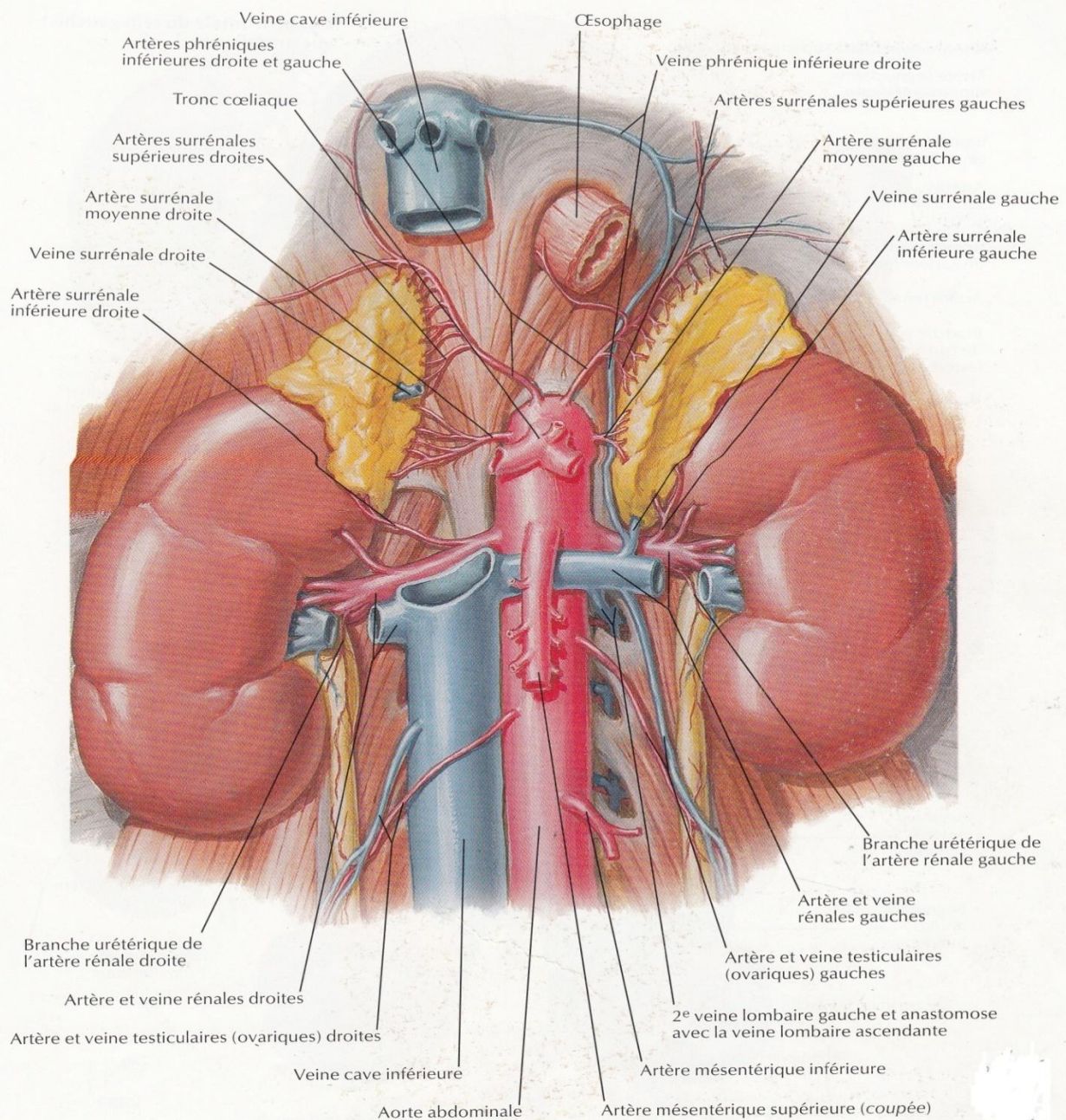


Figure 7 /3/ vascularisation artérielle et veineuse des reins

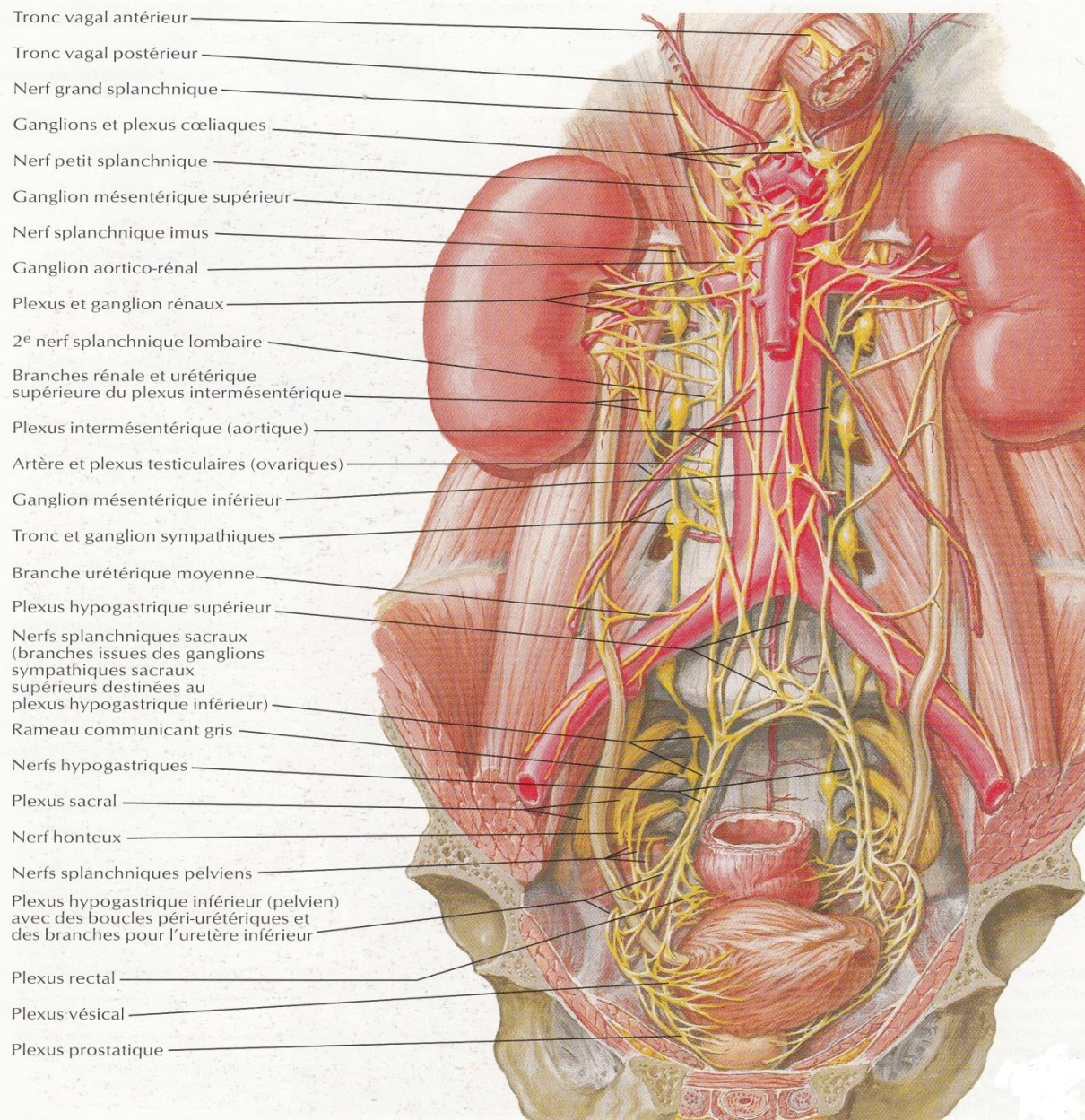


Figure 8 [3]: Innervation des reins

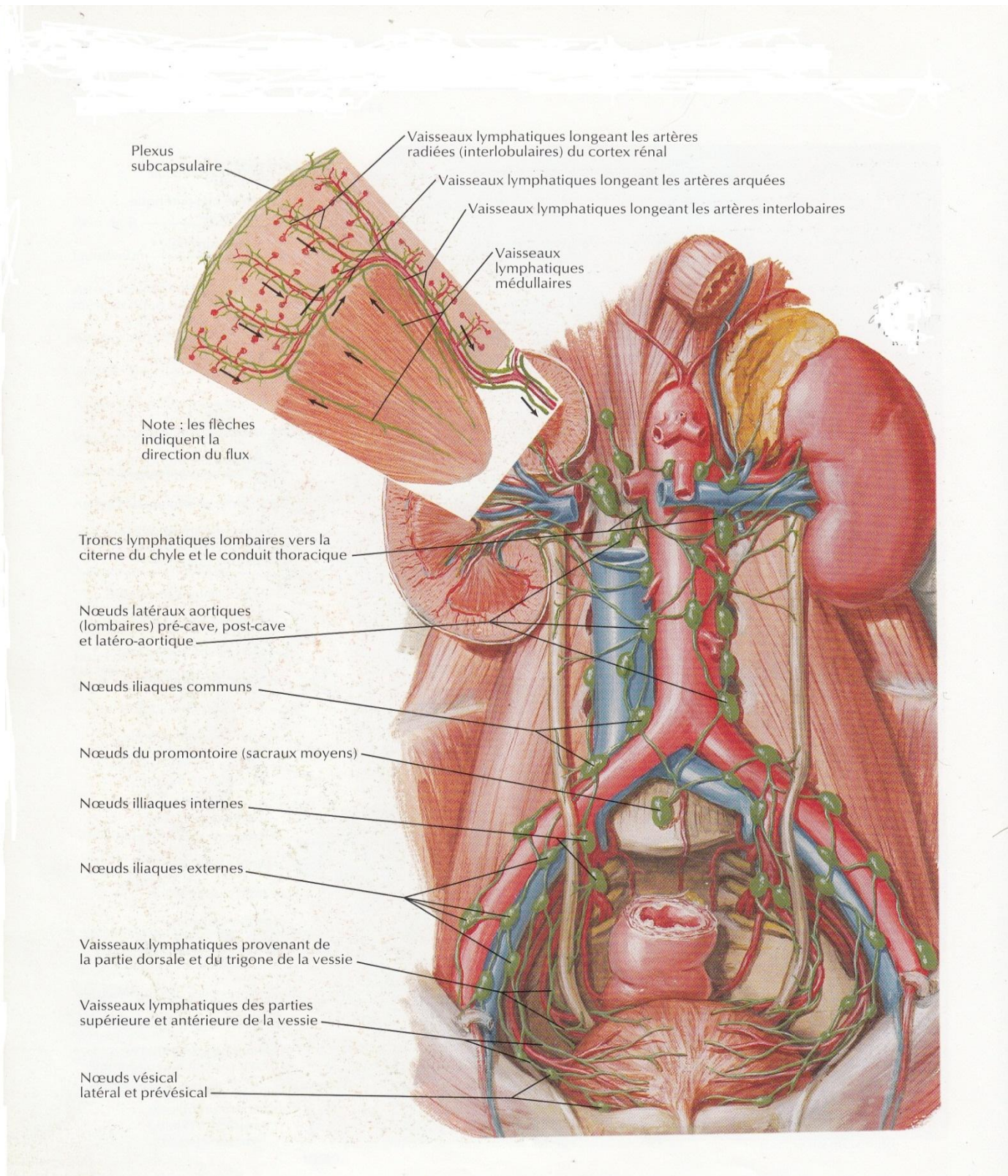


Figure 9 /3/ drainage lymphatique des reins

2. Rappel histologique/4/

L'intérêt du rappel histologique est de décrire les différents segments du néphron et définir l'origine de chaque type histologique retrouvé dans les tumeurs du rein héréditaires en fonction de ces différents segments.

2.1. Structure histologique des différents segments du néphron [5](figure 10)

2.1.1. Le glomérule rénal de malpighi

Le corpuscule de Malpighi, structure sphérique de 200 μm , est le lieu de filtration initiale du sang qui arrive par les artérioles afférentes. Cette filtration va produire l'urine primitive. Il est donc composé de deux pôles ; un pôle vasculaire et un pôle urinaire. Entre les deux se situe la barrière de filtration.

A. Le pôle vasculaire

Il est constitué par l'artériole afférente qui se divise en 4 à 6 branches, elles-mêmes se divisent chacune en un réseau capillaire anastomosé autonome, soutenu par du tissu interstitiel, le mésangium. L'ensemble forme le glomérule vasculaire ou peloton vasculaire.

Les cellules mésangiales possèdent des prolongements cytoplasmiques.

Leur rôle est donc multiple :

- Soutien du floculus et rôle trophique
- Contrôle du flux sanguin intra-glomérulaire et donc de la filtration
- Fonction phagocytaire vu qu'elles possèdent également des propriétés macrophagiques.

Les capillaires convergent pour donner l'artériole efférente qui ressort au voisinage de l'artériole afférente.

B. Le pôle urinaire

Il correspond à la capsule de Bowman, formée par deux feuillets, un viscéral qui recouvre le peleton capillaire, bordé de podocytes, l'autre pariétal qui englobe l'ensemble et se prolonge par le tube contourné proximal.

C. La barrière de filtration

Elle correspond à ce qui se trouve entre le sang d'une part et le contenu de la chambre urinaire d'autre part, c'est-à-dire :

- Un endothélium capillaire de type fenêtré, dont les pores permettent le passage de tous les éléments non cellulaires du sang.
- La membrane basale du capillaire, couche continue et non fenêtrée, joue le rôle d'ultrafiltre, permettant le passage de molécules inférieures à un certain poids moléculaire.
- Podocytes: ces cellules entourent les capillaires, et s'enchevêtrent par leurs expansions cytoplasmiques (appelées pieds de 1er ordre), à la manière des pièces d'un puzzle. Elles reposent sur la membrane basale par l'intermédiaire d'expansions membranaires cytoplasmiques (pieds de 2ème ordre).

2.1.2. Tube contourné proximal

Formé par deux portions:

- Une portion contournée ou tube contourné proximal (TCP) Le plus long 12 à 14 mm, le plus large (50 à 60 μ m). L'épithélium est constitué de 5 à 7 cellules cubiques à noyau arrondi en position médiane (jusqu'à 1/3 basal). Ces cellules épithéliales des tubes proximaux et distaux portent le nom de néphrocytes. Leur cytoplasme est riche en organites, nombreuses mitochondries allongées

surtout au pôle basal, appareil de Golgi supranucléaire, vésicules d'endocytose et lysosomes dans la région apicale.

- Une portion droite qui a la même structure que le TCP.

Le TCP constitue l'origine des carcinomes à cellules claires.

2.1.3. Anse de henlé

L'anse de Henlé est une portion en forme de U dont les parties hautes larges sont réunies par une portion basse grêle.

Portions larges (ou épaisses) : Portions descendante et ascendante, diamètre de 30 à 40 μm , épithélium cubique simple, leur structure est proche de celles des tubes droits qui leur sont contigus.

Portion grêle : C'est la partie active de l'anse. Diamètre de 12 à 15 μm , épithélium pavimenteux simple, 2 à 3 cellules très aplaties avec un noyau ovalaire faisant saillie dans la lumière, le cytoplasme est pauvre en organites, nombreux complexes de jonction et quelques microvillosités courtes au pôle apical. Elle est située dans la partie interne des pyramides de Malpighi (avec les tubes collecteurs), forme un virage en épingle à cheveux et remonte plus ou moins haut selon les néphrons. L'anse de Henlé des néphrons juxta-médullaires est longue, elle descend jusqu'au sommet des pyramides de Malpighi, alors que l'anse des néphrons centro-corticaux est courte, elle n'entre que partiellement dans la médullaire.

2.1.4. Tube contourné distal

Au niveau du tube contourné distal les cellules épithéliales sont cubiques et possèdent peu de microvillosités au pôle apical (pas de bordure en brosse) ; au pôle basal les invaginations de la membrane plasmique qui contiennent aussi des mitochondries sont toutefois moins développées qu'au niveau du tube

contourné proximal. Au niveau du pôle vasculaire, l'épithélium du tube contourné distal se différencie et présente une « macula densa ».

Le TCD constitue l'origine des tumeurs papillaires.

2.1.5. Tube collecteur ou tube de bellini

Les tubes collecteurs débutent dans les irradiations médullaires et descendent jusqu'au sommet des pyramides de Malpighi. Ils sont bordés par un épithélium cubique formé de deux types de cellules, dont les contours sont bien visibles :

- Des cellules claires, les plus nombreuses, ayant à leur face apicale de rares et courtes microvillosités sont pauvres en organites.
- Des cellules intercalaires (ou cellules alpha), sombres, moins nombreuses, sont reconnaissables en microscope électronique et présentent à leur pôle apical des microvillosités et au pôle basal des replis de la membrane plasmique avec des mitochondries. Elles renferment de nombreux ribosomes et des vacuoles.

Les oncocytomes se développent à partir des cellules intercalaire de type A du TC, tandis que les carcinomes chromophobe se développent à partir des cellules intercalaire de type B.

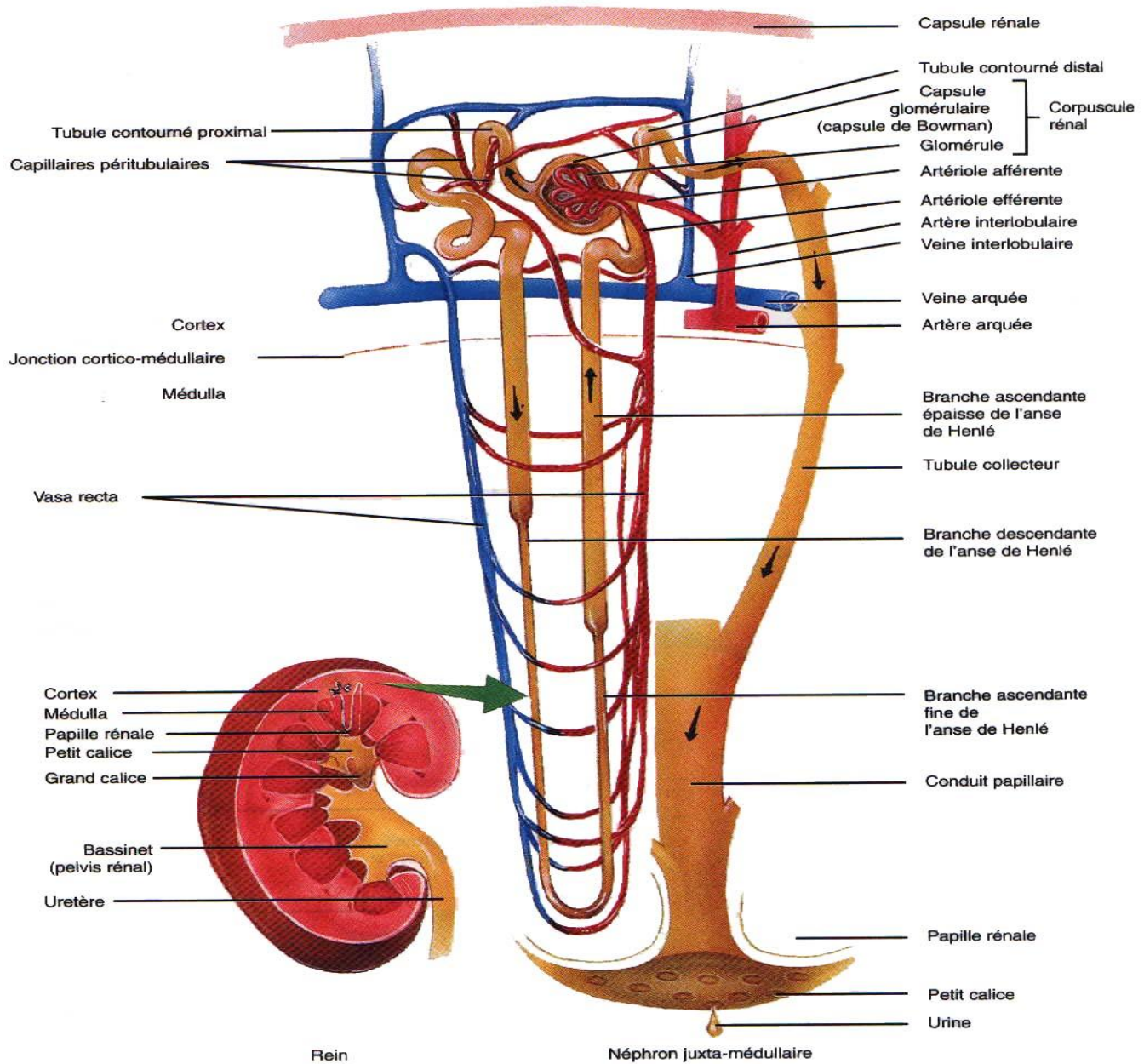


Figure 10/5: Schéma montrant l'organisation du néphron.

III. Anatomopathologie des tumeurs rénales héréditaires

1. Classification anatomopathologique des tumeurs rénales héréditaires

Sept ans après la conférence de consensus tenue par des experts de l'union internationale contre le cancer et l'américain joint comittee (AJC) [6], une nouvelle classification des tumeurs du rein a été proposée par l'organisation mondiale de la santé en 2004 (*tableau 1*).

Dans cette classification les pathologistes ont démembré plus de 30 types histologiques de tumeurs rénales, dans 6 nouvelles entités ont été rajoutées, sans mettre le point sur les tumeurs rénales héréditaire.

Dans ce chapitre on va essayer d'individualiser les tumeurs rénales familiales à partir de la classification de l'OMS 2004, vu leurs particularités notamment sur le plan clinique, imagerique et prise en charge thérapeutique.

Le tableau 2 classe ces tumeurs en deux groupes selon la malignité ou la bénignité.

Tumeurs à cellules rénales Carcinome à cellules claires Carcinome kystique multiloculaire à cellules claires Carcinome papillaire du rein Carcinome chromophile du rein Carcinome des tubes collecteurs de Bellini Carcinome médullaire du rein Carcinome avec translocation Xp11 Carcinome associé au neuroblastome Carcinome fusiforme et tubulaire mucineux Carcinome inclassable Adénome papillaire oncocytome	Tumeurs mésenchymateuses survenant principalement chez les enfants Sarcome à cellules claires Tumeur rhabdoïde Néphrome mésoblastique congénital Tumeur rénale ossifiante des enfants Survenant principalement chez les adultes Léiomyosarcome Angiosarcome Rhabdomyosarcome Histiocytome fibreux malin Hémangiopéricytome Ostéosarcome Angiomyolipome Angiomyolipome épithélioïde Léiomyome Hémangiome Lymphangiome Tumeur cellulaire juxta glomérulaire Tumeur cellulaire interstitielle réno médullaire Schwannome Tumeur fibreuse solitaire
Tumeurs métanéphriques Adénome métanéphrique Adénofibrome métanéphrique Tumeur stromale métanéphrique	
Tumeurs néphroblastiques Restes néphrogéniques Néphroblastome Néphroblastome kystique partiellement différencié	
Tumeurs neuro-endocrines Carcinoïde Carcinome neuro-endocrine Tumeur primitive neuro-ectodermique neuroblastome phéochromocytome	Tumeurs mixtes épithéliales et mésenchymateuses Néphrome kystique Tumeur mixte épithéliale et stromale Sarcome synovial
Tumeurs cellulaires germinales Tératome choriocarcinome	Tumeurs hématopoïétiques et lymphoïdes Lymphome Leucémie Plasmocytome Tumeurs métastatiques

Tableau 1: classification anatomopathologique OMS 2004 des tumeurs rénales.

Tumeurs maligne	Tumeurs bénignes
Tumeurs à cellules rénales :	Tumeurs à cellules rénales :
Carcinome à cellule claire	Oncocytome
Carcinome chromophile	
Carcinome papillaire type 1	Tumeurs mésenchymateuse
Carcinome papillaire type 2	Angiomyolipome
	Kyste rénal
Tumeurs mésenchymateuse	
Angiomyolipome épithéloïde	

Tableau 2 : classification tumeurs rénales héréditaire en tumeurs bénignes ou malignes.

2. Description des types histologiques retrouvés dans les tumeurs rénales héréditaires

2.1. Carcinome à cellule claire (CCC)

C'est la plus fréquente des tumeurs malignes du rein (80 % des carcinomes rénaux), qui dérive de l'épithélium du tube contourné proximal.

L'aspect macroscopique du carcinome à cellule claire (CCC), caractéristique, est celui d'une tumeur jaune soufrée, solide ou partiellement kystique, présentant des remaniements hémorragiques ou nécrotiques (*figure 11*). Les tumeurs de petite

taille sont en général arrondies et bien limitées. En cas de tumeur volumineuse ou d'évolution prolongée, des calcifications et éventuellement des ossifications peuvent être observées. Ces tumeurs, lorsqu'elles font saillie sur la convexité du rein, font redouter une infiltration de la graisse périrénale.

Microscopiquement, le CCC est composé principalement de cellules claires, agencées en acini ou structures pseudo-alvéolaires, voire en massifs compacts au sein d'un stroma richement vascularisé ou myxoïde. On peut aussi trouver une proportion variable de cellules éosinophiles et plus rarement de cellules fusiformes sarcomatoïdes. Les variantes comportant des contingents importants de cellules éosinophiles et sarcomatoïdes sont toujours de haut grade (grades 3 et 4 de Fühman).

Le profil immuno-histochimique associant une expression de l'antigène épithélial membranaire (EMA), de vimentine et de CD10 évoque une origine issue des cellules du Tube Contourné Proximal.

L'altération génétique associée au CCC est une atteinte du gène Von Hippel Lindau (gVHL) situé sur le chromosome 3, ce qui explique leurs riches vascularisations caractéristiques (par production excessive du VEGF)[7].

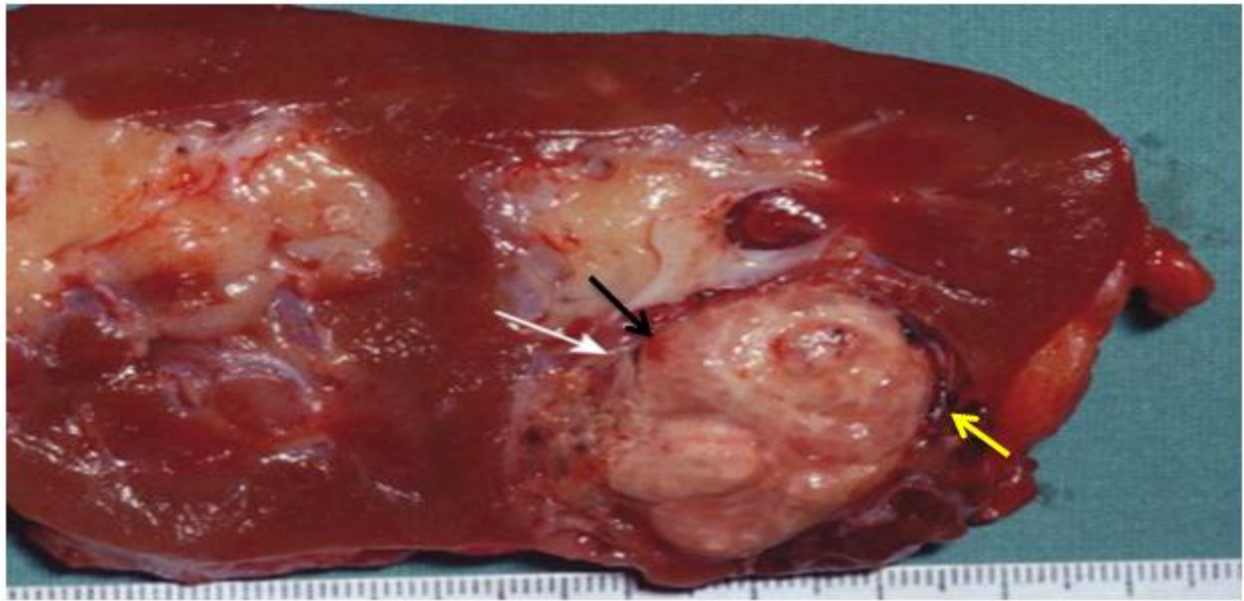


Figure 11/8/ : masse solide bien limitée de siège cortical de couleur clair (blanc à jaune soufre) (flèche blanche) contenant des remaniements hémorragiques (flèche noir) et nécrotiques (flèche jaune).

2.2 Tumeurs papillaires

Les tumeurs papillaires représentent le second groupe le plus fréquent de tumeurs du rein (environ 10%), elles sont issues des cellules du tube contourné distal ou les reliquats métanéphriques.

Macroscopiquement, Ce sont des tumeurs à point de départ cortical. Elles sont bien limitées et encapsulées. Leur taille varie entre 1 et 18 cm (moyenne 6,2 cm). Les carcinomes papillaires sont compacts lorsqu'ils sont de petite taille. Ils peuvent apparaître mi-compact mi-kystique ou entièrement kystiques, voire nécrotiques alors volontiers riches en cristaux de cholestérol. Cette particularité est liée à la présence d'amas plus ou moins volumineux de lipophages (macrophages surchargés en graisse) dans l'axe des franges papillaires que dessine la tumeur. Ces aspects

sont plus habituels dans les carcinomes papillaires de type I classiquement de meilleur pronostic.

Microscopiquement, il faut différencier entre 2 types de carcinome papillaire. Le type 1 a une architecture papillaire majoritaire. Les papilles sont tapissées d'une assise de cellules plutôt cubiques à cytoplasme peu abondant pale. L'axe des papilles est souvent élargi par des macrophages spumeux (*figure 12*). Le type 1 a un grade de fuhrman le plus souvent bas (grade I à II). Le type 2 a une architecture focalement papillaire et majoritairement compacte. Les cellules sont plus cylindriques, plus volumineuses à cytoplasme éosinophile. Les noyaux pluristratifiés sont très atypiques, fortement nucléolés et correspondent le plus souvent à un fuhrman de haut grade III ou IV.

L'expression de la cytokératine en particulier de la CK7 est très caractéristique des carcinomes papillaires et joue un rôle important dans leurs diagnostic positif.

Sur le plan génétique, on retrouve le plus souvent une trisomie 7 et une trisomie 17 associées à une perte de l'Y dans les adénomes tubulo-papillaires et les carcinomes tubulo papillaire de bas grades. De plus, les formes les plus agressives comportent souvent une trisomie 16, 12 et 20 et une délétion du 14. Pour les formes héréditaires, ils sont liés essentiellement aux mutations du gène FH (leiomyomatose héréditaire) et du gène MET (carcinome tubulo-papillaire héréditaire). Quelques cas liés au syndrome de Birt-Hogg-Dubé ont aussi été rapportés.

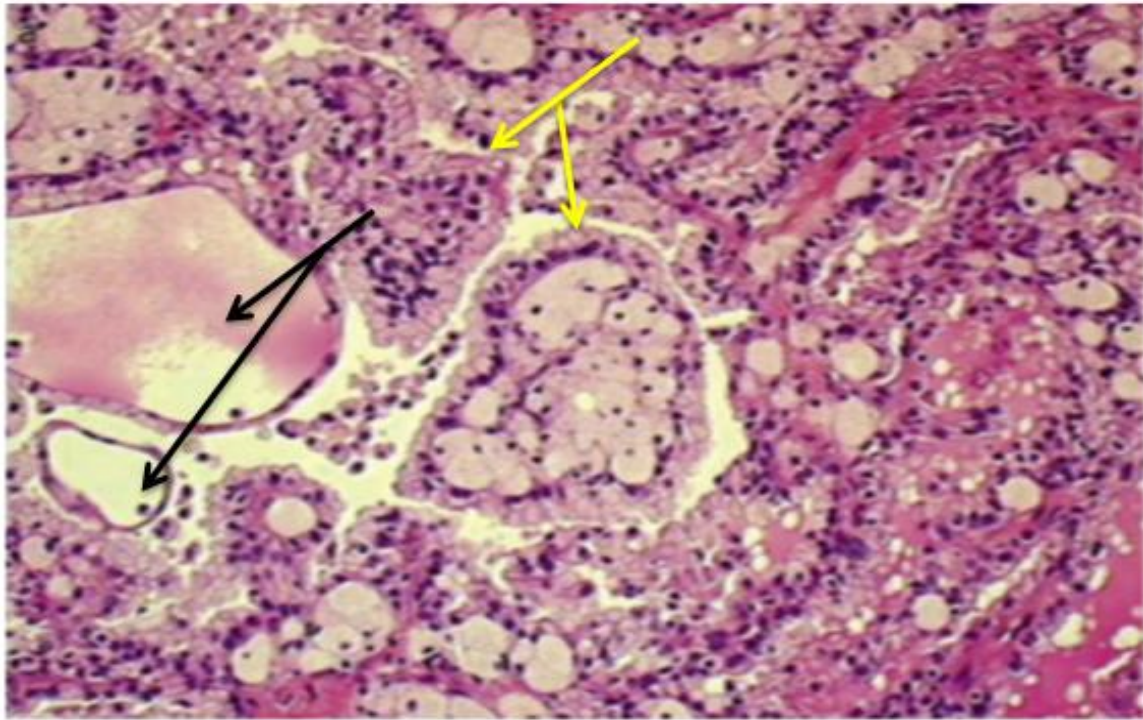


Figure 12 /8/ petites cellules Cubiques à noyau central agencées en papilles (flèche jaune) avec des Macrophages spumeux dans l'axe des papilles (flèche noir).

2.3 Carcinome chromophile

Ces carcinomes représentent 5% des tumeurs à cellules rénales et seraient de malignité atténuée [9,10]. Ils se développent à partir des cellules intercalaires de type B du tube collecteur.

Macroscopiquement, ce sont des tumeurs arrondies, compactes, homogènes, de coloration typiquement beige rosée et bien limitées, comme les oncocytomes. Ils sont en revanche en général dépourvus de cicatrice fibreuse centrale (85 % des cas). Les remaniements nécrotiques et hémorragiques sont rares et l'apanage des tumeurs ayant acquis un volume important. Dans certains cas, la tumeur peut se présenter comme une lésion multikystique avec des cloisons plus ou moins épaisses contenant des cellules chromophobes.

Microscopiquement, le carcinome chromophile est constitué de cellules de grande taille à contours polyédriques, à membrane cytoplasmique rigide, à cytoplasme clair mais non optiquement vide. Le noyau a un aspect typique fripé et anguleux, mais jamais arrondi. Deux types cellulaires peuvent coexister, un type à grandes cellules claires et un type à cellules plus petites dont le cytoplasme est finement éosinophile. Il existe peu de remaniements hémorragiques et en règle peu de stroma.

En immunohistochimie, les carcinomes chromophiles sont positifs aux anticorps dirigés contre les cytokératines et sont très nettement colorés par le fer colloïdal (coloration histochimique de Hale) (figure 13).

Génétiquement, il existe des pertes de matériel chromosomique impliquant 7 chromosomes, essentiellement le chromosome 1, le chromosome 2 et le chromosome 13. Dans 56% des cas, la tumeur présente une perte du bras court du chromosome 3 [11, 12, 13].

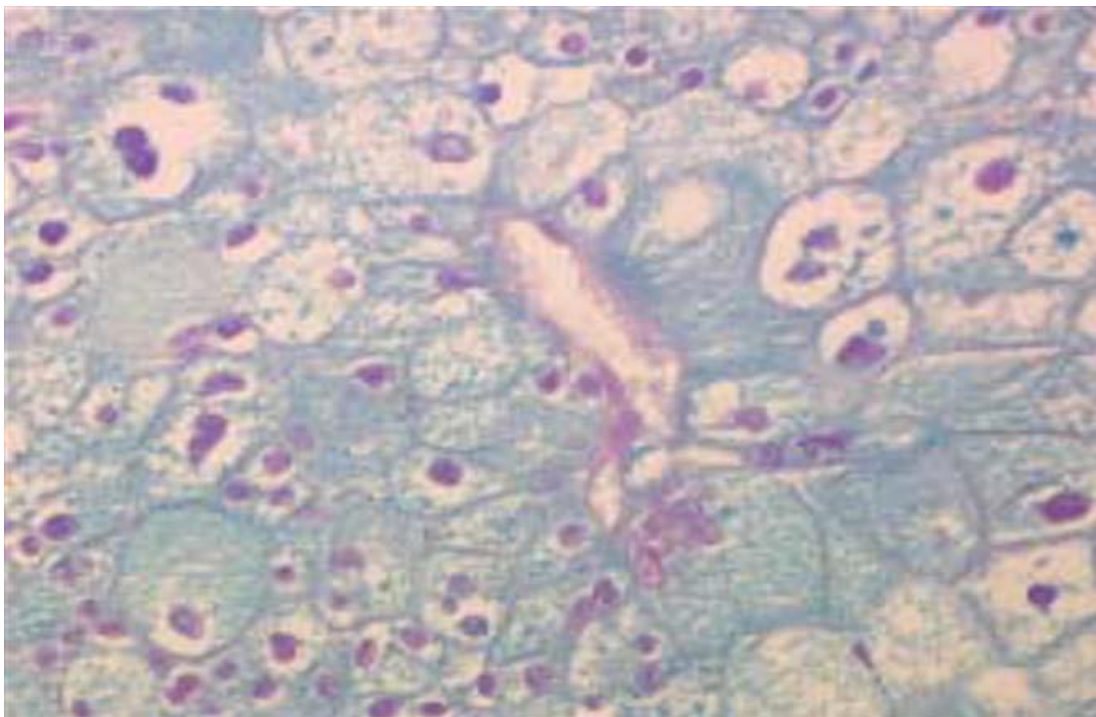


Figure 13/8: la coloration de hale, montre un marquage bleuâtre, dense, diffus avec une condensation cytoplasmique pour le carcinome chromophile.

2.4 Les oncocytomes

L'oncocytome se rencontre avec une fréquence proche (5 à 7 %) [13]. Cette tumeur se développe à partir des cellules intercalaires de type A du tube collecteur.

L'oncocytome se présente macroscopiquement (figure 14) sous forme d'une volumineuse masse sphérique, mesurant en moyenne 7 cm de diamètre et possédant une pseudocapsule [14]. Elle apparaît homogène à la coupe et ne comporte pas ou très rarement des zones de nécrose, d'hémorragie ou de calcifications, quelle que soit sa taille [15]. Ceci la différencie du CCC qui est habituellement parsemé de plages nécrotiques et hémorragiques d'autant plus nombreuses que le volume tumoral est plus grand. Une cicatrice centrale, faite d'une toile fibreuse stellaire, est caractéristique de cette tumeur mais rencontrée seulement dans 33 à 54 % des cas [14]. Il existe dans de rares cas des zones d'effraction capsulaire, des emboles vasculaires et des foyers de nécrose, sans valeur pronostique [15].

Microscopiquement, l'oncocytome est formé exclusivement de cellules oncocytaires [14,15], qui sont des cellules larges avec un cytoplasme granuleux éosinophile anormalement riche en mitochondries. L'agencement cellulaire est variable, le plus souvent en amas, en travées ou en cordons, au sein d'un stroma pauvre fait uniquement d'une fine trame vasculaire.

En immunohistochimie, les oncocytomes sont positifs aux anticorps dirigés contre les cytokératines et présentent une négativité à la vimentine et au CD10.

Sur le plan génétique, il existe peu d'anomalies rapportées aux oncocytomes, à l'exception des pertes des chromosomes 1, 14 et 19 [16]. En fait, le développement de l'oncocytome serait associé à une anomalie caractéristique de la structure de

l'ADN mitochondrial. Pour les formes héréditaires, ils sont liés à une mutation du gène FLCN (syndrome de Birt-Hogg-Dubé).

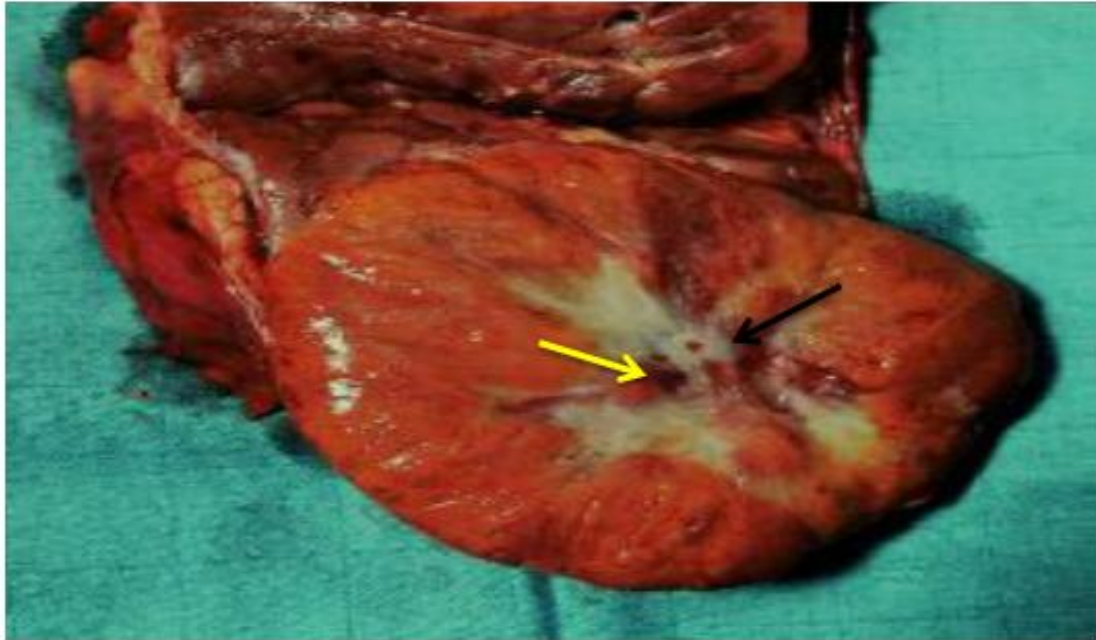


Figure 14/8: tumeur rénale polaire supérieure de couleur brunâtre, caractérisée par la présence d'une cicatrice fibreuse centrale d'aspect étoilé (flèche noir), par une surface luisante et par des remaniements hémorragiques (flèche jaune). Cette tumeur est bien limitée, ne dépasse pas la capsule rénale et n'envahit pas le reste du parenchyme rénal

2.5 Les angiomyolipomes

❖ Macroscopie :

- Les angiomyolipomes classique : L'AML se présente macroscopiquement comme une masse rénale expansive, non infiltrante, bien limitée mais non encapsulée. Sa taille moyenne lors du diagnostic peut varier de 1cm à plus de 20cm [17, 18]. Cette tumeur est en général corticale et préférentiellement située aux pôles rénaux [19, 20]. La localisation pararénale est exceptionnelle [19]. Il n'existe habituellement pas au sein d'un angiomyolipome classique de nécrose, ni de calcification du parenchyme rénal [17]. A la coupe, Il existe habituellement des plages jaunâtre, lobulaire plus au moins importante correspondant au contingent adipeux de la masse, la distribution des trois composantes de l'AML est variable. A noter que la composante adipeuse peut ne pas être retrouvée dans 5 à 15% des cas [17, 21].
- Les angiomyolipomes épithéloïdes : La tumeur est le plus souvent de grande taille (> 6 cm), compacte blanc grisâtre, mal limitée avec des remaniements hémorragiques. On évoque plus un carcinome rénal qu'un AML en l'absence de tissu adipeux reconnaissable. La tumeur peut être largement extériorisée par rapport au rein et ne lui être reliée que par un fin pédicule. On retrouve fréquemment des foyers d'hémorragie intratumorale ainsi que des zones de nécrose [18, 21].

❖ Microscopie :

- Les angiomyolipomes classiques (figure 15) : AML est constitué de la juxtaposition de trois tissus : adipeux mature, des vaisseaux et des fibres musculaires lisses en proportion variable [21]. Lorsque le contingent musculaire lisse est prédominant la tumeur apparait comme une masse solide régulière donnant à la coupe l'apparence d'un léiomyome [19, 22, 23]. Les

remaniements hémorragiques observés au sein de l'AML sont fréquents, car les structures vasculaires composant cette lésion sont anormales. Les parois vasculaires au sein de la tumeur sont épaissies avec une prolifération musculaire lisse et l'absence de composante élastique leur donnant un aspect histologique de veines artérialisées, semblable aux malformations artério-veineuses et aux shunts [17, 24, 25]. Ces malformations prédisposent à la formation d'anévrismes et expliquent le caractère fortement hémorragique de ces tumeurs [17, 25, 26].

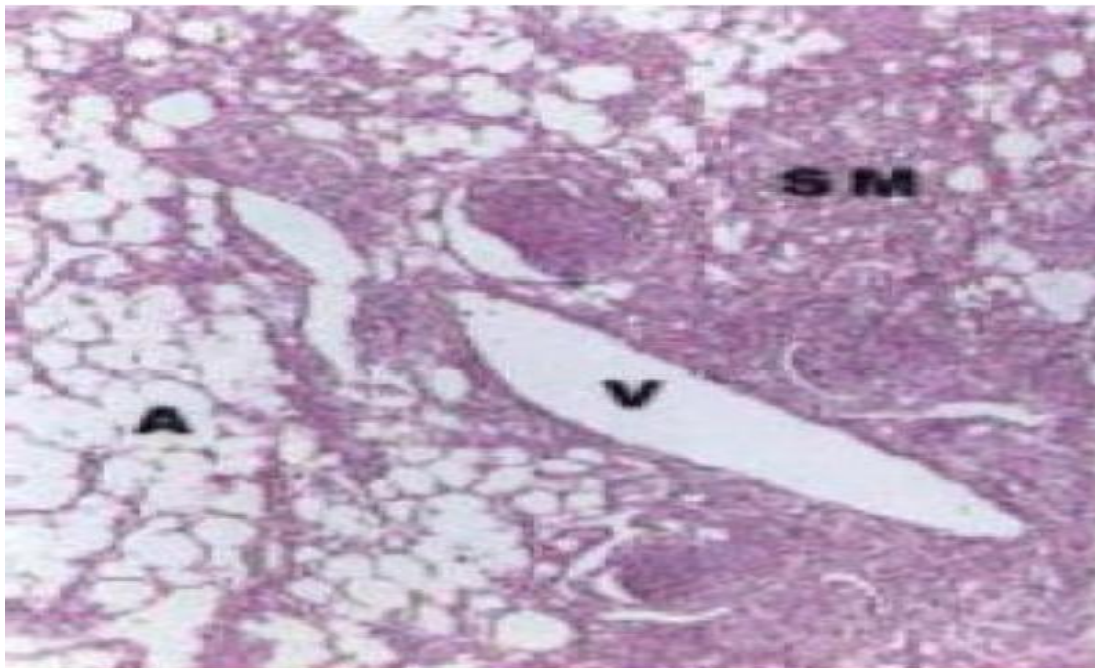


Figure 15 [4]: aspect histologique de la constitution de l'AML :

A : cellule adipeuse mature

V : cellule vasculaire

SM : cellule musculaire lisse

- Les angiomyolipomes épithélioïde (figure 16) : Le diagnostic de l'AML épithélioïde du rein est histologique sur pièce de néphrectomie totale, partielle ou sur biopsie à l'aiguille fine. La prolifération tumorale est faite le plus souvent de cellules épithélioïdes globuleuses polygonales ou ovoïdes, éosinophiles de grande taille (figure 15). Cette prolifération peut contenir aussi des cellules fusiformes, ayant volontiers un cytoplasme abondant et clarifié [18, 27]. Le plus souvent aucun secteur d'AML classique n'est observé [18, 28]. La présence d'au moins 5% de cellules épithélioïde dans la tumeur prélevée est un critère pour poser le diagnostic d'AMLe[27].

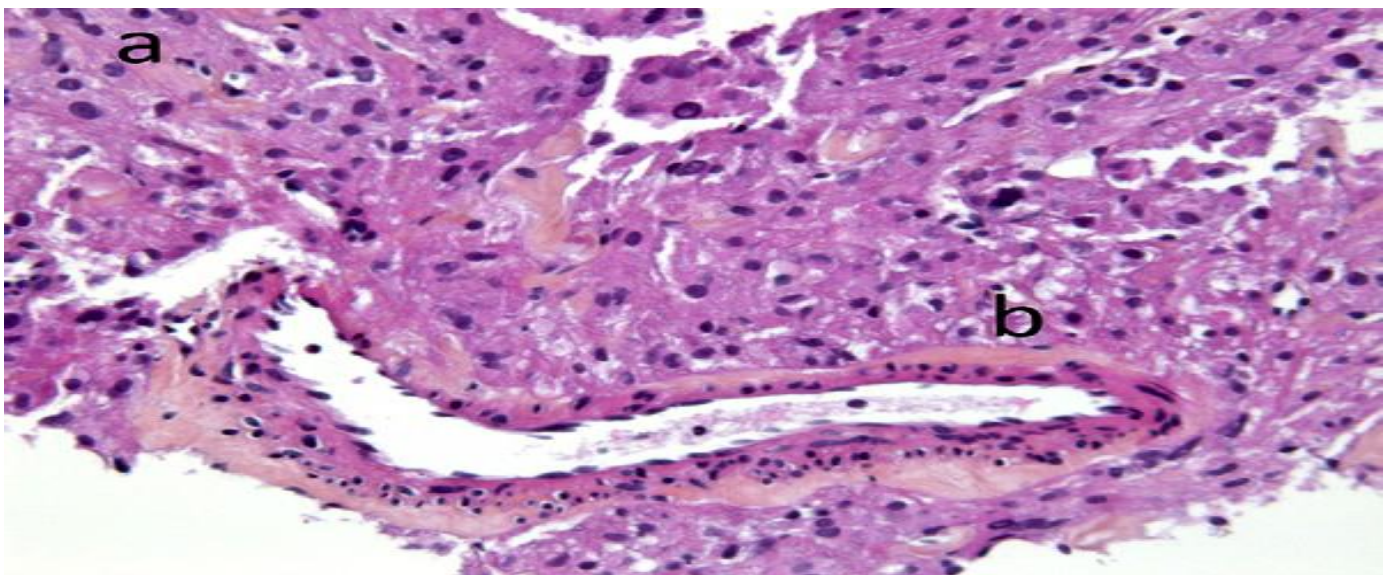


Figure 16 [4] Coupes histologiques d'AMLe à partir de biopsies à l'aiguille fine.

Coloration Hématoxyline–Éosine–Safran. **a**: angiomyolipome triphasique cellules musculaires lisses, adipocytes, vaisseaux dystrophiques ; **b**: contingent épithélioïde : cellules polygonales claires périvasculaires.

❖ Immunohistochimie :

L'immunohistochimie est un examen clé dans le diagnostic différentiel entre les angiomyolipomes et les carcinomes à cellules claires. Les immunomarquages montrent l'absence d'expression de cytokératines et la Co expression des marqueurs musculaires (actine) et des marqueurs des mélanosomes (HMB45, melan A) qui permettent la distinction de l'AML du carcinome à cellule rénal [18, 28]. Il peut exister aussi une expression nucléaire des récepteurs oestrogéniques et progestéroniques qui existent dans les noyaux des fibres musculaires lisses de certains AML [18, 29, 30], ce qui explique sa forte prédominance féminine et éclaire le rôle de la grossesse dans leurs croissances et leurs ruptures hémorragique [29, 31].

3. Rappel sur les facteurs histo-pronostiques

3.1. Facteurs pronostiques des cancers rénaux

A. Classification TNM

L'examen anatomopathologique de la pièce de néphrectomie ou sur biopsie en cas de suspicion de tumeurs rénales héréditaires (vu l'attitude conservatrice requise) permet d'établir un stade P (pour pathological) TNM (tumor, node, metastasis) du CCR.

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

T – Tumeur primitive :

- TX La tumeur primitive ne peut être évaluée
- T0 Aucune preuve de tumeur primitive
- T1 Tumeur limitée au rein ≤ 7 cm de grand axe
 - T1a Tumeur limitée au rein ≤ 4 cm de grand axe
 - T1b Tumeur limitée au rein > 4 cm mais ≤ 7 cm de grand axe
- T2 Tumeur limitée au rein > 7 cm de grand axe
 - T2a Tumeur limitée au rein > 7 cm mais ≤ 10 cm de grand axe
 - T2b Tumeur limitée au rein > 10 cm
- T3 Tumeur intéressant les veines principales ou envahissant la graisse périrénale ou du sinus rénal mais sans atteindre le fascia de Gerota
 - T3a Tumeur envahissant la veine rénale ou ses branches de division segmentaires, la graisse du sinus rénal ou péri-rénale mais n'atteignant pas la surrénale et ne dépassant pas le fascia de Gerota.
 - T3b Tumeur envahissant la veine cave sous forme d'un thrombus sous diaphragmatique.
 - T3c Tumeur envahissant la paroi de la veine cave inférieure ou thrombus s'étendant au-dessus du diaphragme
- T4 Tumeur s'étendant au-delà du fascia de Gerota, incluant l'envahissement de contiguïté de la surrénale homolatérale.

N – Envahissement des ganglions régionaux :

- NX les adénomégalies ne peuvent être évaluées
- N0 Pas de métastase ganglionnaire
- N1 Métastase ganglionnaire unique
- N2 Plus de 1 métastase ganglionnaire

M – Métastase à distance :

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



T1 : Tumeur ≤ 7 cm, limitée au rein.



T2 : Tumeur > 7 cm, limitée au rein.



T3a : Envahissement de la graisse péri-rénale.



T3b : Envahissement de la veine rénale.



T3c : Envahissement de la veine cave sus-diaphragmatique.



T4 : Envahissement des organes de voisinage.

B. Autres facteurs

➤ Grade de fuhrman (tableau 3)

Le grade de Fuhrman est depuis sa description en 1982 le facteur histologique pronostique qui reste incontournable et qui statistiquement a la plus grande valeur pronostique. Il est utilisé dans tous les carcinomes à cellules rénales même si plus récemment l'utilisation dans les carcinomes papillaires et chromophobes est controversée [33].

Taille noyau	Contours noyau	nucléoles	Cellules monstrueuses
Grade I : rond, Petites tailles Environ 10 microns	Réguliers	Absents Ou imperceptibles	0
Grade II : plus Volumineux Environ 15 microns	Discrètes irrégularités	Visible à G X 400	0
Grade III : Volumineux Environ 20 microns	Nettement irréguliers	Visible à G X 100	0
Grade IV	Irréguliers multilobés	Idem grade III	Cellules monstrueuses

Tableau 3: classification de fuhrman

➤ **Invasion microvasculaire**

La micro-angio-invasion apparaît liée significativement à la taille tumorale, le grade de Führman, le stade, la progression métastatique ainsi qu'à la survie à travers différentes études uni- et multivariées [34].

➤ **Type cellulaire**

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

➤ **Nécrose tumorale**

La nécrose tumorale, jugée au niveau microscopique, apparaît également comme facteur pronostique indépendant. Il convient donc de la noter ainsi que d'en réaliser une estimation quantitative [35].

3.2. Facteurs pronostiques des angiomyolipomes

Les facteurs pronostiques des angiomyolipomes dépendent des :

- Critères histologique : atypies cytonucléaire élevée, présence de composante épithéloïde, invasion vasculaire ou des organes de voisinage, présence de nécrose et infiltration périrénale.
- Critères liés au risque de rupture hémorragique : taille $\geq 80\text{mm}$, importance des contingents vasculaire et graisseux, existence de micro anévrysme intratumoraux plus de 5 mm.
- Critères propre aux AML épithéloïdes, posés par Nese et al [36]: l'association à la STB, présence de remaniements nécrotiques de taille supérieure à 7 cm, L'extension extra-rénale, L'invasion de la veine rénale et une Croissance rapide de la tumeur constatée lors du suivi radiologique.

IV. Génétique des tumeurs rénales héréditaires

1. Bases génétiques de la carcinogénèse

Les tumeurs sont la résultante de nombreux facteurs, d'une part les facteurs endogènes (immunité, hormones...) et d'autre part les facteurs exogènes (environnement, toxiques...).

Pour l'initiation et l'évolution d'une tumeur, la cellule somatique doit subir une série d'altération au niveau de son génome. Ces altérations peuvent survenir successivement dans le temps au cours de la vie (cancer sporadique). Parfois, certaines de ces altérations sont héritées d'un parent (tumeur héréditaire).

1.1. Mécanismes de la carcinogénèse

1.1.1. Introduction

Le cancer est une maladie multifactorielle due à la dérégulation de l'expression de gènes importants intervenant dans le métabolisme normal de la cellule. Ainsi des altérations sur les gènes de contrôle de la division cellulaire, de la différenciation et/ou de la mort cellulaire peuvent rompre l'équilibre permanent qui assure l'homéostasie tissulaire. Par ailleurs, des mécanismes normaux de réparation des mutations de l'ADN existent, sous la dépendance de gènes spécifiques et un dysfonctionnement de l'un de ces gènes expose l'individu à la multiplication des mutations et au risque de développement d'un cancer avec une grande fréquence et une survenue plus précoce.

1.1.2. La carcinogénèse est un processus multi-étape

Afin d'aboutir à un cancer la cellule doit subir non pas une, mais plusieurs mutations (3 à 7 mutations) lors de sa transformation. Ceci explique le délai souvent long (plusieurs années) entre la 1^{ère} mutation et l'apparition d'un cancer.

Après la transformation de la cellule normale en cellule cancéreuse, d'autres étapes vont conduire la cellule cancéreuse à la formation d'une tumeur primitive, à l'invasion des tissus ou organes voisins puis à la dissémination à distance sous forme de métastases. Ces différentes étapes caractérisent la progression tumorale, sous la dépendance de nouvelles altérations génétiques (AG) (*Figure 17*).

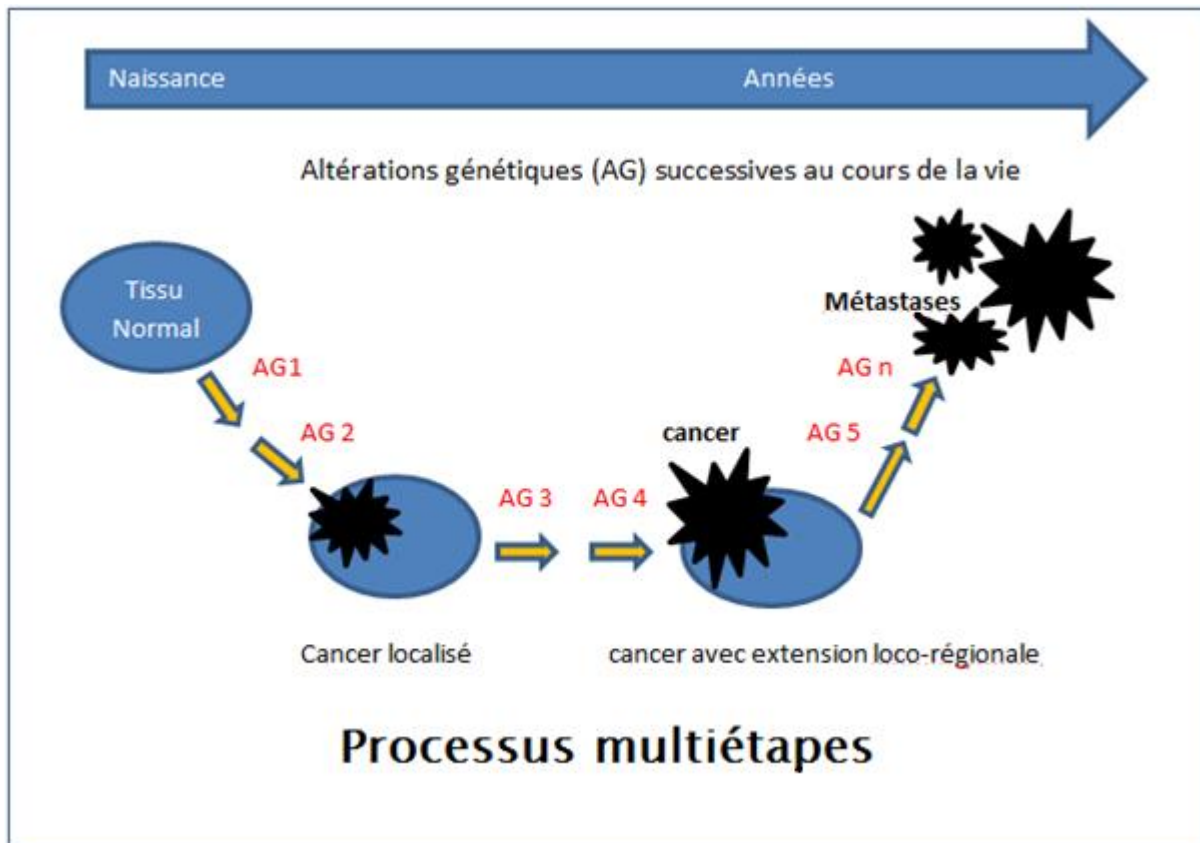


Figure 17/37/ représentation schématique de la progression tumorale.

La transformation du tissu normal en cancer puis en métastase nécessite plusieurs altérations génétiques qui se succèdent dans le temps, ainsi cette transformation peut prendre plusieurs années.

Contrairement aux formes sporadiques, dans les cancers héréditaires une altération génétique est contenue dans l'ADN à l'étape des cellules germinales (gamètes) et peut donc être transmise par le porteur à la descendance. Par conséquent, les individus héritant de cette mutation ont déjà franchi à la naissance une première étape dans le processus de transformation cancéreuse. Cela explique le début plus précoce du cancer dans les formes héréditaires par rapport aux formes sporadiques (figure 18).

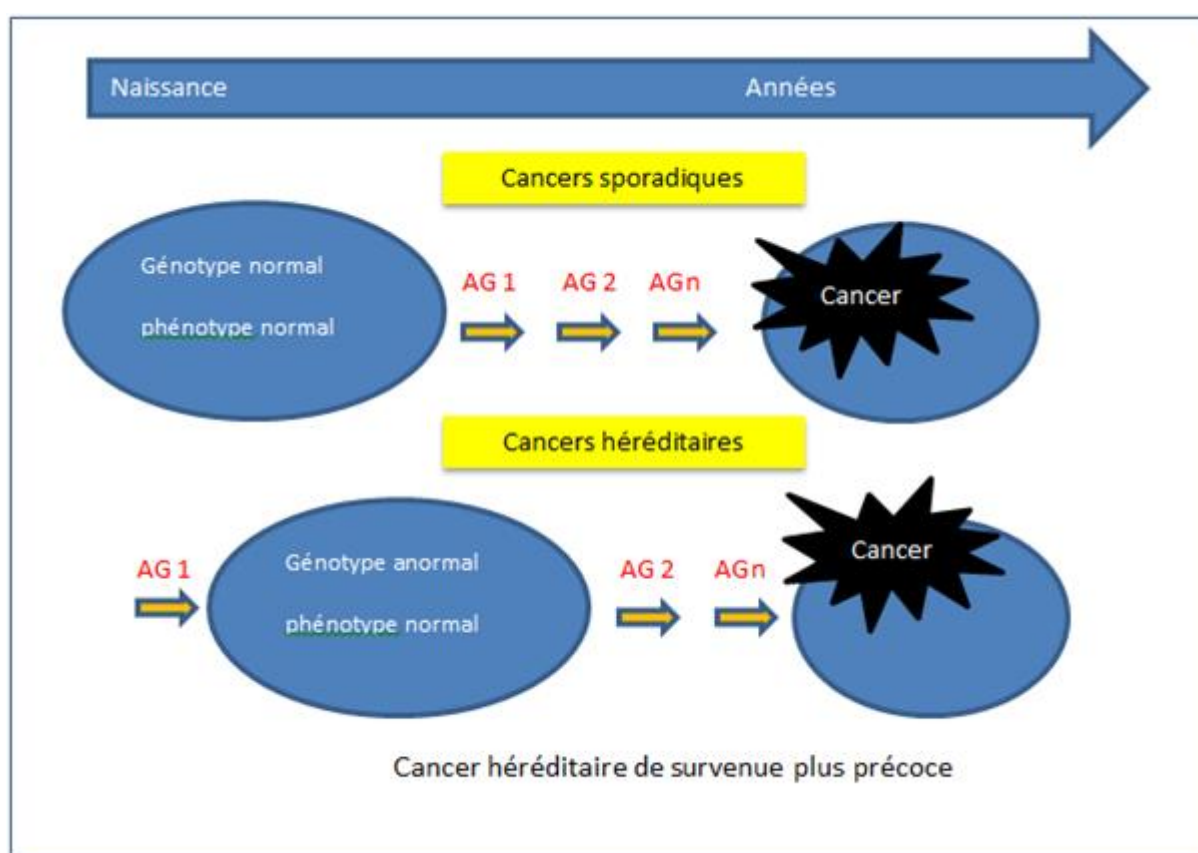


Figure 18/37/ représentation schématique expliquant la survenue des cancers héréditaires à un âge plus précoce. Ceci est dû au fait que la première altération génétique est déjà présente à la naissance (hérité des parents)

La prédisposition héréditaire aux cancers s'exprime de 3 façons :

- 1) Au sein de syndromes associant différents cancers (syndrome de Birt-Hogg-Dubé, maladie de Von Hippel Lindau)
- 2) Au sein de syndromes associant des dysplasies voire des dysmorphies particulières (la scléreuse tubéreuse de bourneville)
- 3) Comme une entité singulière qui ne diffèrent pas alors des formes sporadiques en dehors de leur survenue précoce (cancer de la prostate).

Les cancers héréditaires sont des maladies rares qui représentent moins de 5% des cancers. La transmission de la prédisposition est généralement autosomique dominante et à forte pénétrance (C'est-à-dire que la probabilité pour un parent de transmettre l'anomalie à sa descendance et d'exprimer le phénotype correspondant à la maladie est élevée).

1.1.3. Les gènes impliqués dans la carcinogenèse et la progression tumorale

A. Contrôle de la prolifération cellulaire

a) Les oncogènes

Les proto-oncogènes sont des gènes cellulaires normaux qui codent pour des protéines dont la fonction est la transmission d'un signal de prolifération cellulaire de l'extérieur de la cellule jusqu'au noyau.

Lorsqu'un proto-oncogène a une fonction altérée par la survenue d'une mutation on l'appelle oncogène. Ces derniers vont jouer un rôle d'accélérateur du cycle cellulaire, Conduisant ainsi à la favorisation de la croissance et la prolifération des cellules et induisant leurs transformations cancéreuses.

L'action des oncogènes est dite dominante car l'altération d'une seule des 2 copies du gène (allèles) est suffisante pour participer au phénotype tumoral (*figure 19*).

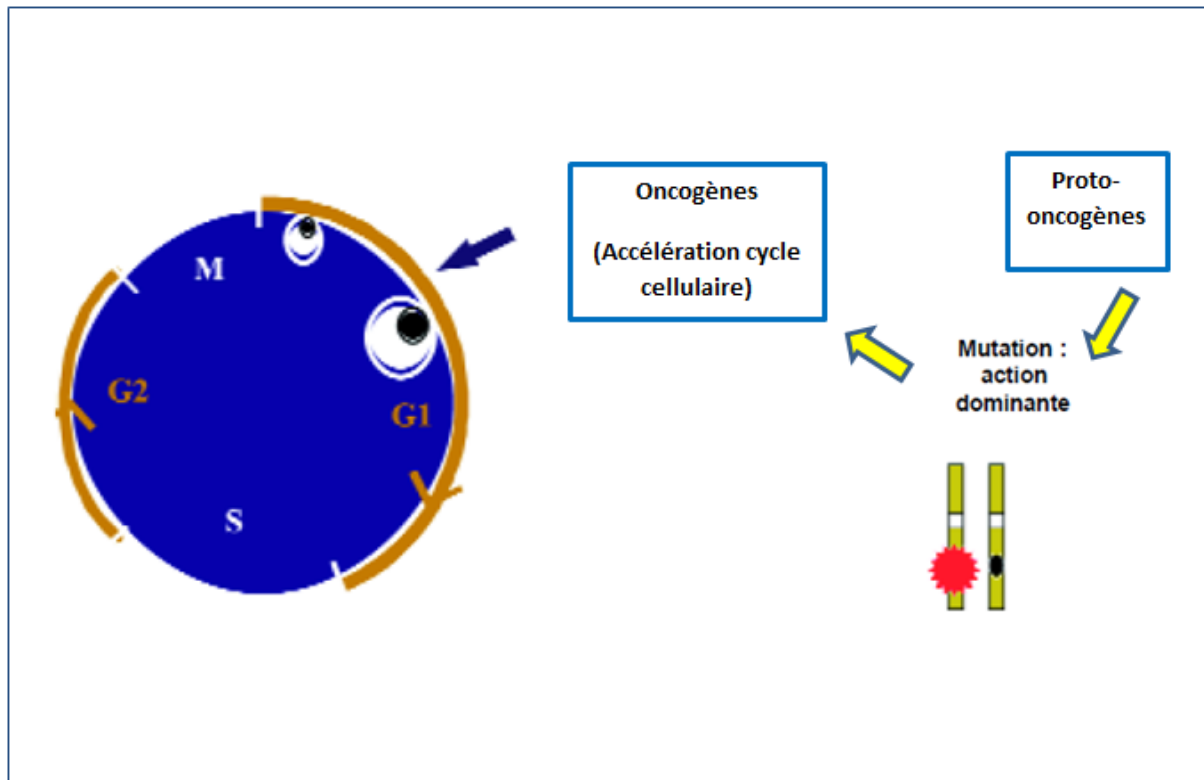


Figure 19/37: les proto-oncogènes nécessitent la mutation d'un seul allèle pour leurs transformations en oncogènes et jouer un rôle d'accélérateur du cycle cellulaire, conduisant à la formation de cancer.

b) Les gènes suppresseurs de tumeurs

Comme les oncogènes, les gènes suppresseurs de tumeurs sont des gènes intervenant dans le processus biologique normal d'une cellule. Toutefois, ils ont une fonction opposée à celle des oncogènes, jouant un rôle de frein sur la croissance et la prolifération cellulaire. Ils interviennent dans le développement d'une tumeur lorsqu'ils ne peuvent plus servir de frein à la croissance de la cellule (*figure 20*).

A la différence des oncogènes, leur action est récessive, les deux copies du gène devant être altérées pour que se produise l'effet anormal (absence de la protéine correspondante qui ne joue plus le rôle de frein sur la prolifération).

Ce concept de gène suppresseur a été établi pour la première fois par Knudson en 1971, établissant la nécessité de deux événements indépendants pour inactiver le gène (altération du premier allèle du gène puis du second ultérieurement) et conduire à une transformation maligne (*figure 21*).

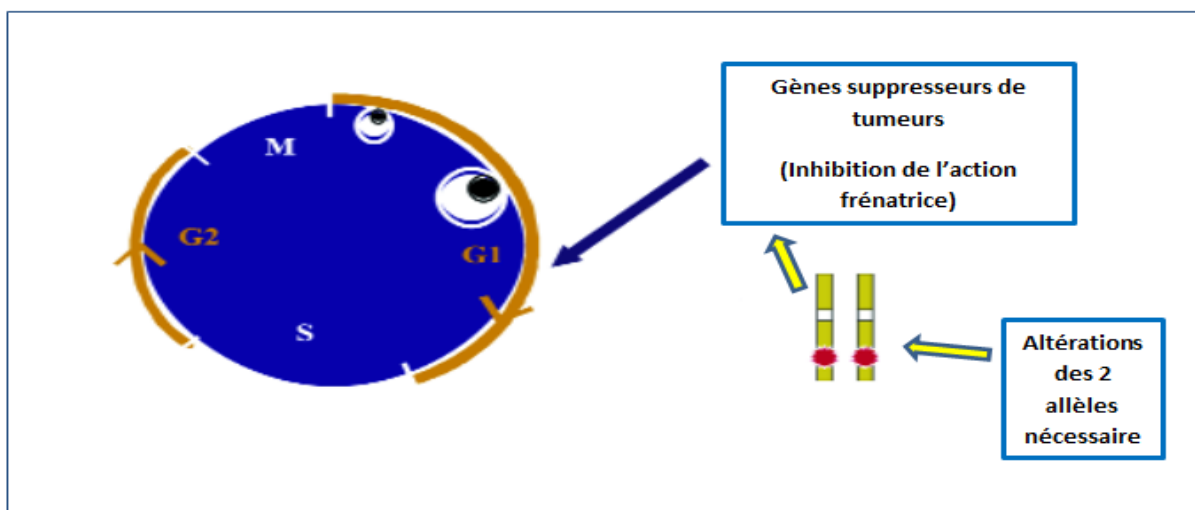


Figure 20/37: la mutation des gènes suppresseurs nécessite l'altération des 2 allèles, ceci va conduire à la formation de cancer par l'absence de contrôle négatif de la prolifération cellulaire.

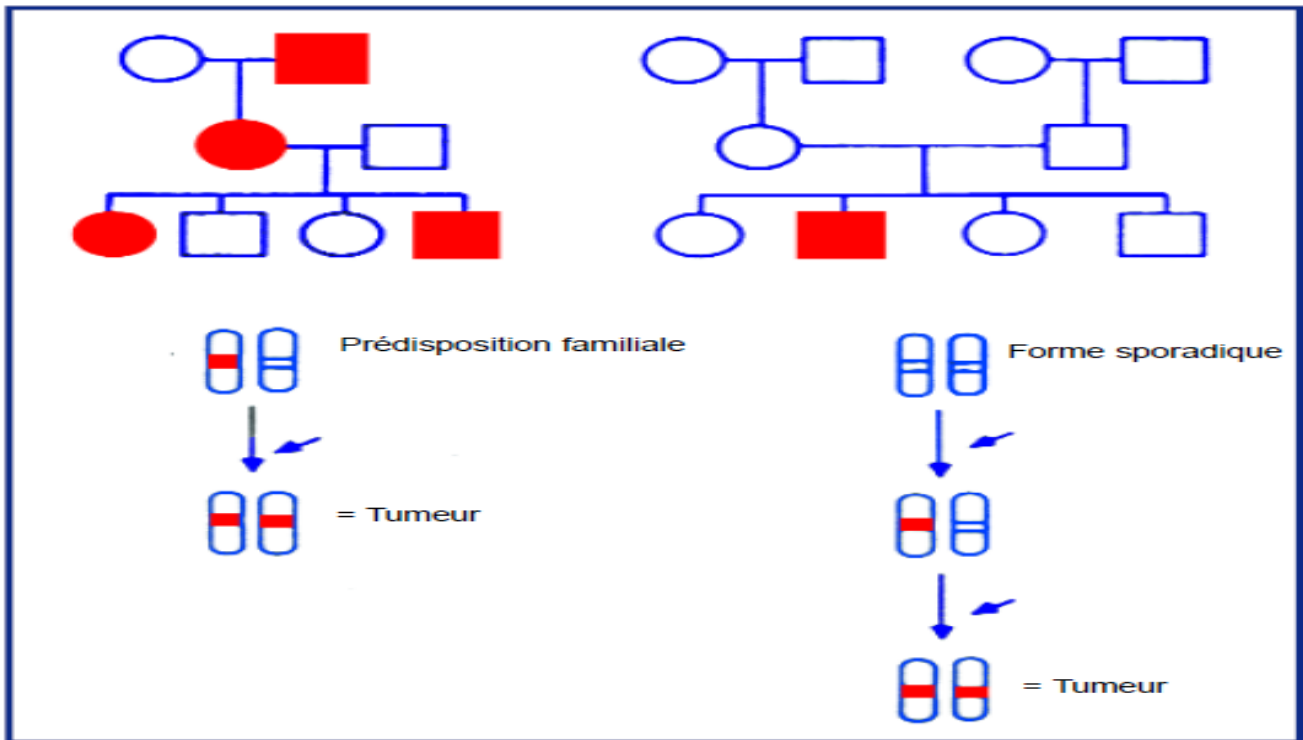


Figure 21 [37]: le modèle de KNUDSON appliqué aux formes familiales et sporadiques. Dans les deux figures l'altération des 2 allèles est nécessaire au développement du cancer (cas des gènes suppresseurs de tumeurs). Sauf que dans les formes familiales, le cancer héréditaire apparaît à un âge précoce car l'altération du premier allèle est hérité dès la naissance.

B. Contrôle de l'apoptose

L'apoptose désigne un processus actif de mort cellulaire programmée, au cours duquel la cellule procède, par l'activation d'enzymes intracellulaires notamment, à une destruction de son ADN et de certaines de ses protéines conduisant à sa propre mort. Ce processus de dégradation des composants intracellulaires est exécuté en partie par une catégorie d'enzymes particulières appelées caspases dont on connaît désormais une dizaine de membres. L'entrée en apoptose et l'activation de ces caspases est également sous le contrôle de protéines intracellulaires qui appartiennent à la famille bcl-2. Donc toute altération génétique intéressant les protéines régulatrices de l'apoptose, va permettre à la cellule d'échapper à l'apoptose et lui confère un phénotype cancéreux.

C. Gènes de réparation de l'ADN et instabilité génétique :

Les gènes de réparation de l'ADN codent pour des protéines qui interviennent au cours de la phase G2, après la réplication de l'ADN pour identifier et réparer les anomalies survenues normalement au cours de la réplication de l'ADN.

En cas de mutation il existe une susceptibilité à la survenue de cancers, par le biais d'une instabilité chromosomique. Certains syndromes de prédisposition héréditaires sont en rapport avec une altération de ces gènes de réparation.

2. Lien entre la génétique et le type histologique des tumeurs rénales héréditaires

Jusqu'à présent dix syndrome héréditaire furent découvert dont six sont bien individualisés. Chaque'un de ces six syndromes est associé à un type histologique de cancers du rein.

Ainsi, la maladie de Von Hippel Lindau et les formes familiales de tumeurs rénales avec translocation du chromosome 3 ont été liées aux carcinomes à cellules claires. La scléreuse tubéreuse de bourneville est associée aux angiomyolipomes. Les carcinomes tubulo-papillaires héréditaires et les leiomyomatose héréditaires provoquent des carcinomes papillaires (type 1 et type 2). Tandis que le syndrome de Birt Hogg Dubé a été rattaché à plusieurs types histologiques.

Le tableau suivant montre le lien entre les types histologiques du cancer du rein est les mutations génétiques rencontré dans chaque'un de ces six syndromes :

syndrome	gène	proteine	Type histologique cancer du rein
La maladie de Von-Hippel-Lindau	VHL	pVHL	Carcinome à cellule claire
La scléreuse tubéreuse de Bourneville	TSC1 TSC2	Hamartine Tubérine	- Angiomyolipome - Angiomyolipome épithéloïde - Carcinome à cellule claire
Le syndrome de Birt-Hogg-Dubé	FLCN	Folliculin	- Oncocytome - Carcinome chromophile - Tumeurs hybrides (oncocytome/chromophile) - Carcinome à cellule claire (3%) - Carcinome papillaire (2%)
Leiomyomatose héréditaire et cancer du rein	FH	fumarate hydratase	Carcinome papillaire type 2
Carcinome rénal tubulo-papillaire héréditaire	MET	c-MET	Carcinome papillaire type 1
Forme familiale du cancer du rein impliquant une translocation du chromosome 3	Translocation ch.3	-	Carcinome à cellule claire

Tableau 4: lien entre la génétique et type histologique des tumeurs rénales

3. Données génétiques sur les syndromes rénaux héréditaires

3.1. Génétiques des syndromes les plus fréquents

3.1.1. Connaissance génétique sur la maladie de Von-Hippel-Lindau

A. Généralité :

Le gène VHL (gVHL) est un gène suppresseur de tumeur localisé sur le bras court du chromosome 3 (3p25) en 1988 et définitivement identifié en 1993 sur la partie distale du bras court du chromosome 3 en 3p25.26 [38, 39]. Il est constitué de 3 exons qui codent pour la protéine VHL (pVHL). Cette dernière est composée d'un domaine N-terminal qui est principalement composé de feuillets β (domaine b) qui présente un site de fixation à la sous-unité α du facteur de transcription *Hypoxia Inducible Factor* (HIF). Et un domaine C-terminal qui est composé de trois hélices α (domaine a) [40] dans lequel vient s'insérer une hélice de l'Elongine C (EloC).

B. Fonction de la pVHL

a) Fonction HIF dépendante (figure 22)

En présence d'oxygène, la pVHL associée à un complexe E3 ubiquitine ligase hydroxylent puis dégrade la sous unité α de HIF.

En cas d'une mutation de la pVHL ou en situation d'hypoxie, HIF α est alors stabilisé et se conjugue à sa sous-unité β dans le noyau. L'hétérodimère $\alpha\beta$ devient alors un facteur de transcription capable d'activer l'expression de nombreux gènes cibles.

Effectivement, HIF est capable d'induire la transcription de plus de 200 gènes cibles dont les plus importants sont impliqués dans l'angiogenèse [*VEGF (vascular endothelial growth factor)* et *PDGF (platelet derivative growth factor)*], prolifération et survie cellulaire [*TGF α (transforming growth factor α)*], régulation de l'absorption

et du métabolisme du glucose (*glucose transporter Glut-1*), érythropoïèse (*EPO*) et bien d'autres fonctions [41].

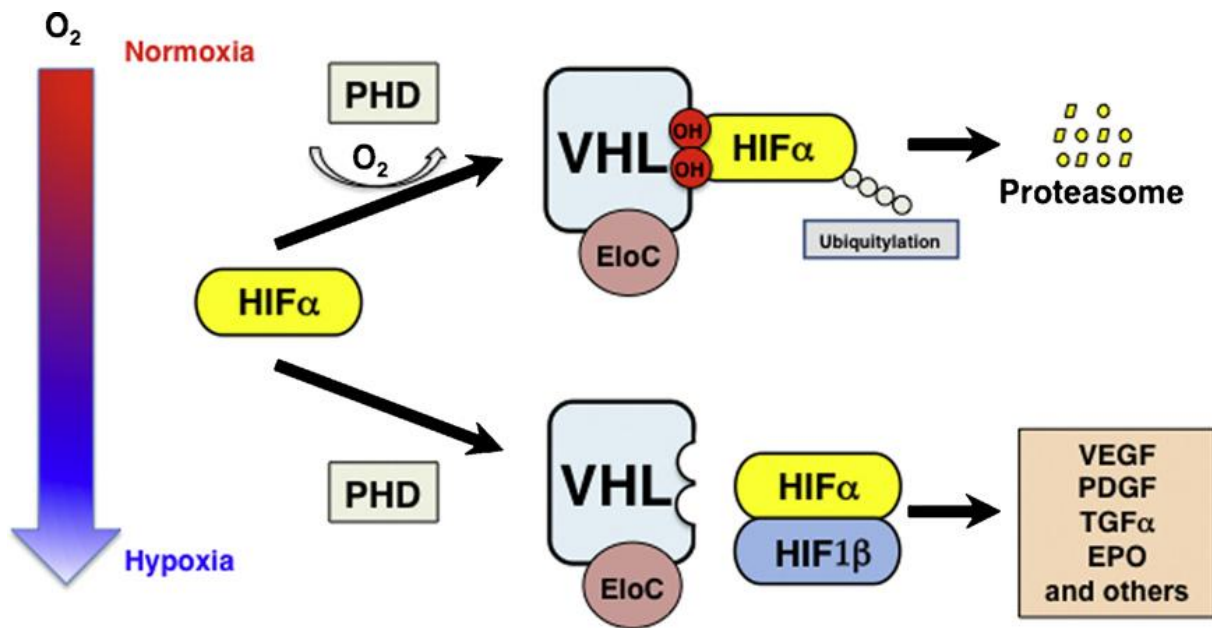


Figure 22: Schéma du rôle de la pVHL

HIF-dépendant. Dans des conditions de normoxie, HIF α est hydroxylé en 2 résidus de proline par la *prolyl hydroxylase (PHD)*, puis la pVHL va le dégrader dans le protéasome.

En cas de mutation de la pVHL ou en hypoxie, HIF α est stabilisé puis se lie avec HIF β et conduit à la transcription de plusieurs gènes incluant *VEGF*, *PDGF β* , *TGF α* et *EPO*.

b) Fonction HIF indépendante

➤ Stabilité des microtubules et maintien du cil primaire

Des études récentes indiquent que la perte de *VHL* conduit à la perte du cil primaire, et ce, *via* des mécanismes indépendants de HIF [42]. La protéine pVHL permet la régulation des cils primaires *via* sa capacité à orienter la croissance des microtubules et permet ainsi leur stabilité. Beaucoup de maladies kystiques rénales sont liées à des anomalies du cil primaire [43, 44].

➤ Contrôle de la matrice extracellulaire

La protéine pVHL a des effets indépendants de HIF sur la composition et l'organisation de la matrice extracellulaire. Il a été décrit que pVHL se lie directement à la fibronectine et au collagène IV [45, 46, 47].

Toutes les mutations du gène *VHL* (ou mutants *VHL*) retrouvées dans les tumeurs étudiées à ce jour, y compris celles qui conservent la capacité de se lier à HIF α , ne parviennent pas à fixer la fibronectine et le collagène IV. De plus, les cellules VHL n'arrivent pas à former une matrice extracellulaire correcte *in vivo* [48, 49]. Ceci est en corrélation avec une augmentation de la production de VEGF et semble contribuer à l'angiogenèse et à la tumorigenèse [47].

➤ Régulation de l'apoptose

Il a été montré que pVHL régule positivement l'activité transcriptionnelle de p53 en réponse aux dommages de l'ADN [50, 51]. pVHL peut interagir directement avec p53 *via* son domaine α réalisant une amplification de la signalisation de p53 en réponse à des dommages à l'ADN. Ceci va permettre d'augmenter l'activité

transcriptionnelle de p53 et ainsi de bloquer les cellules en phase G1 ou de les emmener vers l'apoptose en cas de dommages trop importants.

C. Mutation du gène VHL et corrélation génotype/phénotype (tableau 5)

Le g *VHL* est un gène suppresseur de tumeur et le développement d'une tumeur nécessite donc l'inactivation successive des deux copies du gène selon le modèle de Knudson [52]. Les patients atteints de la maladie de VHL présentent une mutation germinale (dans toutes leurs cellules) sur un des deux allèles *VHL* et la perte du second allèle *VHL* est à l'origine du développement des tumeurs.

Plus de 160 mutations distinctes dans 500 familles ont déjà été rapportées (VHL data base <<http://www.umd.necker.fr>>). La majorité des mutations correspondent à des mutations ponctuelles incluant d'une part des mutations faux-sens à l'origine de protéines non fonctionnelles et d'autre part à des mutations non-sens, des microinsertions ou des microdélétions aboutissant à la synthèse de protéines tronquées.

L'étude des corrélations génotype phénotype a confirmé la distinction clinique de la maladie de VHL en deux types [52], type1 et type 2 qui se divise un son tour en 3 sous-groupes. Ainsi un risque accru de développer des cancers du rein sont liés aux mutations du gène *VHL* retrouvées dans les types 1 et 2B.

	Manifestation clinique	Résultat de la mutation	Conséquence fonctionnelle
Type 1	Hémangioblastome du SNC Hémangioblastome rétinien Cancer rénal Tumeurs/kystes pancréatiques	Protéine tronquée	Surexpression de HIF et de ses gènes cibles
Type 2A	Phéochromocytome Hémangioblastome du SNC Hémangioblastome rétinien	Substitution d'acide aminé	Surexpression de HIF et de ses gènes cibles
Type 2B	Phéochromocytome Hémangioblastome du SNC Hémangioblastome rétinien Cancer rénal Tumeurs/kystes pancréatiques	Substitution d'acide aminé	Surexpression de HIF et de ses gènes cibles
Type 2C	phéochromocytome	Substitution d'acide aminé	Dégradation de HIF maintenue Défaut d'assemblage de la matrice extra-cellulaire

Tableau 5:Corrélations génotype-phénotype.

3.1.2. Connaissance génétique sur la sclérose tubéreuse de bourneville

A. Généralité :

Deux gènes suppresseurs de tumeurs TSC1 et TSC2 ont été identifiés comme responsables de la sclérose tubéreuse de bourneville.

Le gène TSC1 localisé en 1997 sur le chromosome 9 en 9q34 [53], il est constitué de 23 exons et code pour une protéine appelée l'hamartine.

Le gène TSC2 localisé en 1993 sur le chromosome 16 en 16p13.3 [54], il est constitué de 41 exons et code pour une protéine appelée tubérine.

Les deux protéines vont ensuite interagir entre elles afin de réguler la voie mTOR.

B. Rôle du complexe hamartine–tubérine dans la régulation de la mTOR (figure 23)

L'hamartine et la tubérine interagissent ensemble pour former un complexe protéique. Il a été démontré que le complexe hamartine–tubérine est un inhibiteur sélectif de la kinase mTOR (mammalian target of rapamycin), protéine clé dans la cascade contrôlant la croissance cellulaire (*figure 23*).

Lorsque l'un des deux gènes TSC1 ou TSC2 est muté, le complexes tubérine/hamartine ne fonctionne pas correctement, ce qui conduit à une dérégulation de la mTOR entraînant l'activation permanente de cette voie de signalisation. Ceci à son tour va conduire à une croissance cellulaire anarchique donnant naissance à des populations cellulaires anormales à la base de formation des tumeurs hamartomateuses [55, 56, 57, 58].

La découverte de l'importance de mTOR dans la physiopathologie de la STB ouvre de nouvelles perspectives en recherche thérapeutique par l'utilisation de molécules inhibitrices de kinase comme la rapamycin et les autres inhibiteurs mTOR.

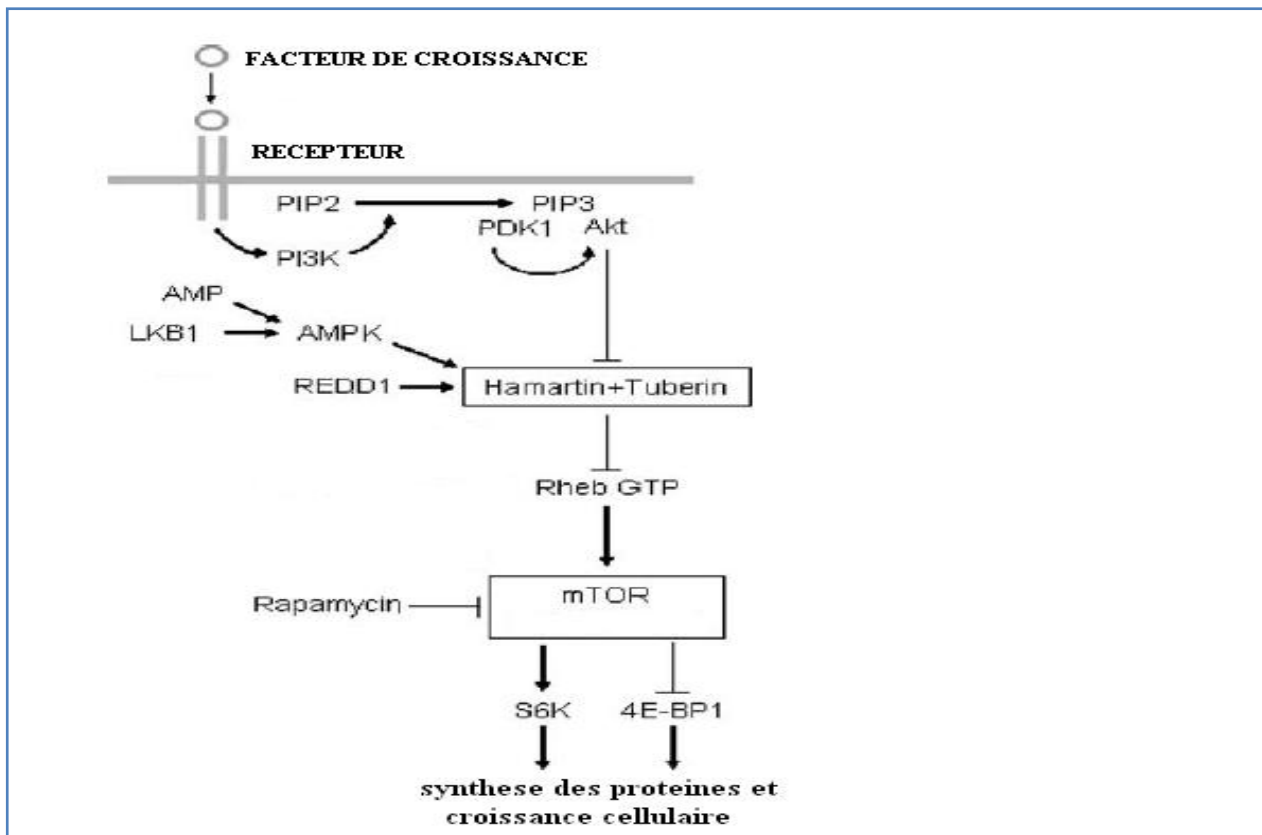


Figure 23/4: schéma détaillant les étapes de régulation de la mTOR par le complexe hamartine/tubérine, et les conséquences en cas de mutation de l'une des protéines.

C. Mutation et corrélation génotype/phénotype

Des études ont montré que le nombre de mutations est variable en fonction du gène, avec plus de 200 mutations décrites sur le gène TSC 1 et de 700 mutations sur le gène TSC 2. Ces mutations suivent le modèle de kundson (nécessite atteinte des deux allèles) [59].

Il n'existe pas de régions particulières dans les gènes TSC1 ou TSC2 où les mutations se produiraient à un taux élevé, cependant des mutations telles Arg611 (Exon 16), Pro1675Leu (exon 38), et de 18 bp dans l'exon 40 ont été observées chez plusieurs patients atteints de mutation TSC2 [53, 54, 60, 61].

Plusieurs études ont suggéré que les mutations du gène TSC1 sont beaucoup plus présentes dans les formes familiales (37% des mutations retrouvées) que dans les formes sporadiques (8%), et que les mutations pathogènes du gène TSC2 étaient retrouvées plus dans des cas sporadiques (32%). Ces études ont montré que les cas sporadiques avec des mutations TSC2 ont tendance à avoir un phénotype plus sévère avec une fréquence plus élevée du retard mental et de crise épileptiques, d'insuffisance rénale sévère, avec plus de tubers corticaux et plus d'angiofibromes du visage [62, 63, 64].

D'autre études ont montré que parmi les patients répondant aux critères cliniques pour le diagnostic de la sclérose tubéreuse, près de 15 à 20% n'ont pas de mutations identifiées, ces personnes ont généralement des manifestations cliniques moins sévères par rapport aux patients avec des mutations TSC1 ou TSC2 [65, 66].

3.1.3. Connaissance génétique sur le syndrome de Birt–Hogg–Dubé

A. Généralité

En 2001, deux groupes de chercheurs ont trouvés la localisation chromosomique du gène responsable de la BHD [67, 68]. Un an plus tard, Nickerson et al ont pu délimiter le locus de susceptibilité du gène sur le chromosome 17p11.2 [69]. Le gène fut appeler BHD en premier mais actuellement, le symbole officiel du gène est appelé FLCN (folliculine). En 2010 Hudon et al [70] ont pu confirmer que le gène FLCN est un gène suppresseur de tumeurs.

B. Rôle de la folliculine

Les propriétés fonctionnelles de la folliculine restent mal connues.

Cependant, il a été démontré que FLCN était impliquée par le biais de sa protéine de liaison la FLCN *interacting protein-1* (FNIP-1), dans les voies de signalisation « AMP-activated protein kinase » (AMPK) et « mammalian target of rapamycin » (mTOR) [71]. Générant ainsi des boucles complexes de régulation négative sur ces deux voies.

C. Mutations et corrélation génotype/phénotype

De nombreuses mutations ont été décrites et peuvent survenir n'importe où sur le gène FLCN. L'anomalie est transmise sous forme germinale et hémizygotique, avec inactivation de l'allèle sauvage normal par un mécanisme de mutation somatique ou de perte d'hétérozygotie (théorie du double événement de Knudson) comme cela a été démontré au niveau des tumeurs rénales.

Les mutations sont majoritairement de types insertion ou délétion, et situées dans plus d'un cas sur deux au niveau de l'exon 11 (point chaud mutationnel).

Les mutations 1285dupC et c.1285delC sont les plus fréquentes chez les patients atteints du syndrome BHD et les membres de leurs familles. Le tableau 7 [69, 72, 73, 74, 75, 76], résume toutes les mutations découvertes jusqu'à présent sur le gène FLCN.

A ce jour, aucune corrélation génotype-phénotype n'a pu être établie. Cependant, certains auteurs ont observés une fréquence élevée des mutations dans l'exon 11 chez des patients ayant une histoire de pneumothorax. D'autres auteurs ont remarqués une relation entre les mutations dans l'exon 9 et 12, et le nombre et la taille des kystes pulmonaires [77]. Des autres chercheurs, ont suggérés que les patients avec la mutation c.1285delC ont un faible risque de développer des cancers rénaux [78].

Exon	Mutation			
1	c.-487G>C	c.-302G>A	c.-299C>T	
1i	c.-228+1368G>T		c.229+994A>G	
3	c.-90A>G			
3i	c.-25+100C>G		c.1-64A>G	
4	c.1A>G	c.3G>A	c.147delA	c.240delC
	c.3delG	c.59delT	c.235_238del	
4i	c.250-2A>G		c.250-1G>A	
5	c.252delC	c.347dupA	c.328C>T	c.319_320delGTinsCAC
	c.296delA	c.323G>T	c.340dupC	c.394G>A
5i	c.396+59T>C	c.397-13G>A	c.397-7_399del	c.397-10_397-2del
	c.397-14C>T			
6	c.404delC	c.443_459del	c.583G>T	c.564_565dup;566_577del
	c.420delC	c.469_471del	c.584delG	c.510C>A
6i	c.618+2T>A	c.619-66C>T	c.619-1G>A	
7	c.637delT	c.671_672del	c.715C>T	c.779G>A
	c.649C>T	c.632_633delAGinsC	c.726A>T	c.1087delAGinsC
	c.655dupG	c.689dupT	c.769_771del	
7i	c.779+1G>T		c.779+113C>T	
8	c.836_839del			
8i	c.871+3_c.871+4delGinsTCCAGAT		c.871+36G>A	c.871+684G>A
	c.871+13T>C		c.871+204A>G	c.871+226G>A
	c.871+16T>A			
9	c.887C>A	c.923_950dup	c.997_998dup	c.1021delC
	c.890_893del	c.943G>T	c.1013delG	c.1378_1405dup
9i	c.1062+1G>A	c.1062+6C>T	c.1063-172C>G	c.1063-10_1065del
	c.1062+2T>G	c.1062+47G>A	c.1063-117C>T	c.1063-2A>G
	c.1062+5G>A			c.1156_1175del
10	c.1063_1065del	c.1076delC	c.1127G>A	
	c.1063-2A>G			
10i	c.1176+31G>A	c.1176+68G>C	c.1176+179A>G	c.1177-5_1177-3del
	c.1176+39G>A	c.1176+134G>C	c.1177-165C>T	c.1177-2A>G
11	c.1198G>A	c.1269C>T	c.1285dupC	c.1300G>A
	c.1215C>G	c.1278C>T	c.1285C>T	c.1300G>C
	c.1252delC	c.1285delC	c.1286dupA	c.1300G>T
11i	c.1301-59C>T			
12	c.1301-7_1304del11	c.1333G>A	c.1372dup	c.1426dupG
	c.1305delT	c.1337_1343dup	c.1379_1380del	c.1429C>T
	c.1318_1334dup	c.1340_1346dup	c.1389C>G	c.1844C>G
	c.1323delCinsGA	c.1347_1353dup	c.1408_1418del	
12i	c.1432+1G>A	c.1433-38A>G	c.1433-1G>T	
13	c.1433-1G>T	c.1522_1524del	c.1528_1530del	c.1533_1536del
	c.1487_1490dup	c.1523A>G	c.1533G>A	
13i	c.1538+121C>T			
14	c.1539_1740del	c.1579C>T	c.1597C>T	c.1597_1598del
	c.1557delT			

Tableau 6: tableau résumant toutes les mutations retrouvées jusqu'à ce jour sur le gène FLCN.

3.2. Génétiques des syndromes les moins fréquents

3.2.1. Connaissances génétiques sur la leiomyomatose héréditaire

En 2002 le gène responsable de la leiomyomatose héréditaire a été identifié comme étant le gène *FH*, localisé en 1q42-43 et qui code la fumarate hydratase, enzyme mitochondriale du cycle de Krebs qui transforme le fumarate en malate [79]. Des pertes d'hétérozygotie et des mutations somatiques sont observées dans les tumeurs des patients montrant qu'il s'agit d'un gène suppresseur de tumeur [80, 81, 82]. Plus de 50 mutations différentes de *FH* conduisant souvent à une protéine tronquée ont été identifiées et sont distribuées tout le long du gène [79, 81, 82, 83].

Il a été prouvé que l'inactivation des deux copies du gène *FH* entraîne une accumulation intracellulaire de fumarate qui agit comme un inhibiteur compétitif des proline hydroxylases à l'origine d'une surexpression de HIF, comme lorsque le gène *VHL* est muté [84].

Aucune corrélation génotype-phénotype n'a pu être montrée, et aucune mutation somatique de *FH* n'a été mise en évidence dans les cancers du rein sporadiques [85]

3.2.2. Connaissances génétiques sur les formes familiales des carcinomes papillaires du rein

Le gène responsable des formes familiales de carcinomes papillaires du rein est le gène c-MET. C'est un proto-oncogène localisé en 7q31.1-q34, il est constitué de 20 exons et code pour une protéine transmembranaire qui présente une activité tyrosine kinase.

Les mutations germinales faux sens sont les plus retrouvées, et elles sont localisées au niveau de la région codant pour le domaine tyrosine kinase, et plus particulièrement pour la boucle activatrice [86, 87, 88, 89]. Des études ont objectivé que la présence de telles mutations est corrélée à une stimulation exacerbée de l'activité de la protéine c-MET qui engendrera une augmentation de l'activité catalytique de la fonction tyrosine kinase. Par conséquent ceci va induire une augmentation de l'activité de différents substrats intracellulaires impliqués dans l'activation de voies métaboliques concernant la prolifération et la mobilité cellulaire, la protection contre l'apoptose ainsi que l'envahissement de la matrice extracellulaire [90].

De plus les études cytogénétiques réalisées sur les cellules tumorales de formes héréditaires de carcinomes papillaires du rein ont fréquemment retrouvé une trisomie 7 [91, 92]. Cette trisomie 7 est secondaire à la duplication du chromosome 7 portant la mutation de c-MET. Le modèle de tumorigénèse de ces carcinomes comporte ainsi 2 événements :

- 1) Transmission d'une mutation germinale de c-MET.
- 2) Duplication du chromosome 7 portant l'allèle muté avec obtention d'une trisomie 7 somatique tumorale.

3.2.3. Connaissances génétiques sur les carcinomes rénaux impliquants une translocation du chromosome 3

Neuf translocations équilibrées impliquant le chromosome 3 ont été rapportées depuis la première description d'une translocation t(3;8)(p14;q24) dans une large famille avec 10 cas de cancer du rein à cellules claires touchant quatre générations [93, 94, 95]. Une perte d'hétérozygotie du 3p et des mutations somatiques du gène *VHL* ont été mises en évidence chez la plupart des patients et un modèle en trois étapes est actuellement proposé pour expliquer le développement des cancers rénaux. Ce modèle, énoncé dans ses grandes lignes par Kovacs et Kung a ensuite été plus finement défini en 1998 [96]. Il postule l'existence de 3 événements successifs comme pré-requis de la carcinogénèse :

- 1) Translocation impliquant le chromosome 3, conférant une susceptibilité héréditaire au cancer du rein.
- 2) Perte mitotique du chromosome dérivé portant 3p par non disjonction chromosomique avec constitution d'une mosaïque somatique.
- 3) Mutation somatique de la seconde copie allélique d'un gène suppresseur de tumeur (dont *gVHL*) sur le 3p normal. Ce modèle suppose l'existence, en plus de *gVHL*, d'un ou plusieurs autres gènes suppresseurs de tumeur sur 3p dont l'inactivation conduit à l'initiation du processus tumoral.

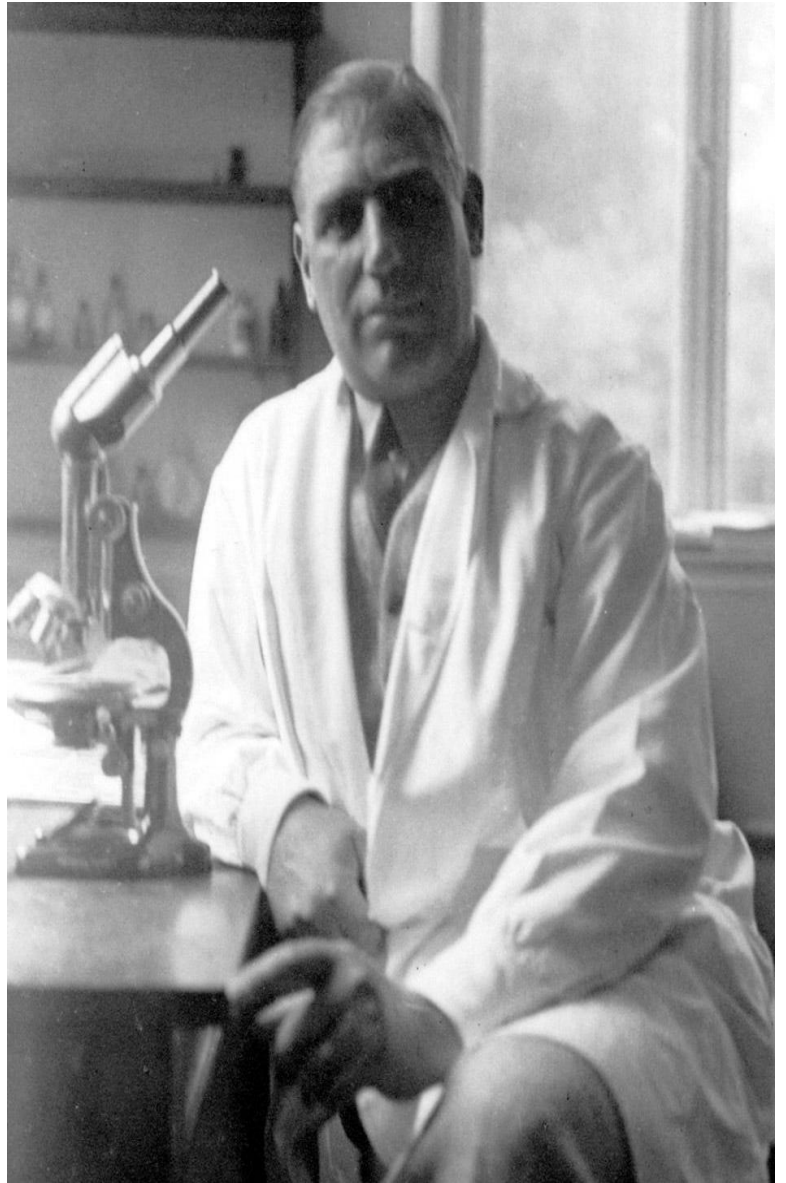
V. Les formes familiales des tumeurs rénales

1. Les formes les plus fréquentes

1.1. La maladie de Von Hippel Lindau



Eugen von Hippel(1867–1939)



Arvid Lindau(1892–1958)

1.1.1. Introduction

La maladie de Von Hippel Lindau (VHL) est une maladie génétique rare dont l'incidence est évaluée à 1/36000 à 1/45000 *[41, 97]*.

La transmission se fait sur un mode autosomique dominant avec une forte pénétrance augmentant avec l'âge pour atteindre 95% à 60 ans et une expressivité variable. L'Age de début des premières manifestations se situe entre 18 et 30 ans *[98]*.

En 1904, Eugen Von Hippel, ophtalmologiste allemand livre la description initiale des lésions rétinienne. Mais c'est Arvid Lindau pathologiste suédois qui rapporte en 1926 la synthèse clinique de lésions angiomateuses touchant le système nerveux central (SNC) et la rétine et en appréhende le caractère héréditaire.

La présentation clinique de cette maladie est caractérisée par le développement de tumeurs rétinienne et nerveuses centrales (hémangioblastomes), surrénaliennes (phéochromocytomes), rénales (kystes et cancers) et pancréatiques (kystes, cystadénomes séreux ou tumeurs neuroendocrines) *[99, 100]*.

La maladie de VHL est liée à l'altération d'un gène suppresseur de tumeur (gène VHL) situé sur le bras court du chromosome 3 (3p25-26), identifié en 1993. Les progrès rapides de la biologie moléculaire ont permis d'établir les principales mutations germinales et les corrélations génotype-phénotype conduisant à une meilleure prise en charge des patients et de leur famille.

1.1.2. Diagnostic de la maladie

Le diagnostic de la maladie de VHL est basé sur des critères cliniques.

Elle doit être évoquée dans les 3 situations suivantes :

- Patient porteur d'au moins 2 hémangioblastomes quel que soit leur localisation
- Patient porteur d'un hémangioblastome et d'une lésion viscérale (phéochromocytome, kystes rénaux multiples, cancer du rein avant l'âge de 45 ans, kystes ou tumeurs pancréatiques)
- Histoire familiale évocatrice et patient porteur d'une seule des lésions majeures

Les lésions majeurs ont été décrite en 1964 par Melmon et Rosen et ils sont au nombre de 5 [98]:

- Hémangioblastome rétinien
- Hemangioblastome du SNC (cervelet, bulbe, moelle épinière)
- Phéochromocytome
- Kystes rénaux multiples ou cancer du rein
- Kystes ou tumeurs pancréatiques

Plusieurs phénotypes familiaux de la maladie de VHL sont maintenant reconnus, fournissant des informations utiles pour l'encadrement et le conseil des personnes concernées. Le type 1 familiale a un faible risque de développer un phéochromocytome, mais peut développer n'importe quelles autres tumeurs associées à la maladie. Type 2 familiale développe des phéochromocytomes avec un faible risque (type 2A) ou un grand risque (type 2B) à développer des carcinomes rénaux. Le type 2C développe des phéochromocytomes sans autre tumeurs retrouvées [101, 102, 103].

Classifications des génotypes-phénotypes dans la maladie de VHL :

Type 1 :

- hémangioblastome rétinien
- hémangioblastome CNS
- cancer rénal
- kystes ou cancers pancréatique

Type 2 A :

- phéochromocytome
- hémangioblastome rétinien
- hémangioblastome CNS

Type 2 B :

- phéochromocytome
- hémangioblastome rétinien
- hémangioblastome CNS
- cancer rénal
- kystes ou cancers pancréatique

Type 2 C :

- seulement phéochromocytome

1.1.3. Les lésions retrouvées dans la maladie de VHL

A. Sièges, types et fréquences des lésions

Organes	tumeurs	fréquence
Œil	Angiome rétinien Hémangioplastome du nerf optique	49%
SNC	Hémangioblastome Astrocytome Papillome du plexus choroïde Ependymome neuroblastome	54% 0.5%
Rein	Carcinome rénal Kystes rénaux	26% 30%
Pancréas	Kystes multiples Cystadénome séreux Tumeur des îlots de Langerhans Hémangioblastome adénocarcinome	26% 1% 1%
Surrénale	Phéochromocytome Hémangioblastome	29%
Hypophyse	adénome	0.5%
Cellules dérivées des crêtes neurales	Tumeur carcinoïde	1%
Epididyme	Cystadénome et kyste	10%
Testicule	Tumeur germinale	
Mesosalpinx	cystadénome	
Foie	Kyste Angiome, adénome Carcinome	1%

Rate	Kyste angiome	0.5%
Poumons	Kyste angiome	
Os	Kyste angiome	
Peau	Angiome angioblastome	0.5%
Oreille	Tumeur du sac endolymphatique	0.5%

Tableau 7:sièges, types et fréquences des lésions de la maladie VHL

B. Description des lésions

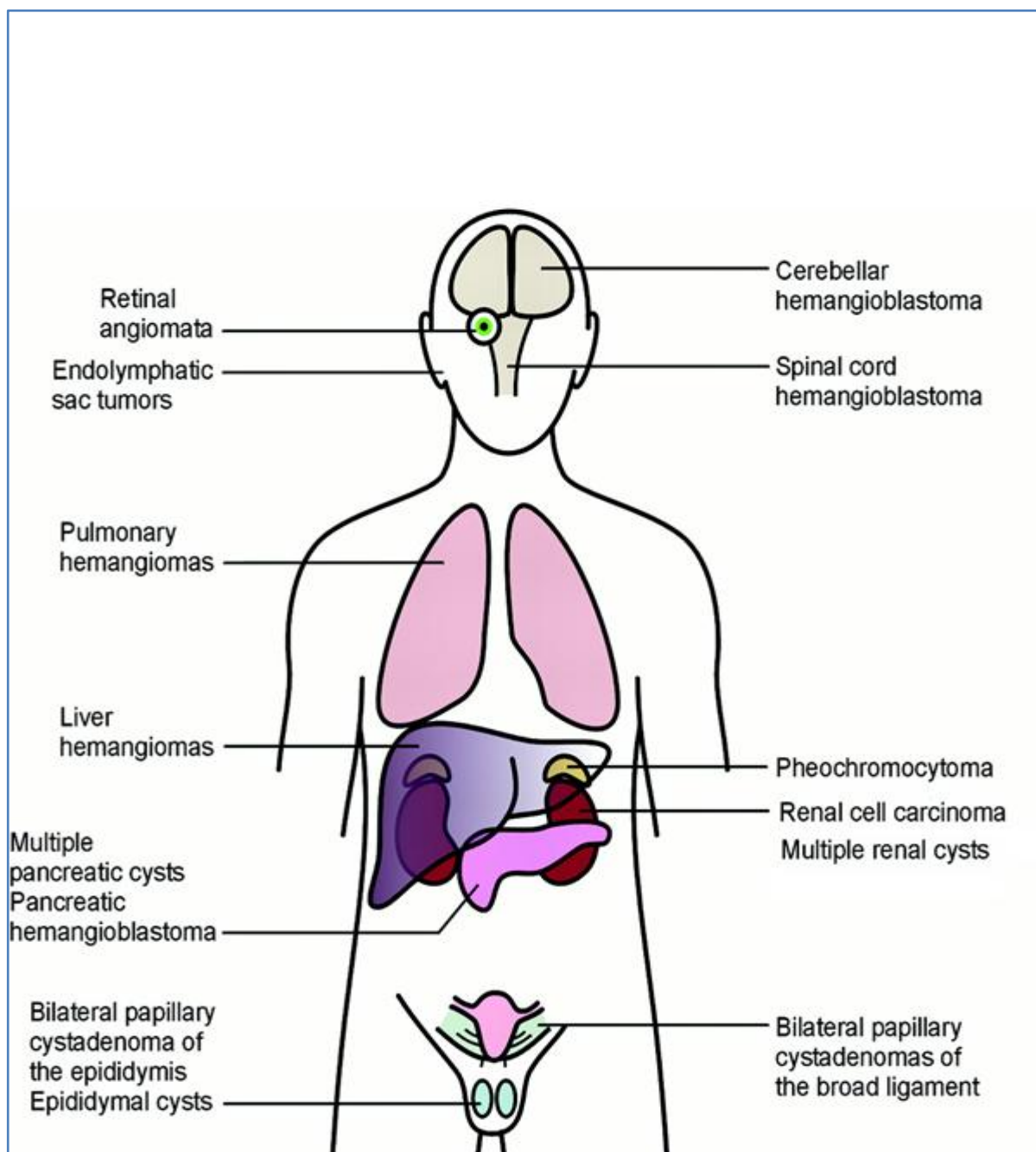


Figure 24:siège lésions maladie VHL

a) Manifestations rénales

Elles sont représentées par les kystes rénaux et les adénocarcinomes rénaux à cellules claires. Ces deux types de lésions peuvent être isolées ou coexister. Leur présentation est rarement inaugurale, se faisant le plus souvent après la découverte d'hémangioblastomes rétiens ou du SNC. Ces lésions ont un caractère multicentrique et bilatéral chez 75% des patients porteurs de la maladie de VHL.

➤ Carcinome rénale à cellule claire :

Caractéristique générale :

L'adénocarcinome à cellules claires représente 75 à 85% des tumeurs malignes du rein, formes sporadiques et familiales confondues [104, 105]. Il fait toute la gravité de la maladie de VHL, puisqu'il est responsable de 30 à 50% des décès [106], le plus souvent en raison d'une prise en charge tardive, lié à son caractère fréquemment asymptomatique. Il constitue donc la deuxième cause de mortalité dans ce cadre nosologique après les complications cérébrales des hémangioblastomes [98]. Il est souvent bilatéral et multicentrique avec un âge de survenue le plus souvent précoce, avant 40 ans, soit 20 ans avant les formes sporadiques. Il touche à part égales l'homme et la femme (sexe ratio 1/1) alors que les formes sporadiques présentent une prépondérance masculine (sexe ration 2 :1).

Clinique, imagerie et histologie :

La présentation clinique de telles tumeurs n'a rien de spécifique par rapport aux formes sporadiques hormis le caractère bilatéral et multifocal. Ainsi, le tableau peut associer à des degrés divers, une altération de l'état général, une hématurie microscopique ou macroscopique accompagnée d'une anémie, des douleurs du

flanc et dorsales, ainsi qu'une masse abdominale. La classique triade <<*hématurie-douleurs abdominales ou du flanc-masse abdominale*>> n'est retrouvée que dans 10 % des cas [105]. Dans 5% des cas peut exister un syndrome paranéoplasique (*polyglobulie par sécrétion d'érythropoïétine, hypercalcémie par sécrétion d'un facteur parathormone like*) [105, 107].

Grace à l'échographie abdominale qui est devenue un examen fréquemment utilisé pour diverses pathologies abdominales, le taux des diagnostics fortuits des tumeurs rénales a augmenté atteignant 25 à 40% [108]. Malgré le développement des appareils échographiques, la TDM abdominale avec injection de produit de contraste reste l'examen de référence pour le diagnostic (*figure 25*), le bilan d'extension et le suivie des tumeurs rénales. Parfois elle est utilement complétée par une IRM avec injection de gadolinium qui est plus sensibles et discriminantes pour différencier la nature solide, kystique ou mixte d'une lésion, ou comme alternative chez les patients ayant une fonction rénale altérée. A noter que l'injection du gadolinium est à utiliser avec prudence chez les insuffisants rénaux.

Histologiquement, le CCC du rein se présente comme une prolifération de cellules à cytoplasme optiquement vide, aux limites cytoplasmiques nettes. Le cytoplasme abondant est riche en lipides et en glycogène, mis en évidence par les colorations par acide périodique schiff (PAS) et à l'huile rouge. Si certaines tumeurs sont constituées exclusivement ou en majorité de cellules claires, la plupart des tumeurs sont mixtes et comportent un mélange de cellules claires et de cellules éosinophiles. Le stroma est richement vascularisé, plus ou moins inflammatoire, présente des plages fibreuses parfois œdémateuses et plus rarement des foyers de calcification ou d'ossification.

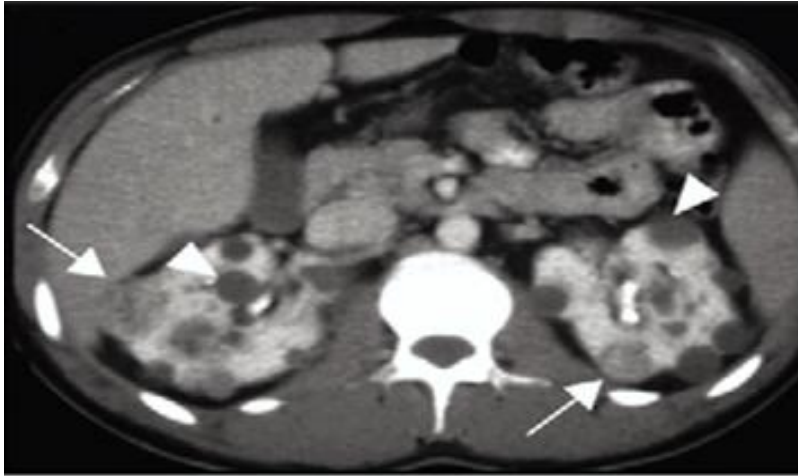


Figure 25/[109]: Coupe axiale d'un scanner avec injection de produit de contraste chez un homme âgé de 22 ans montrant des masses rénales solide (flèches) et kystique (têtes de flèches) bilatérales et multifocales.

➤ **Kystes rénaux :**

Les Kystes rénaux dans VHL sont généralement asymptomatiques et ont rarement besoin d'un traitement. Cependant, les kystes complexes doivent être surveillés, car ils abritent souvent des composants solides de carcinome rénal. Leurs diagnostics reposent sur l'imagerie en particulier la TDM, pouvant parfois être compléter par une IRM.

En histologie, ces kystes apparaissent comme des lésions bordées d'un épithélium constitué d'une ou deux couches de cellules claires. Des études anatomo-pathologiques ont pu déterminer sur des pièces de néphrectomie de patients porteurs de la maladie de VHL, l'existence de microfoyers focaux d'adénocarcinomes au sein de ces lésions kystiques [108].

b) Autre manifestation

➤ Manifestation centrale : les hémangioblastomes

C'est la manifestation la plus emblématique de la maladie de VHL [110, 111]. Il s'observe chez 60 à 80 % des patients et révèle l'affection dans près de la moitié des cas. L'hémangioblastome est localisé au niveau de 2 sites privilégiés :

- Hémangioblastome du SNC

Ils constituent la manifestation clinique la plus courante (60% à 80% des cas) de la maladie et la plus souvent inaugurale (50%) [112, 113].

- Hémangioblastome rétinien (figure 26)

Hémangioblastomes rétiniens (angiomes de la rétine) sont quasiment pathognomoniques de la maladie, apparaissant rarissimes à titre sporadique [41, 99]. Ils sont retrouvés chez 60% des patients, habituellement avec une présentation multiple et bilatérale (50% des cas) [114, 115, 116].

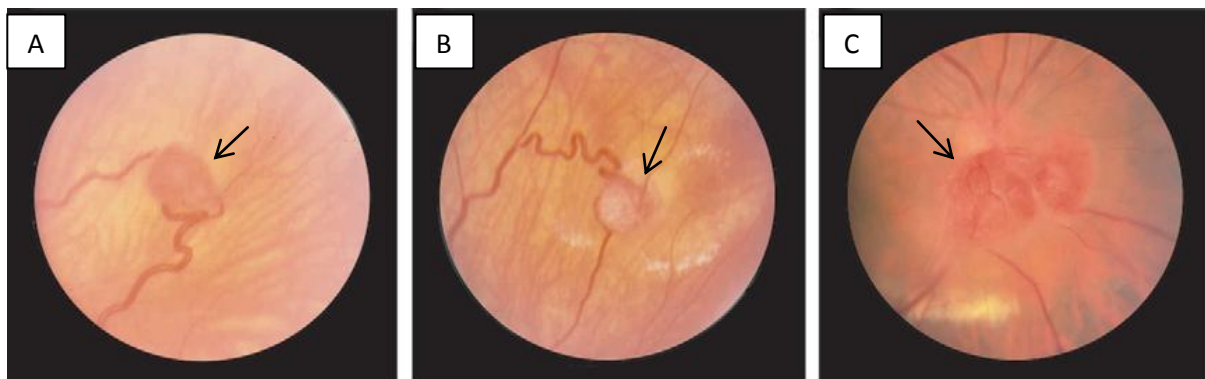


Figure 26: Vue angiographique de l'hémangioblastomes rétiniens

(A) Hémangioblastome rétinien périphérique, chez une femme de 22 ans.

(B) Hémangioblastome rétinien périphérique avec des changements fibreux et un oedème rétinien avoisinant, chez un homme de 24 ans.

(C)Hémangioblastome de la tête du nerf optique avec des exsudats rétiens, chez un homme de 32 ans.

➤ **Manifestations pancréatiques**

L'atteinte pancréatique est présente dans 50 à 70% des cas, diagnostiquée entre 20 et 40 ans. Elle est isolée dans 8% des cas [41, 97]. Elle est représentée par : les tumeurs neuro endocrines du pancréas (12%), les kystes pancréatiques (90%) et les cystadénomes séreux du pancréas.

➤ **Phéochromocytome**

Il touche 10 à 20%des patients atteints de la maladie de VHL [98, 99]. Ils peuvent constituer la manifestation clinique initiale de la maladie dans certaines familles (VHL 2A) et être totalement absents dans d'autres familles (VHL 1) ou même être la seule manifestation de la maladie (VHL 2 C).

➤ **Les lésions mineures**

- **Tumeurs du sac endolymphatique**

Ces tumeurs sont rares dans la population générale, mais sont souvent associée à la maladie de VHL [117].Elles sont retrouvées chez 11% des patients avec une moyenne d'âge de survenue de 22ans.

- **Cystadénomes épididymaires**

Ils sont présents chez 10 à 26% des hommes porteurs de la maladie de VHL.

1.2. La sclérose tubéreuse de bourneville



Désiré-Magloire Bourneville(1840-1909)

1.2.1. Introduction

La sclérose tubéreuse de Bourneville (STB) est une phacomatose autosomique dominante intéressant environ 1/6000 naissances, avec une prévalence de 1/11 000—14 000 après l'âge de dix ans [118, 119].

Les premiers cas ont été rapportés par Von Recklinghausen en 1862 et Bourneville en 1880, qui décrit la « sclérose d'aspect tubéreux des circonvolutions cérébrales » en postmortem chez une patiente épileptique et retardée mentale [120]. Les premiers cas familiaux ont été rapportés en 1910 ; le mode de transmission s'est clarifié en 1935 mais les gènes responsables n'ont pu être identifiés qu'en 1987 et 1993[121].

La STB est due à l'atteinte des gènes TSC1 (9q34) ou TSC2 (16p13) codant respectivement pour l'hamartine et la tubérine qui régulent la prolifération cellulaire et la voie mTOR. Elle se caractérise par la croissance de lésions hamartomateuses multiples (cerveau, peau, reins, cœur, poumons, rétine...). Les signes neurologiques sont prédominants avec épilepsie, retard mental et/ou troubles comportementaux comme l'autisme, tandis que l'atteinte rénale représente la deuxième cause de décès [118, 122].

1.2.2. Diagnostic de la maladie

Le diagnostic de la STB est posé sur la base de la clinique en appliquant les critères majeurs et mineurs de Gomez (tableau 4) [123]. Ces critères ont fait l'objet d'une révision en juin 2012, lors de la conférence internationale de consensus sur la sclérose tubéreuse, incluant désormais un test génétique positif (montrant la présence d'une mutation) comme critère diagnostique indépendant. L'addition de ce critère est une aide certaine au diagnostic, en particulier au sein de familles dont le spectre phénotypique est très large et comme les nouveaux cas sont en majorité dus à des mutations de novo. Mais il faut relever que les méthodes d'analyse génétiques actuelles, n'identifient que 85% des cas dans lesquels une STB est probable ou possible sur la base des critères cliniques.

Critères diagnostiques de la sclérose tubéreuse selon Gomez, révisé en juin 2012 [123].

Critères majeurs	Critères mineurs
- Angiofibromes (≥ 3) ou plaque frontales - Taches hypomélanotiques (≥ 3) - Fibromes ungueaux (≥ 3) - Shagreen Patch ou collagenomes multiples - Multiples hamartomes réiniens - Dysplasies corticales (y c. tubers et lignes de migration radiale de la substance blanche cérébrale) - Nodules sous-épendymaires (SEN) - Astrocytome à cellules géantes sous-épendymaire (SEGA) - Rhabdomyome cardiaque - Lymphangioléiomyomatose (LAM) - Angiomyolipomes rénaux (AML) (≥ 2)	- Défauts de l'émail dentaire (> 3) - Fibromes intraoraux (≥ 2) - Hamartomes non rénaux - Taches réiniennes achromatiques - Lésions cutanées en confetti - Multiples kystes rénaux - la migration de la substance blanche

Tableau 8:critères de Gomez

Test génétique :

Une mutation pathogène des gènes TSC1 ou TSC2 suffit pour le diagnostic définitif d'une sclérose tubéreuse. Elle est définie comme mutation pathogène ou une variante séquentielle empêchant nettement la production des protéines TSC1 ou TSC2. Certaines mutations compatibles avec une production de protéines tronquées sont suffisantes pour un diagnostic définitif. Les autres variantes doivent être analysées avec prudence.

Diagnostic définitif: 2 critères majeurs ou 1 critère majeur plus 2 critères mineurs

Diagnostic probable: 1 critère majeur et 1 critère mineur

Diagnostic possible: 1 critère majeur ou ≥ 2 critères mineurs

1.2.3. Déscription des lésions

A. Manifestation rénales

Au niveau des reins, la STB se manifeste par des angiomyolipomes, des kystes et des cancers rénaux. La plupart de ces lésions se développent avant 20 ans. L'âge médian de détection de la première anomalie est 7,2—11,1 ans [124, 125, 126, 127]. Des kystes peuvent exister dès la naissance et des AML apparaître durant les deux premières années de vie [124, 126]. L'atteinte rénale doit être dépistée systématiquement et régulièrement chez les patients ayant une STB par la recherche de l'hématurie et de la protéinurie, le dosage de la créatininémie, la mesure du débit de filtration glomérulaire et la réalisation d'une échographie rénale. Certaines lésions peuvent être méconnues par l'échographie avant l'âge de 20 ans, d'où l'intérêt de la TDM.

a) Angiomyolipomes

Caractéristique générale :

Les AML ont une fréquence de 0,3 % parmi les tumeurs rénales [128, 129]. Au cours de la STB, ils sont retrouvés dans 40 à 80 % des cas [130, 131, 132]. Ils ont un diamètre supérieur à cinq centimètres dans 50 % des cas et il n'y a pas de prédominance droite ou gauche. Les AML dans la STB restent longtemps asymptomatiques, sont multiples et bilatéraux et il n'y a pas de différence particulière selon le sexe [130, 133, 134].

Clinique, imagerie et histologie :

Les AML sont de croissance lente traduisant la grande latence clinique. Leur découverte est fortuite dans 5 % des cas ou lors d'un bilan de STB dans 17 % des cas [128]. Selon deux études (Oesterling et al. en 1986 et Dickinson et al. en 1998), plus la taille des AML était importante et plus ils étaient symptomatiques (les AML de diamètre inférieur à 4 cm sont symptomatiques dans 70 % des cas et ceux de diamètre supérieur à 7 cm sont symptomatiques dans 82 % des cas) [135, 136]. Par ailleurs, la symptomatologie ne paraissait pas être influencée par le caractère unique, multiple ou multifocal des AML.

Le symptôme le plus fréquent est la douleur, identifié dans 77 % des cas. Elle est souvent en rapport avec la tumeur mais peut être due à une hémorragie intratumorale ou une hémorragie périrénale. Une hématurie est retrouvée dans 20 à 30 % des cas, elle semble dépendre moins de la taille de la tumeur (pouvant se voir pour des tumeurs de 1 cm de diamètre) que de son siège juxtapapillaire ; généralement elle est macroscopique (78 % des cas). Une hypertension artérielle se voit dans 37 % des cas, elle peut être secondaire à une ischémie rénale, à une compression du parenchyme rénal proche de la tumeur, à une hypersécrétion de

rénine par la tumeur ou à une destruction progressive du parenchyme par la néphrite interstitielle. La symptomatologie peut se résumer à une masse lombaire palpable dans 60 % des cas [128, 135].

La complication la plus fréquente et la plus dangereuse de l'AML est la rupture hémorragique, qui peut mener au décès. Ils peuvent aussi détruire le parenchyme rénal et être à l'origine d'une insuffisance rénale chronique.

Radiologiquement (*figure 27*), les AML posent un problème de diagnostic différentiel avec les cancers rénaux. En échographie, les AML sont homogènes et hyperéchogènes [137, 138], aspect non pathognomonique, puisque jusqu'à 8 % des cancers du rein sont hyperéchogènes [137]. L'AML est, à de rares exceptions près, la seule tumeur rénale à contenir un contingent graisseux [139, 140]. La TDM affirme donc le diagnostic en montrant la présence de graisse dans la tumeur (plages de densité négative) [141, 142, 143]. L'IRM est peu utilisée pour le diagnostic positif des AML rénaux.

Le problème se pose avec les AML qui ont un contingent graisseux très minoritaire (<10%) [144], qui est indétectable à la TDM. Cette entité représente 39% des AML associés à la STB [145]. L'échographie n'est pas informative, les AML pauvres en graisse étant généralement iso ou hypoéchogènes [146, 147]. La question qui se pose : est-ce-qu' on doit réaliser une biopsie rénale pour confirmer le diagnostic?

Selon les recommandations du journal de radiologie diagnostique et interventionnelle 2013 (recommandation 2), On ne peut pas proposer une biopsie pour toutes les masses rénales sans graisse des patients atteints de STB. Ainsi, une biopsie sera réalisée qu'on cas de forte suspicion de cancer. Les principaux critères de suspicion d'un cancer sont une croissance rapide, des calcifications ou une nécrose centrale [148]. L'interprétation de la vitesse de croissance doit intégrer les

circonstances où les AML progressent : adolescence, grossesse ou traitement oestroprogestatif [149, 150, 151, 152, 153, 154].

Sur le plan histologique, les AML se composent d'un mélange de cellules graisseuses, muscle lisse et d'une dysmorphie des vaisseaux avec paroi épaisse et hyaline. Dans certains cas, on peut noter la présence de cellules géantes ce qui rend la distinction entre AML et carcinome rénal très difficile [155, 156]. Dans ces cas on a recourt à l'immunohistochimie, car la plupart des AML sont immunoréactives à HMB-45 (Human Melanoma Black)[157].



Figure 27/[158]: coupe scanographique d'une fille de 16 ans, montrant des angiomyolipomes rénaux bilatéraux.

Recommandation :

Étant donnée la forte proportion d'AML pauvres en graisse associés à la STB, l'absence de graisse dans une masse rénale n'est pas un critère suffisant pour proposer une biopsie.

Une biopsie peut s'envisager, pour éliminer une tumeur maligne, en cas de calcifications, de nécrose centrale ou de croissance rapide d'une masse sans contingent graisseux ou en cas de masse rénale unique et sans contingent graisseux.

Recommandation 2 : recommandation du journal de radiologie 2013 biopsie masse rénale.

b) Angiomyolipome épithéloïde

Les AMLe sont considérés comme des tumeurs potentiellement malignes, car environ un tiers des cas rapportés ont développés des métastases [159]. Selon la littérature, 20 cas d'AMLe ont été décrits présentant des métastases à distance [159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172](tableau 5). Les caractéristiques clinico-pathologiques de ces cas sont résumés dans le tableau 5. L'âge au moment du diagnostic est compris entre 21 et 78 ans (médiane 47 ans). Les principaux sites métastatiques des AMLe sont le foie et les poumons, et ils sont souvent accompagnés d'hémorragie et de nécrose. La moitié des cas rapporté par la littérature sont mort par la maladie, lui indiquant un mauvais pronostic. Plusieurs auteurs ont proposés différents facteurs pour prédire la malignité des AMLe : Takahashi et al. ont suggérés la taille tumorale [170], Lin et al. ont suggérés la taille tumorale et la nécrose [166], et Cibas et al. [159] ont proposés le nombre de mitoses atypiques.

La différenciation entre les AMLe et carcinome rénal est parfois difficile, même après un examen histopathologique et radiologique. Dans ces cas une étude immunohistochimique est utile car les cellules AMLe sont généralement positives pour les marqueurs de mélanome, mais négatives pour cytokératines, marqueur CD10. Tandis que les carcinomes rénaux présentent les caractéristiques opposées. A noter que l'immunoréactivité des AMLe pour HMB-45 est généralement réduite [163].

1er auteur	age/sex	STB	localisation	taille	hémorragie	nécrose	thrombus	mitoses atypiques	métastase	suivi
ferry (1991) [163]	49/F	-	D	15 cm	+	+	ND	ND	P	MDLM 5.5m
al-saleem (1998) [160]	21/F	+	B	5 cm	ND	+	+	ND	P,Fo	MDLM 3m
pea (1998) [173]	24/F	+	B	ND	focal	focal	ND	ND	Fo,Pe	MDLM 12m
	29/H	+	D	ND	ND	ND	ND	+	P,Fo	MDLM 18m
christiano (1999) [162]	42/H	-	D	20.5 cm	ND	+	+	+	Po	VAM 15m
l'hostis (1999) [165]	72/H	-	ND	9 cm	ND	+	ND	+	Fo, V	MDLM 24m
martignoni (2000) [167]	50/F	-	G	6 cm	+	-	ND	ND	P, Ab	VAM 10 m
cibas (2001) [168]	49/F	-	B	4 cm	+	+	ND	+	Fo	VAM 6m
radin (2001) [169]	21/H	+	B	17 cm	+	+	ND	+	Fo,Pe,R,GG,PI	VAM 5m
yip (2001) [172]	75/H	-	G	20 cm	focal	+	ND	ND	Fo	MAM 9m
yamamoto (2002) [171]	47/H	-	G	10 cm	+	+	ND	ND	P,Fo,R,GG	MDLM 3m
takahashi (2003) [170]	44/H	-	G	20 cm	ND	+	ND	ND	Fo,R	MDLM 60m
	40/F	-	G	8 cm	+	+	-	ND	P	MDLM 18m
lin (2003) [166]	58/H	-	D	37 cm	ND	+	-	ND	Fo,GG	ND
ong (2003) [168]	74/F	-	D	9 cm	focal	focal	ND	ND	GS	ND MDLM
belanger (2005) [161]	42/H	ND	ND	10 cm	ND	ND	ND	ND	P	24m
	54/F	ND	ND	12 cm	ND	ND	ND	ND	Fo	VAM VAM
park (2007) [174]	69/H	-	R	13 cm	ND	+	+	ND	Fo	10m VAM
	46/F	-	ND	17 cm	ND	-	-	ND	Fo,GG	16m MDLM
huang (2007) [164]	78/F	-	G	12.5 cm	focal	focal	ND	ND	P,O	5m
katsuaki (2008)	36/H	+	D	28 cm	+	+	+	+	P,Fo	MS

F:femme,h:home, ND: non determine D:droit, G:gauche, B:bilatéral, P :poumon, Fo : foie, Pe : péritoine, V :vertèbre, Ab :abdomen, R :rate, GG : ganglion,
PI : plèvre,GS : glande surrénale, O :os, MDLM :mort de la maladie, VAM : vivant avec maladie, MAM :mort autre maladie, MS :mort subite

Tableau 9 : tous les cas d'AMLe métastatique rapporté par la littérature

c) Carcinomes rénaux à cellules claires

Caractéristique générale :

En 1922, Hyman a été le premier à lier la survenue d'un carcinome rénal à la STB [175]. L'incidence de survenue de ces carcinomes est de 2.2% [176]. Une méta analyse réalisé par Tello et al. à montrer qu'il n'y avait pas d'augmentation de l'incidence de survenue des carcinomes rénaux au cours de la STB par rapport au carcinome sporadique [177]. Ces tumeurs peuvent être uniques, multiples ou bilatérales (50% des cas) [130, 178, 179]. Ils surviennent chez des sujets jeunes avec un âge moyen compris entre 28 et 36 ans comparés à un âge moyen de 55 ans dans la population générale. Il existe par ailleurs une prédominance féminine de 80 % et leur pronostic est généralement bon si leur diagnostic est fait précocement [130]. Ces cancers se développent et font des métastases lentement, et sont souvent histologiquement difficilement classables, avec une prédominance du CCC.

Clinique, imagerie et histologie :

Le carcinome rénal se présente comme une masse rénale le plus souvent symptomatique qui existe en association avec des kystes rénaux et des AML. Cette tumeur peut être révélée par un syndrome paranéoplasique ou rarement par une métastase pulmonaire ou osseuse [180], ou encore de découverte fortuite sur des pièces de néphrectomie [130].

Radiologiquement, il est Parfois difficile de distinguer un AML d'un carcinome rénal et la présence de graisse sur le scanner abdominal n'exclut pas formellement un carcinome rénal[145].

Lorsque l'imagerie ne peut pas trancher entre carcinome et AML, l'histologie redressera le diagnostic par un marqueur immunocytochimique HMB-45 qui ne sera capté que par les cellules des AML [181].

d) Kystes rénaux

Caractéristique générale :

Les kystes rénaux constituent la deuxième manifestation par ordre de fréquence de la STB, retrouvés dans 30 % des cas [130, 131, 182]. Ils sont bilatéraux dans 22—60 % des cas [150, 152]. Les kystes sont parfois uniques ou peu nombreux (inférieur à 5 dans 45–64 % des cas) et parfois innombrables (polykystose rénale). Ce dernier cas de figure se voit chez les patients porteurs d'une délétion commune des gènes *TSC2* et *PKD1* (gène impliqué dans la polykystose autosomale dominante), situation possible vu que les deux gènes sont voisins sur le chromosome 16p13.3 [183], on parle alors de syndrome des gènes contigus *TSC2/PKD1*. Ils peuvent exister isolément ou, le plus souvent, en association avec les AML.

Clinique et imagerie :

Lorsqu'ils sont uniques ou peu nombreux, ils sont asymptomatiques et peuvent disparaître avec le temps. Lorsqu'ils sont nombreux, ils sont responsables d'une néphropathie polykystique et peuvent être à l'origine d'une hypertension artérielle ou d'une insuffisance rénale terminale [184, 185]. Hématurie et lithiases rénales peuvent aussi être rencontrées.

Leur diagnostic est posé par l'imagerie (échographie, TDM), et ils ont le même aspect radiologique que les kystes sporadiques.

B. Autres manifestations:

a) Manifestations cérébrales

Les manifestations neurologiques représentent les principales causes de morbidités et de mortalité de la maladie. La STB est l'origine de lésions dysplasiques qui modifient la cytoarchitecture neuronale, donnant naissance à des hamartomes saillants au niveau cortical appelés tubers. Il existe également des nodules sous-épendymaires formés d'amas d'astrocytes géants qui peuvent donner naissance à de véritables tumeurs sous-épendymaires, appelées les astrocytomes à cellules géantes. Les modifications architecturales cérébrales engendrées par ces lésions sont à l'origine de diverses manifestations cliniques : épilepsie (60 à 90%), retard mental et des troubles psychiatriques.

b) Manifestations dermatologiques

Des études de cohortes montrent que 81% des patients porteur de la STB ont des lésions cutanées caractéristiques [186], comprenant les macules hypopigmentées (en feuilles de sorbier), les angiofibromes de la face, les plaques en «peau de chagrin», les plaques fibreuses du front et les fibromes péri-unguéaux (tumeurs de Koenen), qui sont définis comme critères majeurs (*figure 28*).

Les taches achromiques, qui se rencontrent chez plus de 90 % des cas, constituent la manifestation la plus précoce, dès les premiers mois de vie, et sont mieux révélées sous la lumière de Wood.

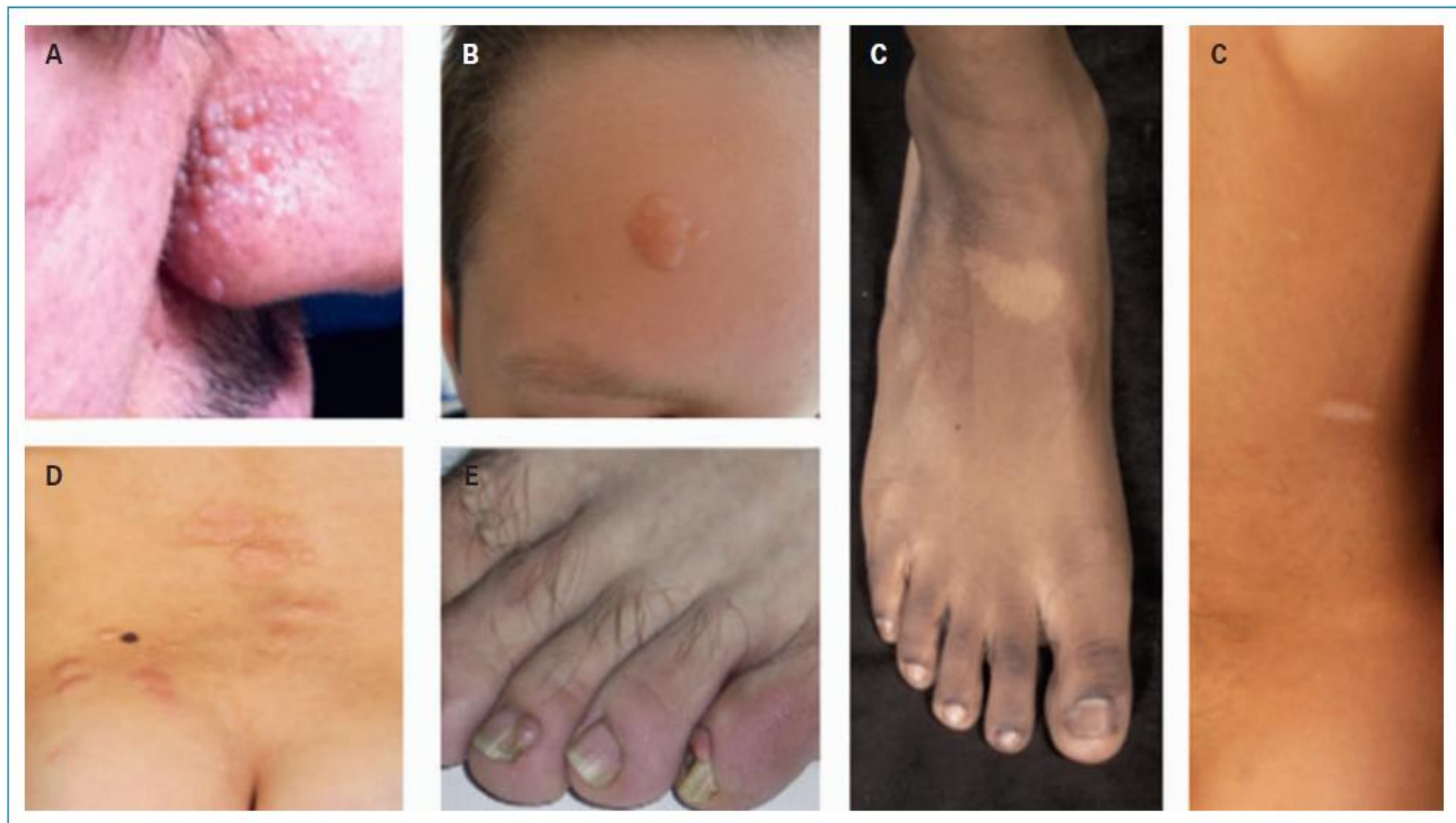


Figure 28: Manifestations cutanées de la sclérose tubéreuse.

A: Angiofibromes au niveau du nez, **B:** Plaque fibreuse frontale, **C:** Taches hypopigmentées sur le dos du pied et le tronc, **D:** plaque <<peau de chagrin>> lombosacrée, **E:** Fibromes periungueaux (tumeurs de Koenen).

c) Manifestations ophtalmologiques

Les atteintes ophtalmologiques au cours de la STB sont multiples et variées, pouvant comporter [187] des angiofibromes des paupières, une poliose des sourcils, un strabisme non paralytique, des taches de dépigmentation iriennes, un œdème papillaire, des taches achromiques rétiniennes profondes, et surtout des hamartomes astrocytaires rétiniens, ces derniers constituent un des critères diagnostiques majeurs de la STB.

d) Manifestations cardiaques

Les manifestations cardiaques sont en rapport avec les rhabdomyomes cardiaques, qui sont présents chez 50 à 70 % des patients mais ne sont que rarement symptomatiques. Ils apparaissent vers 22–26 semaines d'âge gestationnel et peuvent être détectés à l'échographie fœtale, ce qui peut aider au diagnostic prénatal. Ils régressent souvent complètement durant les premières années de vie.

e) Manifestations pulmonaires

Une lymphangioléiomyomatose symptomatique du poumon est présente chez 5% des patients, presque exclusivement chez les femmes. Elle peut être isolée ou associée à des angiomyolipomes rénaux.

f) Manifestations digestives

Les plus fréquemment rencontrées sont les polypes (polypose intestinale), les tumeurs de l'estomac, les tumeurs hépatiques, spléniques, à type de fibrome, myxome, hamartome...

g) Manifestations osseuses

Les localisations osseuses se rencontrent surtout après l'âge de 5 ans et sont en général sans expression clinique. Sur le plan radiologique, on peut observer des lésions pseudokystiques de fibrose avec parfois une ossification périostée en regard.

h) Manifestations endocriniennes

Des lésions glandulaires peuvent s'observer au cours de la sclérose tubéreuse de Bourneville (thyroïde et parathyroïde, surrénales, hypothalamus et hypophyse, gonade et pancréas). Cette atteinte glandulaire est rare.

1.3. Le syndrome de Birt-Hogg-Dubé



Arthur Robert Birt



Georgina Hogg

1.3.1. Introduction

En 1977, Birt, Hogg et Dubé ont décrit un nouveau syndrome dermatologique caractérisé par l'association de tumeurs cutanées à type de fibrofolliculomes, trichodiscomes et acrochordons (figure 27)[188]. Ce n'est que 20 ans plus tard que Toro et al. ont pu démontré le lien entre le SBHD et le cancer rénal, faisant du SBHD une nouvelle génodermatose prédisposant au cancer, dont le diagnostic dermatologique précoce peut être utile car les tumeurs cutanées précèdent le développement des tumeurs rénales [189]. Le SBHD est une génodermatose rare, de transmission autosomique dominante et les études de liaison ont montré que le gène <<FLCN>> responsable de la maladie, était situé sur le chromosome 17p11.2 [190]. Récemment, le produit de son expression a été caractérisé, il s'agit d'une nouvelle protéine, la *folliculine*, dont la fonction reste à découvrir [191].

1.3.2. Diagnostic de la maladie

Le diagnostic du SBHD est basé sur les critères proposé par <<*the European Birt-Hogg-Dubé Consortium*>>[192]. Il est à noter que, même si les lésions cutanées sont un signe alarmant pour les dermatologues, ils ne sont pas présents chez tous les patients avec le SBHD. En effet, la classique triade << atteinte cutanée, rénale et pulmonaire >> n'est pas toujours présente [193]. Kunogi et coll. [193] ont observés que jusqu'à 70% des patients atteints du SBHD avec pneumothorax ne présentaient pas d'atteinte cutané ni rénale caractéristique de la maladie. Etant donné la variabilité clinique de ce syndrome, le diagnostic doit être suspecté non seulement par les lésions cutanées caractéristiques, mais aussi par les lésions extra cutanées comme décrite ci-dessous :

Critères proposés par *the European Birt-Hogg-Dubé Consortium* :

Critères majeures	Critères mineures
- au moins 5 fibrofolliculomes ou trichodiscomes et au moins une confirmé histologiquement, à l'âge adulte. - Mutation germinale du gène <i>FLCN</i>	- Multiples kystes pulmonaires : localisés à la base sans autres causes apparentes, avec ou sans pneumothorax spontané - Cancer rénal : diagnostiqué à un âge précoce (<50 ans), multifocale ou bilatérale, ou cancer rénal de type histologique oncocytome ou chromophile - Un parent du premier degré avec le SBHD

Tableau 9:critère the european BHD consortium

Diagnostic est retenu si : 1 critère majeur ou 2 critères mineurs

<<the European Birt-Hogg-Dubé Consortium>> ont proposés aussi les critères d'indication d'un test génétique :

- Lésions cutanées caractéristique (fibrofolliculomes et/ou trichodiscomes)
- Pathologie kystique pulmonaire sans autres causes apparentes
- Pneumothorax primitif spontané
- Cancer rénal : diagnostiqué à un âge précoce (<50 ans), multifocale ou bilatérale, ou cancer rénal de type histologique oncocytome ou chromophobe
- Parent du premier degré avec l'une des caractéristiques ci-dessus

1.3.3. Description des lésions

A. Manifestations rénales

En 1993, Roth et al. [194] décrivent le premier cas de cancer rénal chez un patient atteint du SBHD. Toro et al. [189] décrivent le SBHD comme pourvoyeur de cancer rénal. D'autres études confirmant l'association cancer rénal et SBHD ont depuis été publiées [195, 196, 197, 198, 199]. Par la suite, il a été démontré que le risque relatif de développement de cancer rénal au cours du SBHD été proche de 7 (RR=6.9) [196, 199].

Les tumeurs du rein se développeraient chez 15 à 30 % des patients atteints de SBHD [196], et ils sont souvent bilatéraux et multifocales [200]. Ils ont une prédilection masculine avec un âge d'apparition entre 20 et 55 ans [199]. Ces tumeurs sont peu métastatiques, jusqu'à 2008 seulement 5 cas de tumeurs métastatique ont été rapportés [196]. Une des caractéristiques fondamentales de

l'affection est l'association de tumeurs de type histologique différent au sein d'un même rein ou chez un même patient et par l'existence de différentes populations cellulaires au sein d'une même tumeur [200].

Histologiquement, ces tumeurs sont caractérisées par une grande variabilité histologique. En effet, Pavlovich et al. [201] ont répertorié 130 tumeurs chez 30 patients atteints du syndrome de BHD et rapporté 5 types histologiques : carcinomes hybride oncocytomes–chromophobes (50%), carcinomes chromophobes purs (34%), oncocytome purs (5%), carcinomes à cellules claires (3%), et carcinomes papillaires (2%).

Des kystes rénaux bénins ont été rapportés chez des patients atteints du SBHD [189, 202], mais la fréquence exacte de ces kystes par rapport à la prévalence des kystes rénaux dans la population générale est actuellement inconnue.

B. Manifestations cutanées

Ce sont les premières manifestations décrites dans le cadre du SBHD. La triade dermatologique << fibrofolliculomes, trichodiscomes et acrochordons >> est très caractéristique de la maladie. Ces lésions apparaissent généralement à partir de la troisième décennie et sont présentes chez 85 à 90% des patients (*figure 27*).

Le diagnostic des lésions cutanées est à la fois clinique et histologique. Le diagnostic précoce des lésions cutanées est particulièrement utile car celles-ci précèdent souvent l'apparition des tumeurs rénales.

C. Manifestation pulmonaires

89% des patients atteints du SBHD présentent des lésions kystiques pulmonaires (*figure 29*)[194]. L'âge moyen de survenue de ces lésions est de 38 ans, sans nette prédominance pour aucun des deux sexes.

On note aussi une fréquence élevée de pneumothorax spontanés récidivants (avec un $RR = 32$) et de lésions emphysémateuses au cours du SBHD [199].

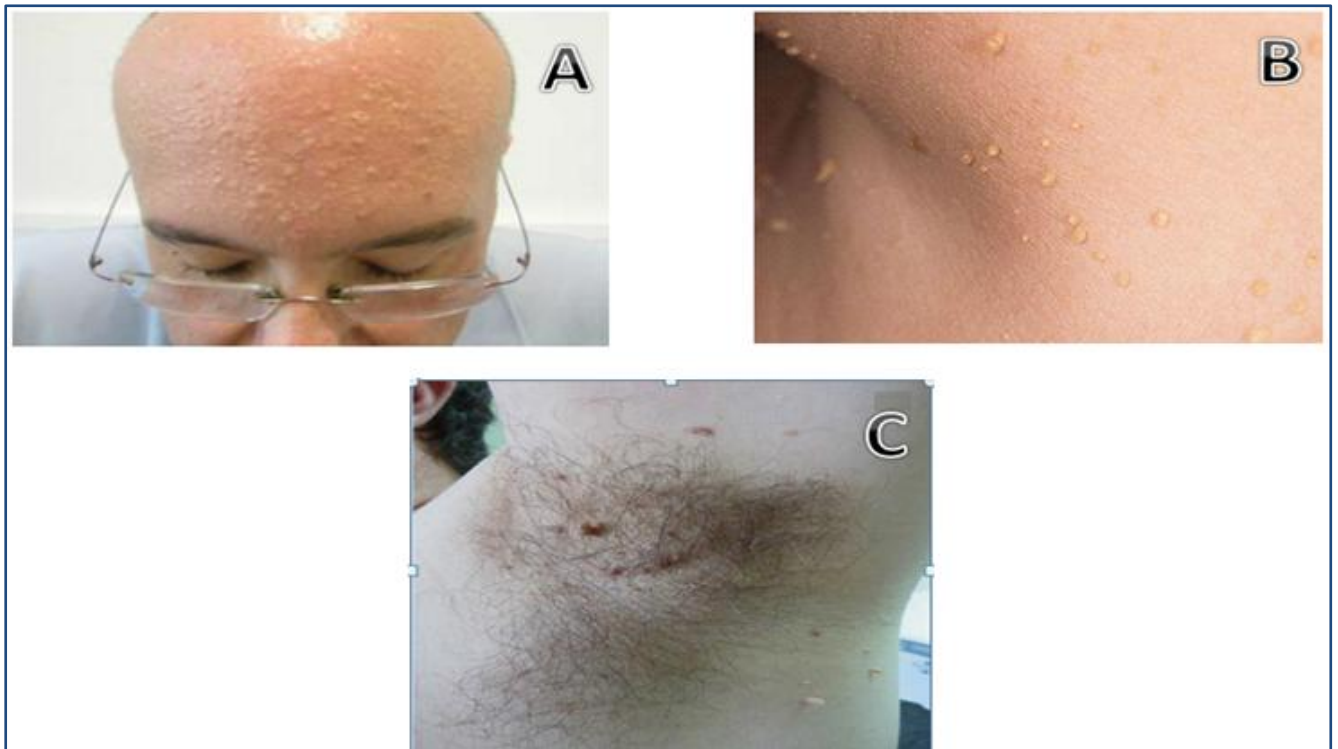


Figure 27: Photographies montrant les lésions dermatologiques du syndrome de BHD.

A : fibrofolliculomes

B : acrochordons

C : trichodiscomes

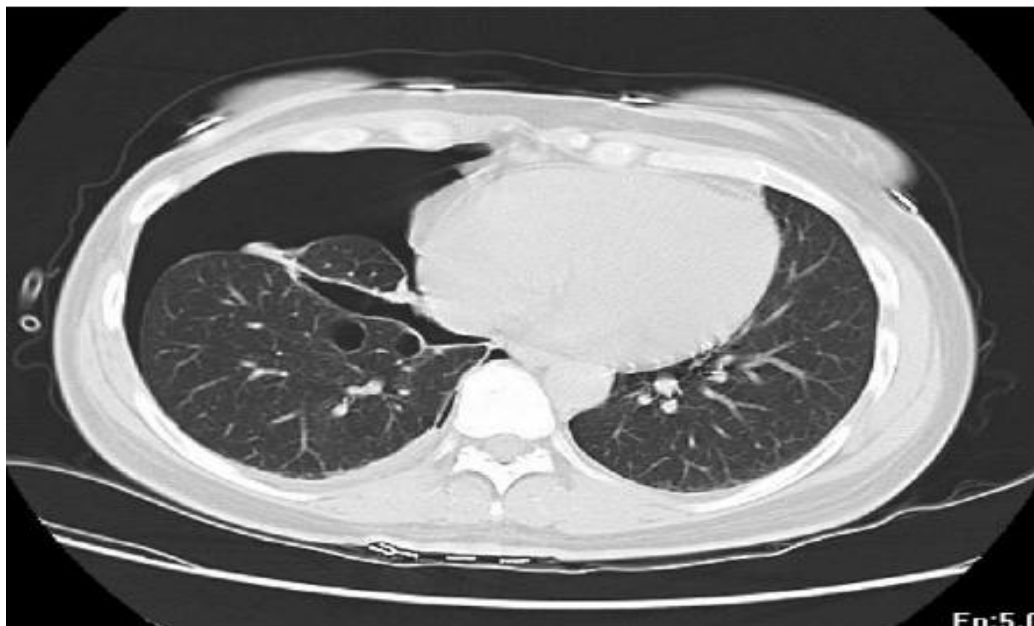


Figure 29: Coupe tomodensitométrique thoracique montrant un pneumothorax droit incomplet, associé à des lésions kystiques parenchymateuses pulmonaires.

D. Autres manifestations

Le SBHD est rattaché à un éventail d'autres tumeurs bénigne et maline. Les tumeurs bénignes incluent : goitre multinodulaire, adénome et oncocytome parotidien, polype et adénome colorectal, tumeur du tissu neuronal, trichoblastome, naevus du tissu conjonctif, mucinose focal cutanée, lipome, angioliipome, et leiomyome cutanée [196, 203, 204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215]. Les tumeurs malignes incluent : cancer du sein, cancer colorectal, le sarcome de la jambe, cancer des amygdales, cancer du poumon, mélanome, cancer cutanée spinocellulaire, leiomyosarcome cutanée [203, 204, 211, 212, 214, 216, 217]. Jusqu'à présent, aucun lien de causalité entre le SBHD et ces tumeurs n'a été prouvé.

2. Les formes rares

2.1. Leiomyomatose héréditaire et cancer rénal (LHCR)

2.1.1 Histoire de la maladie

En 1995, Vikhlyaeva et al [218] décrivent une prédisposition familiale aux léiomyomes utérins. En 2001, Kiuru et al [219] ont rapportés un cas de cancer rénal papillaire chez un membre d'une famille finlandaise qui présentait de multiples léiomyomes cutanés et utérins. Et ce n'est qu'en 2002 que le gène << FH>> responsables de cette association fut découvert [220].

2.1.2. Description des lésions

A. Cancer rénal

Le risque de cancer du rein est multiplié par 6,5 lors de la LHCR. L'apparition d'un cancer du rein est évaluée à 20 % des cas avec un âge moyen de diagnostic de 36–39 ans [221, 222, 223]. Ils sont typiquement uniques et unilatérales. Souvent métastatique au moment du diagnostic. Ces tumeurs sont de mauvais pronostic et présente une cause majeure de mortalité parmi les tumeurs rénales héréditaires.

En imagerie, ces tumeurs ont tendances à être unique et hypovasculaire puis deviennent plus vascularisé en augmentant de taille (*figure 30*).

Histologiquement, il s'agit de carcinomes papillaires de type 2 dans 62,5% souvent de haut grade (grade 3–4 de fuhrman) [221, 224], revêtues par un épithélium pseudo-stratifié fait de cellules éosinophiles de grande taille.

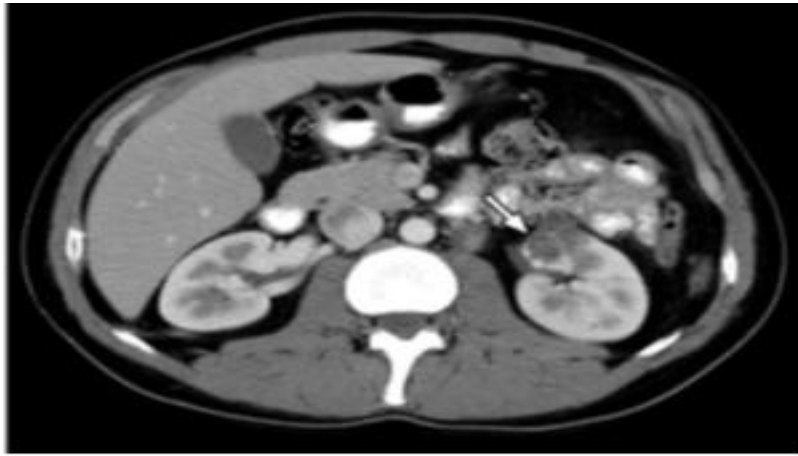


Figure 30/225/TDM rénal chez un patient atteint de leiomyomatose héréditaire montrant une petite tumeur rénale gauche

B. Autres manifestations

a) Leiomyomes et leiomyosarcomes cutanés

Les leiomyomes cutanés (LC) sont normalement présents lors de la deuxième à la quatrième décennie, regroupés sous formes de papules ou nodules dont la taille varie de 0,5 à 2cm localisés sur le tronc et les membres.

b) Leiomyomes et leiomyosarcomes utérins

Les leiomyomes utérin (LU) surviennent chez plus de 90% des femmes atteintes de leiomyomatose héréditaire. Le risque de développer des LUs est multiplié par 71.

2.2. Les carcinomes rénaux tubulo–papillaire héréditaire (CRTPH)

2.2.1. Histoire de la maladie

Les descriptions cliniques initiales d'accumulation de carcinomes papillaires du rein au sein d'une même famille se situent à la fin des années 60. Ainsi, deux familles sont rapportées dans lesquelles existent respectivement 3 et 5 individus atteints de carcinomes papillaires du rein, sur une seule génération. En 1994, Zbar et al *[226]* ont individualisés une nouvelle famille comportant 9 membres (8 hommes et 1 femme) sur 3 générations, affectés par de tels carcinomes rénaux. Et ce n'est que l'année suivante, qu'une étude concernant 41 patients (29 hommes et 12 femmes) issus de 10 familles présentant une agrégation anormale de carcinomes papillaires rénaux *[227]*, qui vient confirmer le caractère héréditaire de la pathologie. Par la suite, en 1997, les généticiens ont découvert que la MET qui est un proto-oncogène localiser sur le chromosome 7, s'est avéré être le support génétique des formes héréditaires de carcinome tubulo–papillaire du rein *[228]*.

2.1.2. Lésion rénal

Les tumeurs rénales papillaires sont le seul phénotype associé avec ce syndrome *[229, 230, 231]*. Leurs incidence est encore inconnu. L'âge moyen de leurs survenues est classiquement tardive (50–70 ans), bien que une forme précoce était décrite en 2004 *[232]*. Le caractère longtemps asymptomatique de ces tumeurs explique l'importance du nombre de diagnostics radiologiques fortuits. Ces tumeurs sont caractérisées par le faite d'être souvent bilatérales et surtout multifocales*[233]*. En effet, les patients atteints de ce syndrome ont le risque de développer 1100–3400 tumeurs microscopiques dans un seul rein *[234]*.

Le diagnostic radiologique repose sur l'échographie, le scanner et IRM injectés. Ce dernier examen reste le plus sensible, en particulier pour les petites tumeurs qui ont

tendance à être isoéchogènes et homogènes et mal rehaussées sur les images de scanner injecté compte tenu d'une hypovascularisation.

Le diagnostic histologique de ce type de lésion ne peut être porté que pour des tumeurs dont l'architecture est au moins à 70% tubulaire ou papillaire. Les CRTPH sont toujours de type 1 avec un bas grade nucléaire (fuhrman 1-2), et sont constituées de délicats axes conjonctivo-vasculaires bordées d'une seule assise de cellules basophiles et contiennent de fréquentes calcifications et des macrophages spumeux.

2.3. Formes familiales de cancer du rein avec translocation du chromosome

2.3.1. Histoire de la maladie

La première description de formes familiales de cancer du rein associées à une translocation impliquant le chromosome 3 est rapportée par Cohen en 1979 [235]. Il rapporte l'existence de cancers du rein affectant dix individus (5 hommes et 5 femmes) de trois générations successives d'une famille italo-américaine. L'analyse du caryotype constitutionnel effectuée sur 22 individus des 2 dernières générations de cette famille objective une translocation réciproque $t(3;8)(p14.2;q24.1)$.

Par la suite 13 autres cas impliquant une translocation du chromosome 3 ont été décrits [236, 237], 7 d'entre eux ont été associés à la maladie familiale de carcinomes rénaux : $t(3;8)(p14;q24)$, $t(2;3)(q35;q21)$, $t(3;6)(q12;q15)$, $t(2;3)(q33;q21)$, $t(1;3)(q32;q13.3)$, $t(3;8)(p13;q24)$, $t(3;8)(p14;q24.1)$. Les 6 autres cas restants concernent les individus qui ont développés un carcinome rénal à cellule claire : $t(3;12)(q13.2;q24.1)$, $t(3;6)(p13;q25.1)$, $t(3;4)(p13;p16)$, $t(3;15)(p11;q21)$, $t(3;6)(q22;q16.2)$, $t(3;4)(q21;q31)$.

2.3.2. Lésion rénale

La seule manifestation rénale liée à ce syndrome est le développement de carcinomes rénaux à cellules claires. Ces tumeurs sont souvent bilatérales (60%) et multifocales (80%), de révélation précoce entre 37 et 45 ans.

Ils sont mieux visibles par la TDM après injection de produit de contraste, et sont différenciés des carcinomes à cellules claires de la maladie de VHL par l'absence de kystes rénaux ou d'autres manifestations abdominales de la maladie de VHL.

Histologiquement, ils ont les mêmes caractéristiques d'adénocarcinomes à cellules claires.

3. Autres formes citées dans la littérature susceptibles de provoquer des tumeurs rénales héréditaires

3.1. Paragangliomes héréditaires associés au gène SDHB

Les mutations germinales dans les gènes codant les différentes sous-unités de la succino-déshydrogénase mitochondriale (*SDHB*, *SDHC*, *SDHD*) sont responsables de paragangliomes et phéochromocytomes [238]. Trois cas de cancer rénal à cellules claires découverts à un âge précoce ont été rapportés en 2004 chez des patients porteurs d'une mutation germinale du gène *SDHB* (localisé en 1p36) et il existait une perte de l'allèle sauvage dans toutes les tumeurs [239]. La diminution de l'activité enzymatique liée à l'inactivation du gène *SDHB* entraîne une accumulation de succinate qui aurait un effet inhibiteur sur les proline hydroxylases. L'absence d'hydroxylation de HIF en résultant conduirait là encore à l'activation des gènes inductibles par l'hypoxie comme dans le cas de la maladie de VHL [238]. Aucune mutation somatique du gène *SDHB* n'a été mise en évidence dans les cancers rénaux sporadiques [239].

3.2. Hyperthyroïdie avec tumeurs des mâchoires

Cette affection prédispose au développement d'adénomes parathyroïdiens multiples, de tumeurs ostéofibreuses des mâchoires et de lésions rénales variées incluant kystes rénaux, hamartomes, néphromes mésoblastiques et tumeurs de Wilm's à révélation tardive. Un cas de cancer papillaire a également été rapporté. Le gène en cause, *HRPT2* (hyperparathyroidism 2), a été récemment identifié en 1q24-32 [240]. Il agit comme un gène suppresseur de tumeur et code une nouvelle protéine de fonction inconnue appelée parafibromine.

3.3. Cancer papillaire de la thyroïde associé à des tumeurs rénales

Dans environ 5 p. 100 des cas, les cancers papillaires de la thyroïde surviennent dans un contexte familial, en association avec des nodules bénins de la thyroïde. Une grande famille de ce type avec trois générations atteintes a été décrite dans laquelle deux membres présentaient également des tumeurs rénales (cancer papillaire dans un cas, adénomes papillaires multiples dans l'autre cas) [241]. Aucune mutation du gène *MET* n'a été trouvée et l'analyse de liaison a localisé un gène en 1q21 qui n'a pas encore été identifié.

3.4. Diabète MODY 5 (Maturity onset diabetes of the young)

Il est dû à des mutations germinales du gène *HNF1 β* (*TCN2*), localisé en 17q21.3, qui code le facteur nucléaire hépatocytaire, facteur de transcription qui régule notamment les gènes *PKHD1* (dont les mutations sont responsables de la polykystose rénale récessive) et *UMOD* (uromoduline) [242]. Cette affection comporte une atteinte rénale constante avec des reins dysplasiques, des kystes rénaux, une oligoméganéphronie ou une maladie glomérulokystique familiale. En 2005, une équipe française a mis en évidence une mutation germinale de *HNF1 β* chez deux patients avec carcinome rénal chromophile (sur douze étudiés), associée à une délétion de l'allèle sauvage dans la tumeur et une diminution de l'expression de *PKHD1* et *UMOD* montrant qu'il s'agit d'un gène suppresseur [243].

VI. Clinique et imagerie des formes familiales des tumeurs rénales

1. Clinique des tumeurs rénales héréditaires

Vu les grandes similitudes clinique entre les tumeurs rénales héréditaires et les tumeurs sporadique, on a jugé qu'il était nécessaire de faire un rappel sur la clinique des tumeurs rénales en général en mettant le point sur les particularités des formes familiales.

1.1. Clinique des tumeurs rénales en générale

1.1.1. Circonstance de découverte

A. Découverte fortuite

Actuellement, la découverte est fortuite dans près de 40 % des cas sur examen échographique ou scannographique [244]. Les tumeurs sont alors le plus souvent de petite taille et intra-capsulaires.

B. Signes fonctionnels

Les symptômes rencontrés dans le cancer du rein sont soit liés au développement local de la tumeur, soit à celui des métastases, soit enfin à la présence excessive et non régulée de substances dont le rein est physiologiquement producteur ou non, et alors responsable de syndromes paranéoplasiques.

La triade classique associant hématurie, douleur du flanc et masse lombaire est présente dans moins de 10 % des cas. Lorsqu'elle existe, la maladie est souvent au stade métastatique [245].

a) Hématurie : C'est le signe urologique le plus fréquent. Elle est présente dans 35 à 40 % des cas. Elle est isolée dans 20% des cas. Classiquement, isolée, totale,

macroscopique, indolore, spontanée et intermittente. Elle signe l'atteinte de la voie excrétrice.

b) Douleur : Présente dans 10 % des cas. Elle peut être en rapport avec des hémorragies intratumorales, à des compressions, à une migration d'un caillot dans l'uretère ou à des envahissements nerveux.

c) Masse lombaire : rarement rencontrée, présente dans 2 à 5 % des cas.

d) Varicocèle : Signe classique devenu exceptionnel, non modifié par la manœuvre de Valsalva. Classiquement à gauche en cas d'envahissement de la veine rénale gauche; à droite, il est beaucoup plus rare car lié à un envahissement de la veine cave inférieure par le thrombus tumoral.

e) L'hématome spontané rétropéritonéal qui doit faire évoquer systématiquement un cancer du rein.

C. Signes généraux

- Asthénie, amaigrissement, anorexie, fébricule sont les témoins d'une tumeur agressive ou d'une forme métastatique.
- Phlébites récidivantes.
- HTA : par compression vasculaire de l'artère rénale ou par sécrétion anormale de rénine.

D. Syndrome paranéoplasique

Présent dans moins de 5 % des cas. Ils sont liés à la sécrétion d'hormone, de pseudo-hormone ou de complexes immuns par la tumeur. Peuvent régresser après néphrectomie en l'absence de métastases, leur persistance ou réapparition témoignent alors d'une reprise évolutive de la maladie :

- L'hypercalcémie : liée à une production tumorale de la parathormone (PTHlike) interférant avec le métabolisme de la vitamine D, ou au développement de métastases osseuses.
- La polyglobulie : liée à la production accrue d'érythropoétine, soit par la tumeur soit par le tissu rénal sain en réponse à l'hypoxie induite par la tumeur. Elle est retrouvée dans 4% des cas.
- Syndrome de Stauffer : sa présence signe un pronostic défavorable.
Associe : une atteinte de la fonction hépatique (élévation des phosphatases alcalines, de l'alpha-2 globuline et des transaminases, de la bilirubinémie non conjuguée et baisse du taux de prothrombine) due à des plages de nécrose intrahépatiques non métastatiques avec hépatomégalie lisse et indolore.
- Leucopénie.
- Hyperthermie au long cours : située entre 37°5 et 38°, secondaire à une sécrétion de substances pyrogènes par la tumeur ou à une réponse immune par libération de cytokines.
- L'anémie inflammatoire normochrome normocytaire avec augmentation de la vitesse de sédimentation et de la C reactive protein.
- Des productions tumorales des substances variées : glucagon (responsable d'une hyperglycémie et de troubles fonctionnels intestinaux), PTH, beta-human chorionic gonadotrophin (β -hCG), insulin-like growth factor (IGF) ont été décrites.

E. Métastases révélatrices

Synchrones dans 15 à 25 % des cas, les métastases sont présentes dans 28 % des formes symptomatiques et dans 9 % des formes fortuites. Les métastases osseuses sont le plus souvent lytiques, responsables de fractures spontanées. Les

métastases pulmonaires sont les plus fréquentes. Des localisations secondaires cérébrales, hépatiques, surrénaliennes, au niveau du rein controlatéral et ganglion de Troisier peuvent aussi être associées.

1.1.2. Examen clinique

A. Interrogatoire

Age, recherche le délai d'apparition des symptômes, les antécédents personnels et familiaux, facteurs de risque du cancer du rein (tabac, surpoid, dialyse chronique et une prédisposition génétique).

B. Examen physique

L'examen clinique est le plus souvent pauvre. Il est centré sur l'examen du foie, des fosses lombaires et des aires ganglionnaires. Il apprécie l'état général du patient.

1.1.3. Biologie

Les constantes biologiques sériques sont importantes à doser en présence d'un cancer du rein car elles peuvent avoir une signification pronostique (tableau 10).

VS accélérée (> 30 à 1 h.)

Hypercalcémie > 2,80 mmol/l

γ -GT > 20 UI/l

Phosphatases alcalines > 100 UI/l

Tableau 10 :tableau résumant les mauvais facteurs pronostic biologiques

A. Vitesse de sédimentation

HYMEN, en 1950, décrit une accélération de la vitesse de sédimentation (VS) dans les cancers du rein. Une accélération de la VS supérieure à 30 à la première heure est un facteur de mauvais pronostic. Cette accélération de la VS existe dans 40 à 50% des cas [246]. La vitesse de sédimentation se normalise après néphrectomie radicale [247].

Pour le suivi des cancers du rein opérés, le dosage de la VS est un moyen simple et peu coûteux.

B. Hémogramme

➤ La polyglobulie

Son association avec un cancer du rein est décrite en 1934 par MEDVEI. Cette association classique est rare, elle existe dans 3% des cas [248], elle disparaît après néphrectomie.

Elle serait en rapport avec une sécrétion accrue d'érythropoïétine (glycoprotéine élaborée par le cortex rénal pour réguler l'érythropoïèse).

➤ L'anémie

L'anémie est l'anomalie hématologique associée à un carcinome à cellules rénales la plus fréquente, retrouvée chez 30% des patients [249].

Il s'agit le plus souvent d'une anémie ferriprive secondaire à une sidération médullaire par effet toxique de substance sécrétée par la tumeur [250]. Elle peut aussi être secondaire à des métastases osseuses, à un trouble du métabolisme du fer ou à une résistance à l'érythropoïétine.

C. Bilan hépatique

➤ Phosphatases alcalines

Les phosphatases alcalines sont parfois élevées (au-dessus de 100 U.I./l) sans autre anomalie biologique hépatique [251]. Cette élévation est considérée comme un paramètre pronostique significatif [252]. Cette élévation existe dans 30% des formes métastatiques.

➤ Gamma – glutamyl transpeptidase

Une élévation des gamma-GT existe dans 70% des formes métastatiques [253]. Lors du suivi, une élévation des gammaGT doit faire rechercher des métastases osseuses ou hépatiques. Ce dosage est le meilleur paramètre biologique pronostique sur le plan des métastases [253].

D. Fonction rénale

La créatinine sanguine est le plus souvent normale en l'absence de néphropathie.

E. Calcémie

Une hypercalcémie associée à un carcinome rénal est rapportée par ALBRIGHT en 1941. Cette hypercalcémie est due à une production de substances «parathormone-like» [254] ou de prostaglandines par la tumeur [249, 255]. Elle peut être associée à une hypophosphorémie, une augmentation de l'excrétion rénale du calcium, une parathormone normale ou faible. L'hypercalcémie est un paramètre pronostique significatif au stade métastatique (la moyenne de survie est de 45 jours chez les patients normocalcémiques et de 286 jours chez les patients hypercalcémiques, dans la série de FAHN, 1991) [256].

1.2. Particularité des formes héréditaires

Malgré les grandes similitudes cliniques avec les formes sporadiques, les tumeurs rénales héréditaires présentent quelques caractéristiques qui rendent le diagnostic fortement suspect.

En effet, les tumeurs rénales héréditaires sont volontiers bilatérales, multifocales, et se manifestent à un âge précoce que les formes sporadiques avec un risque accru de récurrence. Lorsqu'ils surviennent dans le cadre d'un syndrome héréditaire (VHL, STB, BHD), l'association à d'autres manifestations systémiques et très évocatrice du diagnostic.

2. Imagerie des tumeurs rénales héréditaires

2.1. Techniques d'imageries utilisées en matière de tumeurs rénales

A. 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 les 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 comme c'est le cas pour les tumeurs rénales héréditaires. L'apport du doppler couleur pour le diagnostic des masses rénales est limité. Les enregistrements en doppler pulsé montrent des signaux artériels avec démodulation systolodiastolique ou des signaux de type veineux, parfois des signaux issus de *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 intratumorales, mais demeure moins sensible que les autres méthodes d'imagerie.

B. Tomodensitométrie rénale

La TDM avec acquisition spiralée et injection de produit de contraste est la méthode idéale, à la fois pour le diagnostic et le bilan d'extension en routine des tumeurs rénales.

La TDM est fiable, si la technique est satisfaisante, pour la détection des lésions de 1 cm, voire moins. 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 nécroticohémorragique en cas de lésions volumineuses. 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 des calcifications qui sont observées dans les processus volumineux. Les contours sont réguliers ou irréguliers, parfois avec une pseudocapsule. Les lésions des pôles supérieur et inférieur sont mieux appréciées grâce aux reconstructions dans les plans frontal et sagittal, voire même oblique, actuellement possibles avec les scanners de dernière génération.

C. Imagerie par résonnance magnétique

Les derniers perfectionnements technologiques de l'IRM, avec l'apparition de séquences rapides permettant des temps d'examen plus courts (30 à 40 minutes) et l'utilisation de produit de contraste, offrent de nouvelles perspectives pour l'exploration de l'appareil urinaire. Ses applications immédiates sont, d'une part, dans le bilan d'extension des tumeurs, d'autre part, dans la détection et la

caractérisation des petites masses suspectes indéterminées en TDM. Elle est indiquée en cas d'insuffisance rénale (car le produit de contraste utilisé n'est pas néphrotoxique), d'allergie à l'iode et également en cas de contre-indication à l'utilisation des radiations ionisantes.

D. Autres :

➤ 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.

➤ 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.

2.2. Description radiologique des types histologiques rencontrés dans les tumeurs rénales héréditaires

Il existe des critères en imagerie orientant vers tel ou tel type histologique, cependant le seul examen qui confirme avec certitude la nature histologique de la tumeur, est l'étude anatomopathologique sur pièce opératoire ou sur biopsie à l'aiguille fine.

A. Carcinome à cellule claire (CCC)

Le carcinome à cellule claire représente la forme typique et la plus fréquente en imagerie du carcinome à cellule rénale. La tumeur est encapsulée (bien limitée), hétérogène, et comporte une double composante: solide, tissulaire hypervascularisée, et nécrotique ou nécroticohémorragique, avasculaire. L'injection de produit de contraste montre, dans la forme typique, un rehaussement de densité précoce et intense ($+ 106 \text{ UH} \pm 48$), voisin de celui du cortex rénal à la phase vasculaire corticomédullaire (de 30 à 40 secondes après le début de l'injection) *[258](Fig. 31)*. Un rehaussement supérieur au seuil de 84 UH à la phase corticomédullaire aurait une spécificité de 100 % et une sensibilité de 74 % pour le diagnostic de CCC *[258]*. La prise de contraste siège dans les zones charnues vascularisées de la tumeur, délimitant des plages de nécrose non rehaussées par le contraste. Celles-ci forment des plages hypodenses aux limites irrégulières, de taille et de forme variables, de situation plutôt centrale mais sans disposition particulière (comme un aspect étoilé ou en rayon de roues). La présence de plages de nécrose excentrées au sein de la couronne tissulaire est fréquemment retrouvée et confère à la nécrose tumorale une distribution le plus souvent irrégulière (*Fig. 31*).

Certains éléments très caractéristiques mais inconstants peuvent également être associés : la présence de calcifications intratumorales (environ 30 % des CCC) typiquement centrales et irrégulières, et l'envahissement de la veine rénale et de la veine cave inférieure (23 et 7 % des cas respectivement) *[259]*. Ces deux éléments, à eux seuls, sont très évocateurs d'un CCC devant une tumeur rénale solide quelles que soient ses caractéristiques de rehaussement après contraste.

En échographie, le CCC se traduit par une masse solide généralement isoéchogène ou discrètement hyperéchogène par rapport au cortex rénal, hétérogène lorsque la tumeur est de grande taille, sans aucun caractère spécifique. Seule la présence de

calcifications au sein d'une masse solide, souvent hétérogène, est un bon élément d'orientation. L'enregistrement en doppler pulsé de flux accélérés, turbulents et désorganisés, ou à très basse résistance, est évocateur de CCC car il traduit l'existence de shunts artérioveineux intratumoraux fréquents au sein des CCC et très rarement associés aux autres catégories de tumeurs malignes ou bénignes [260].

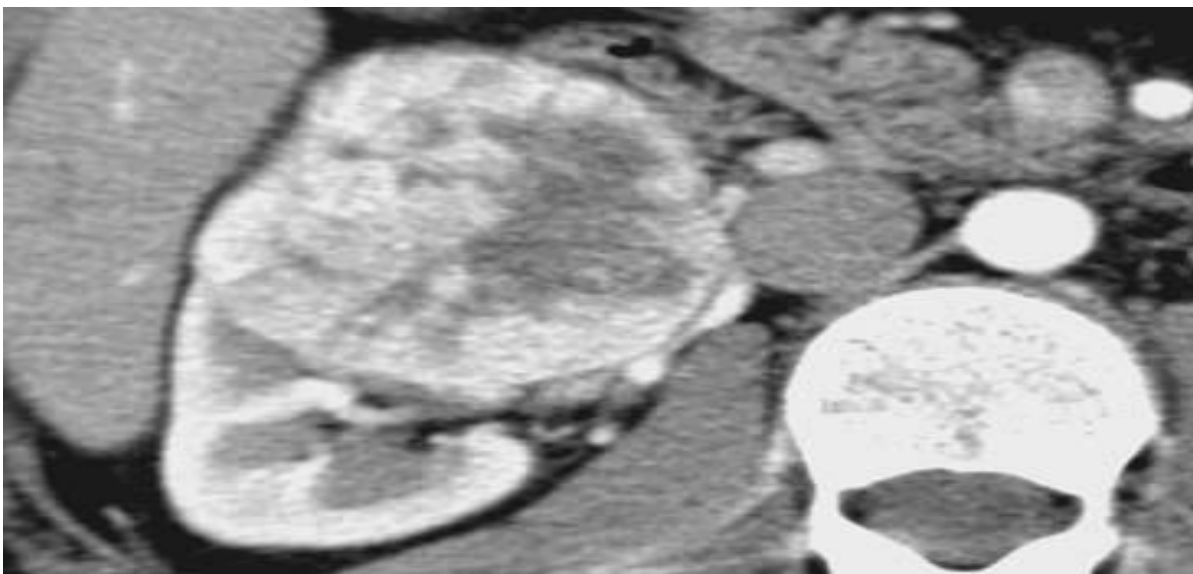


Figure 31 [257]: Scanner avec injection de produit de contraste, Carcinome à cellules claires typique. Volumineuse tumeur hétérogène nécrosée dont la composante charnue est hypervascularisée (rehaussement intense et précoce).

B. Carcinome papillaire

La majorité des carcinomes à cellules rénales hypovasculaires non kystiques sont des carcinomes papillaires. Le caractère hypovasculaire de ces tumeurs se traduit par un rehaussement de densité faible (inférieur à 25 UH) et généralement tardif, parfois à la limite du seuil de variation significatif (+15 UH), voire infrasinificatif après injection de produit de contraste (*Fig. 32*). La réalisation de coupes tardives (au moins à la phase excrétoire au-delà de 3 minutes) après injection de contraste est ici essentielle pour démontrer le caractère solide et vascularisé de ces tumeurs. Elles doivent notamment être utilisées devant une lésion de densité voisine de celle du parenchyme rénal avant contraste (25–45 UH) et dont la densité ne varie pas de manière significative (à partir de + 15 UH) sur les coupes obtenues à la phase artérielle et tubulaire après contraste.

En IRM, l'hyposignal en T2 des formes solides de petite taille de carcinomes papillaires (94 %), contrairement à la majorité des carcinomes à cellules claires, est également un critère très évocateur [*261*](*Fig. 32D*).

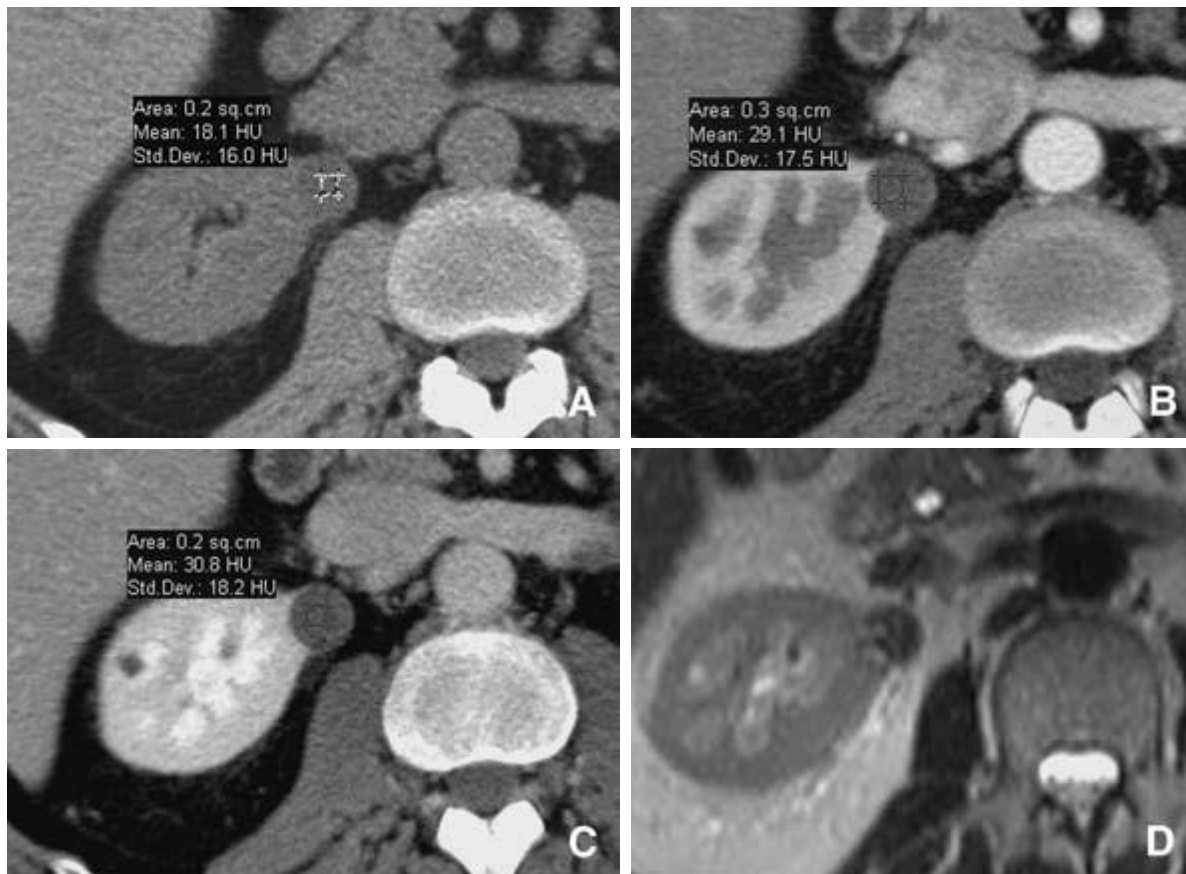


Figure 32/257: Petite tumeur hypovasculaire du rein droit. Scanner avant (A) et après injection de contraste à la phase artérielle (B) et excrétoire (C). Tumeur hypovasculaire dont le rehaussement ne dépasse pas 13 UH. Imagerie par résonance magnétique en pondération T2 (D) : petite masse hypointense suspecte dont les caractéristiques de signal suggèrent le diagnostic de carcinome papillaire.

C. Carcinome chromophile

Les CCR à cellules chromophiles se distinguent des autres types histologiques par un rehaussement après contraste plus souvent homogène (69 % des cas) [258] corrélé à un aspect macroscopique compact et homogène, sans remaniements nécrotico-hémorragiques (Fig. 33). Ce rehaussement homogène après contraste orienter le diagnostic histologique entre les CCC et papillaires étant très majoritairement hétérogènes après contraste (94 et 93 % respectivement) contrairement aux CCR chromophiles [258]. En outre, le niveau de rehaussement d'un CCR chromophile après injection de contraste à la phase artérielle corticomédullaire apparaît sensiblement inférieur (49 ± 22 UH) à celui des CCC (106 ± 48 UH) [258].

Le CCR à cellules chromophiles a également pour caractéristique une faible agressivité, ce qui explique un stade faible (T1-2, N0, M0) au moment de la découverte de la tumeur dans la très grande majorité des cas (de 84 à 95 % des cas) [262].

Ainsi, une tumeur rénale de grande taille, au rehaussement homogène et intermédiaire à la phase artérielle et sans aucun signe d'extension locorégional, serait hautement évocatrice d'un CCR de type chromophile [258].

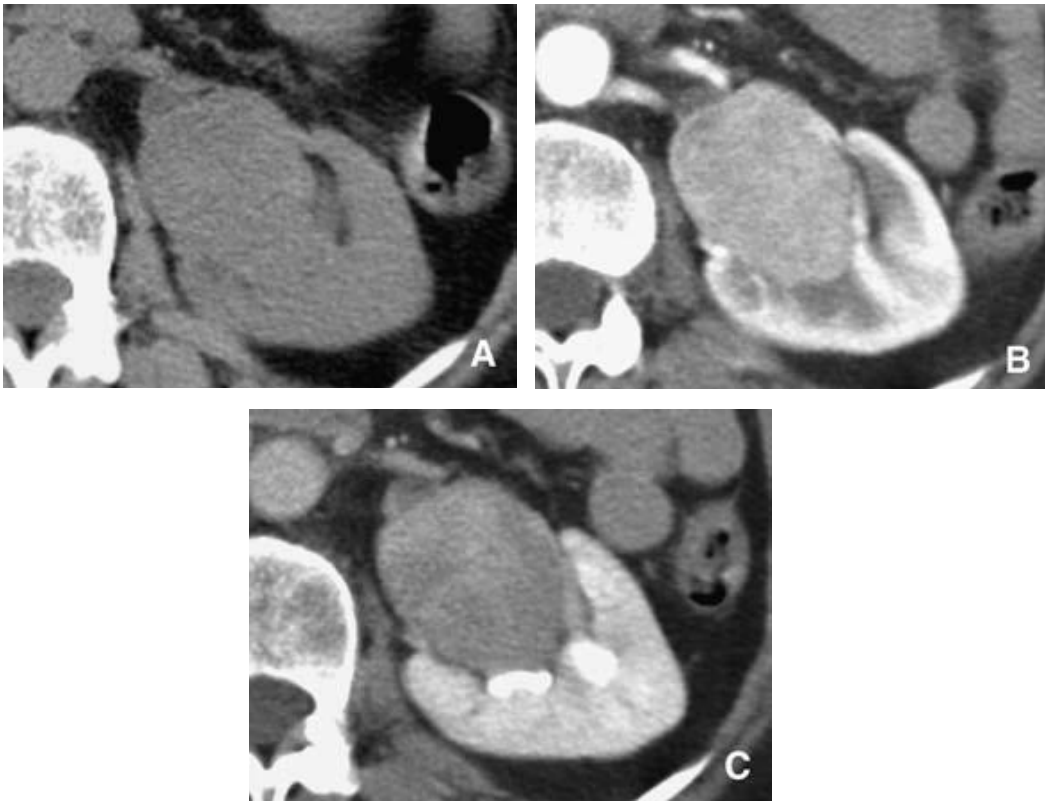


Figure 33/257/: Carcinome chromophile. Scanner avant (A) et après injection de contraste à la phase artérielle (B) et excrétoire (C). Tumeur homogène à développement sinusal.

D. Oncocytome

Les oncoytomes de petite taille (inférieure ou égale à 3 cm) se traduisent habituellement par une masse homogène, spontanément isodense ou hypodense par rapport au cortex rénal, dont le rehaussement après injection de contraste est précoce, intense et homogène (*Fig. 34*). Le caractère spontanément hypodense de la tumeur, observé dans 57 % des cas, traduit la présence d'un stroma tumoral souvent oedémateux [263]. Son caractère homogène, qui traduit l'absence de remaniements nécrotiques, est également très peu spécifique dans une population de petites tumeurs rénales. A contrario, un comportement hypovasculaire ou la présence de remaniements nécrotiques, hémorragiques ou de calcifications au sein d'une petite tumeur orientent vers un carcinome [258] et rendent très peu probable l'éventualité d'un oncoytome.

La classique cicatrice centrale étoilée ou triangulaire et hypodense s'observe le plus souvent dans des oncoytomes de grande taille (63 % des cas) [263]. Elle se traduit par la présence d'une plage hypodense après injection de contraste, typiquement située à distance des limites de la tumeur (plus ou moins centrale) et de forme grossièrement étoilée (*Fig. 35*). L'observation de carcinomes comportant les mêmes caractéristiques après contraste, en rapport avec des remaniements nécrotiques voire avec une authentique cicatrice fibreuse (notamment dans les carcinomes chromophobes), explique la spécificité insuffisante de ce signe pour éviter l'exérèse chirurgicale [263, 264].

Certains travaux soulignent l'importance de l'association cicatrice hypodense et tissu tumoral périphérique homogène après contraste [263]. Ainsi, lorsque les deux critères sont réunis, le signe a une bonne spécificité (96 %) pour le diagnostic d'oncoytome, avec une sensibilité de l'ordre de 65 %.

De telles caractéristiques en TDM doivent être considérées comme des signes d'orientation susceptibles de faire poser l'indication d'une biopsie, en particulier chez les patients exposés à un risque chirurgical (rein unique, insuffisance rénale, etc.) ou ont des tumeurs bilatérales et multiple comme c'est le cas des tumeurs rénales héréditaires.

En IRM, le signal des oncocytomes de petite taille est typiquement faible (hyposignal par rapport au parenchyme rénal) en T1 et intense en T2 [265], aspect fréquemment retrouvé (70 % des cas) lié à l'oedème du stroma tumoral [266]. La prise de contraste est rapide et homogène, avec une décroissance (*wash out*) rapide. L'association de ces caractéristiques de signal à un comportement de tumeur solide et hypervasculaire après injection de contraste pourrait constituer un aspect évocateur d'oncocytome devant une tumeur de petite taille [266].

La cicatrice radiaire centrale des gros oncocytomes produit typiquement un signal faible en T1 par rapport au tissu tumoral péri-cicatriciel et un hypersignal sur les images pondérées en T2 dû à sa composante myxoïde [265, 266].

En échographie, l'aspect classique mais non spécifique de l'oncocytome de taille réduite (moins de 5,5 cm) est une masse tissulaire solide, bien limitée, isoéchogène ou discrètement hyperéchogène par rapport au parenchyme rénal et homogène [267].

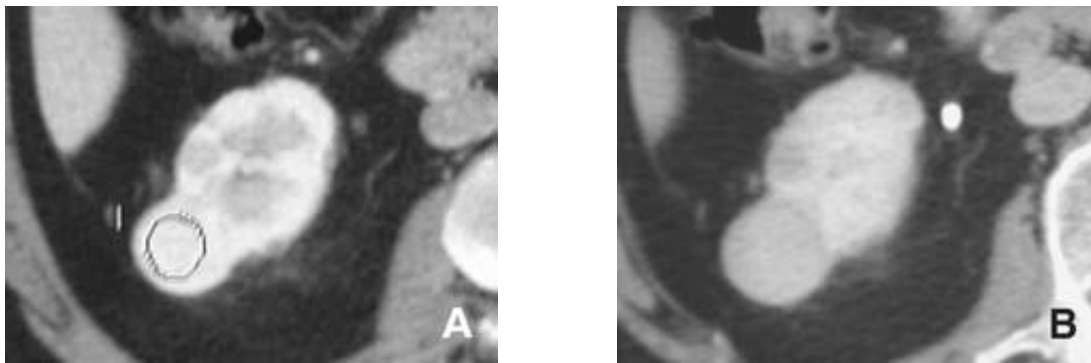


Figure 34/257/ Petit oncocytome. Scanner après contraste à la phase artérielle (A) et tubulaire (B). Petite tumeur hypervascularisée (rehaussement voisin de celui du cortex rénal à la phase artérielle) et homogène.

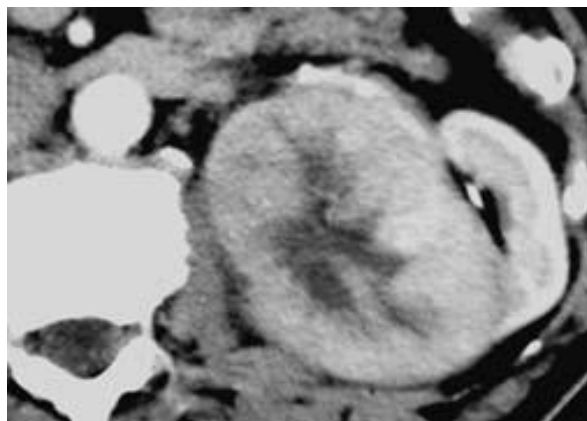


Figure 35/257/Gros oncocytome. Scanner après contraste (phase artérielle). Grosse tumeur avec cicatrice centrale étoilée.

E. Angiomyolipome

a) Formes typiques :

Le diagnostic des angiomyolipomes repose sur la mise en évidence d'une composante grasseuse intratumorale. Celle-ci peut être quasi exclusive ou ne constituer que quelques îlots au sein d'une masse solide.

Le scanner reconstruit en coupes fines (de 1 à 3 mm) avec un passage sans injection reste actuellement la meilleure technique pour démontrer la présence d'îlots graisseux intratumoraux dont la densité doit être inférieure à - 20 UH (*Fig. 36*). La valeur seuil à partir de laquelle une densité mesurée dans des conditions adéquates permet d'affirmer la présence de graisse varie en fonction des auteurs entre - 10 et - 20 UH [268, 269, 270, 271].

Le diagnostic de bénignité, mais pas nécessairement d'innocuité (risque hémorragique de certains gros AML hypervascularisés), peut alors être affirmé avec certitude si la tumeur ne contient pas de calcifications (toujours suspectes dans une tumeur solide) et si l'on a éliminé l'éventualité exceptionnelle d'une tumeur d'une autre nature contenant de la graisse, tels certains CCR infiltrants ou nécrosés. En effet, la présence de calcification au sein d'un AML est exceptionnelle, avec seulement deux cas rapportés dans la littérature [272, 273]. Ainsi, toute tumeur grasseuse contenant également des calcifications doit être considérée comme suspecte et faire l'objet d'une exérèse chirurgicale.

En échographie, l'AML est typiquement hyperéchogène (*Fig. 37*). Près d'un AML sur trois (29 % des cas) n'est que discrètement hyperéchogène (moins échogène que le sinus). Les aspects plus trompeurs de l'AML, dont l'aspect peut être iso- voire hypoéchogène (*Fig. 38*), sont rares et ne représentent que 6 % des cas [274]. Quoiqu'il en soit, un aspect franchement hyperéchogène et homogène permet seulement

de conclure à une forte probabilité d'AML mais en aucun cas d'établir un diagnostic de certitude.

Le diagnostic d'un AML en IRM repose également sur les caractéristiques de signal du tissu adipeux (temps de relaxation T1 court). Il se traduit par un franc hypersignal en pondération T1 qui doit être associé à un effondrement du signal sur la séquence pondérée en T1 avec saturation spectrale de la graisse [268](Fig. 39).L'évolution du signal de la composante adipeuse en pondération T2 est moins spécifique.

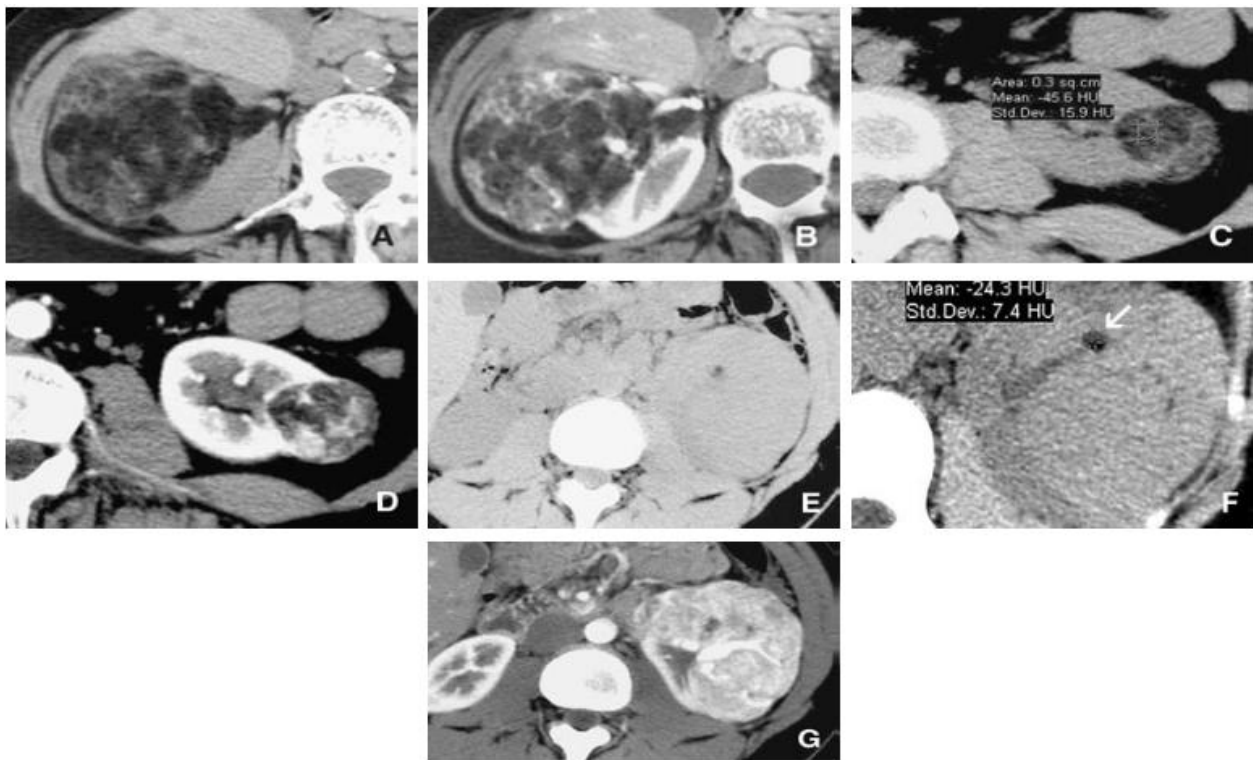


Figure 36/257: Angiomyolipome, scanner.

A, B. Gros angiomyolipome du rein droit à composante grasseuse majoritaire.

C, D. Petit angiomyolipome. Composante grasseuse macroscopique bien caractérisée avant contraste (C).

E, F, G. Gros angiomyolipome pauvre en graisse. Scanner sans injection de contraste (E, F) avec reconstruction en coupes fines (F) et après injection (G). Petit îlot adipeux (flèche) isolé au sein de la tumeur dont les valeurs d'atténuation s'inscrivent entre - 20 et - 35 UH (F).

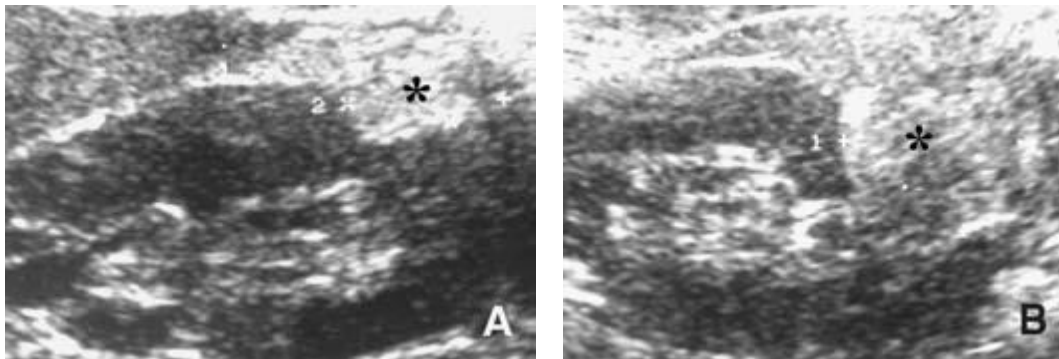


Figure 37/257/: Angiomyolipomes bilatéraux, riche en graisse à gauche et pauvre en graisse à droite. Échographies des reins droit et gauche (A, B). Les deux tumeurs sont hyperéchogènes (étoiles en A, B).

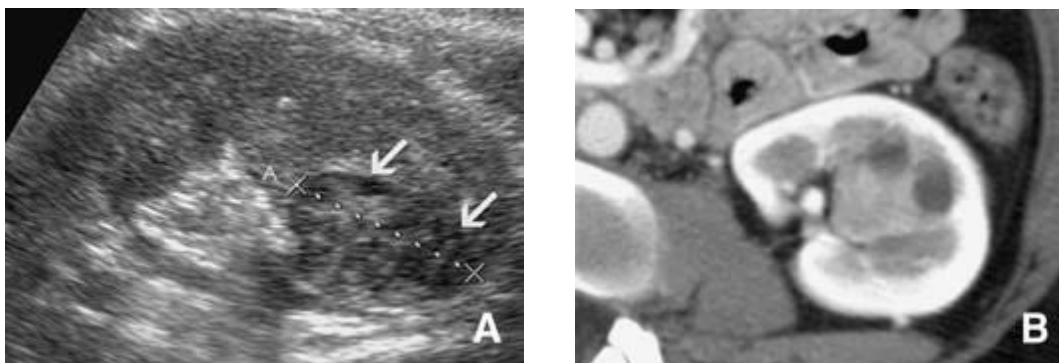


Figure 38/257/: Angiomyolipome pauvre en graisse hypoéchogène (flèches).

A. Échographie.

B. Scanner après contraste à la phase artérielle.

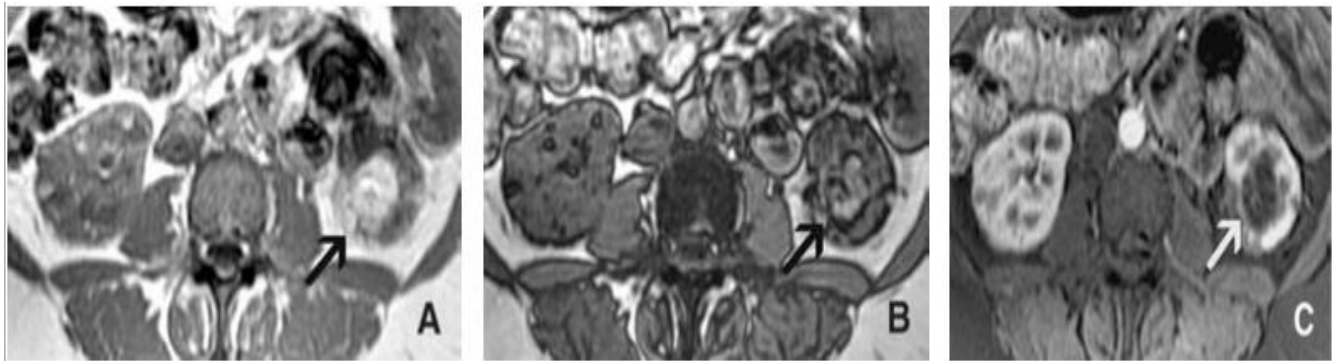


Figure 39/257/ Angiomyolipomes au cours d'un syndrome de Bourneville. Imagerie par résonance magnétique en pondération T1 (écho de gradient) en phase (A) et déphasage (B) (séquence de déplacement chimique), et en pondération T1 avec saturation du signal de la graisse et après injection de gadolinium (C). Angiomyolipomes de petite taille infracentimétriques multiples et bilatéraux et AML typique de 20 mm du pôle inférieur du rein gauche (flèche).

b) Formes pauvres en graisses

La composante grasseuse de certains AML se limite parfois à quelques îlots millimétriques intratumoraux parfois non détectables en imagerie.

L'épaisseur de coupe et les effets de volume partiel avec le parenchyme voisin, en particulier après injection de produit de contraste, expliquent dans certains cas un défaut de détection de ces plages de densité négative, y compris sur des coupes de 3 mm [275]. Aussi est-il recommandé d'étudier une tumeur en coupes très fines millimétriques avant injection de contraste lorsqu'un premier scanner de routine n'a pas permis de mettre en évidence une composante grasseuse dans les cas suivants (*Fig. 36F*): en cas de tumeur comportant une ou plusieurs petites (de quelques millimètres) hypodensités focales et par ailleurs compacte et homogène, lorsque le résultat de l'échographie est en faveur d'un AML (tumeur franchement hyperéchogène et homogène), ou encore en fonction du terrain (femme jeune et coexistence d'AML typiques, STB) [268]. Cette attitude permet dans quelques cas d'éviter une chirurgie d'exérèse inutile sans avoir recours à une biopsie.

En IRM, La chute de signal en opposition de phase sur ces séquences (*Fig. 40*) constitue un argument en faveur du diagnostic mais ne permet pas d'affirmer le diagnostic de bénignité puisque un tel comportement a également été observé dans des cas de CCR [276, 277].

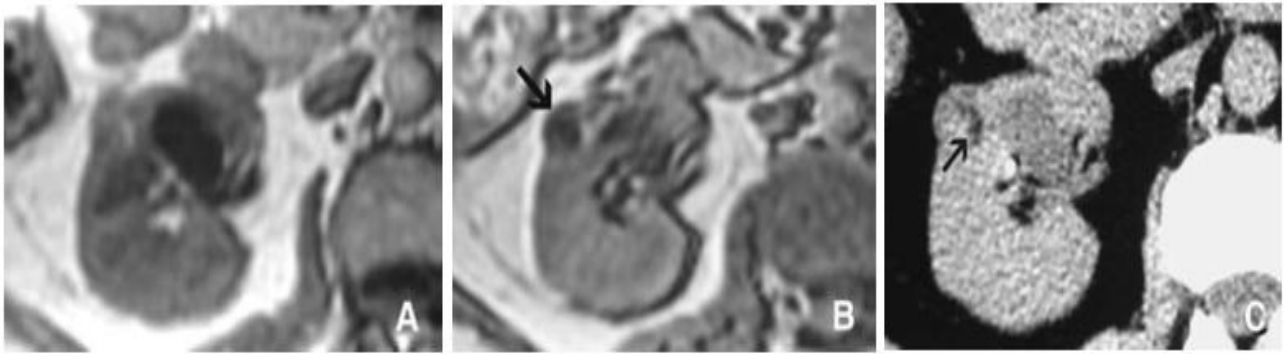


Figure 40/257: Petit angiomyolipome pauvre en graisse. IRM en phase (A) et déphasage (B) montrant la chute du signal de la tumeur en déphasage (B, flèche).
Scanner en coupes fines (C) : petit îlot graisseux millimétrique (flèche).

2.6 Kystes rénaux

On a vu l'intérêt de décrire l'imagerie des kystes rénaux car ils font partis des tumeurs rénales héréditaires.

A. Classification de bosniak

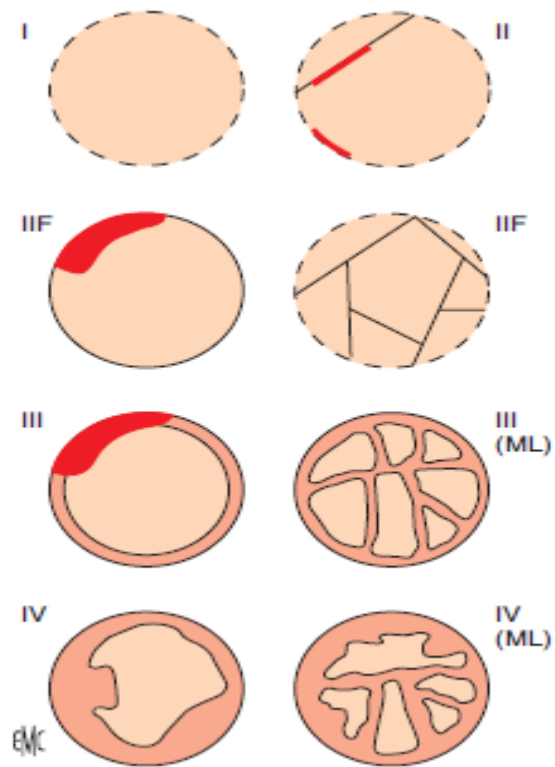
La classification de Bosniak établie en 1986 et révisée en 1993 (Tableau 11) [278, 279], a pour objectif de classer selon des critères morphologiques, les kystes atypiques en fonction de leur risque évolutif. Ainsi la classification de Bosniak établie 5 stades différents en fonction de l'aspect tomодensitométrique du kyste. Les éléments radiologiques pris en compte sont l'aspect homogène du kyste, la présence de cloisonnements intra-kystiques plus ou moins épais, l'épaisseur et le rehaussement après injection de produit de contraste de la paroi du kyste et la présence de calcifications. Si les kystes classés Bosniak I et II sont considérés comme bénin, les kystes classés Bosniak IIF sont des kystes suspects à surveiller et les kystes Bosniak III et IV justifient d'un traitement chirurgical.

Dans ce chapitre on exclue la polykystose héréditaire.

Catégorie	Signes TDM	Diagnostics
Type I	Densité hydrique (> -10, < +20 UH) Homogène Limites régulières sans paroi visible Absence de rehaussement (variation < 10 UH)	Kyste simple
Type II	Fine(s) cloison(s) (≤ 2 cloisons) sans paroi visible Fine calcification pariétale ou d'une cloison Absence de rehaussement (variation < 10 UH) ou rehaussement modéré d'une cloison fine Kyste hyperdense ^a (idem type I sauf densité > 50 UH)	Kyste remanié
Type IIF	Fines cloisons (> 2 cloisons) sans paroi visible associée Fine (≤ 1 mm) paroi (limite de visibilité) Épaisse calcification Lésion hyperdense ^a sauf taille (> 3 cm) ou siège (intraparenchymateux) Absence de rehaussement (variation < 10 UH) ou rehaussement modéré d'une paroi ou d'une cloison fines	Kyste remanié Kyste multiloculaire Tumeur kystique (cancer kystique, néphrome kystique)
Type III	Cloisons nombreuses et/ou épaisses Paroi épaisse uniforme Discrètes irrégularités pariétales Calcifications épaisses et/ou irrégulières Rehaussement de la paroi ou des cloisons	Kyste remanié Kyste multiloculaire Tumeur kystique (cancer kystique, néphrome kystique)
Type IV	Paroi épaisse et très irrégulière Végétations ou nodules muraux Rehaussement de la composante solide	Carcinome kystique Carcinome nécrosé

^a Petit (≤ 3 cm) kyste de siège sous-capsulaire, spontanément hyperdense (50-90 UH), homogène, aux limites régulières, non modifié après injection de contraste.

Tableau 11 : classification des masses kystiques du rein d'après bosniak



ML : multiloculaire

Figure 41: représentation schématique de la classification de bosniak

B. Description du kyste simple :

En échographie, Le kyste simple est défini sur les critères suivants : une formation arrondie ou ovoïde, anéchogène et homogène, avec renforcement acoustique postérieur franc, aux contours réguliers et bien définis et dont la paroi inframillimétrique n'est pas visible (*Fig. 42*). Les limites du kyste forment ainsi une simple interface avec les structures environnantes au niveau de laquelle aucune image de paroi ne doit être visible sur toute la périphérie de la lésion. Lorsque tous ces critères sont retrouvés, la fiabilité de l'échographie est voisine de 100 % **[280, 281]** mais doit être nuancée par le caractère opérateur et appareillage dépendant de la méthode. Le doppler couleur et l'échographie de contraste n'ont généralement pas d'utilité dans le diagnostic d'un kyste simple.

En TDM, Le kyste simple répond à la catégorie I de cette classification de bosniak. Il est défini sur les critères suivants : une densité « hydrique » similaire à celle de l'eau pure (entre -10 et +20 UH), parfaitement homogène, sans paroi décelable, aux limites régulières et bien définies, dont la densité et le caractère homogène ne sont pas modifiés après injection intraveineuse de produit de contraste (absence de rehaussement) (*Figure 43*). Lorsque tous ces critères sont réunis, la spécificité de la TDM est excellente.

En IRM, le kyste simple est caractérisé par un hyposignal homogène sur les images pondérées en T1 et un hypersignal franc et homogène en T2 **[282]** (*Figure 44*). Après injection rapide du produit de contraste gadoliné, les séquences dynamiques montrent : l'absence de modification de signal du kyste à la phase vasculaire et sur les coupes tardives, le signal étant hypo-intense et homogène pendant toute la durée de la séquence ; des limites et une interface avec le parenchyme rénal, nettes et régulières.



Figure 42 [283] Kyste simple typique. Échographie (mode harmonique). Masse arrondie anéchogène avec net renforcement postérieur, homogène, bien limitée, sans paroi visible.

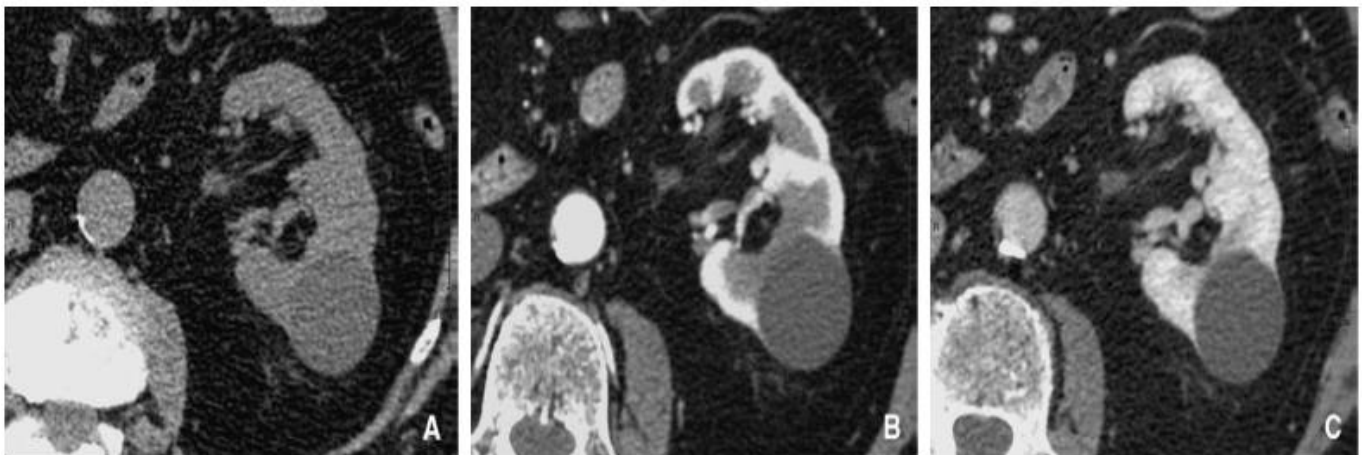


Figure 43 [283] Kyste simple typique. Scanner, sans (A) et après contraste aux phases artérielles (B) et néphrographique (C).

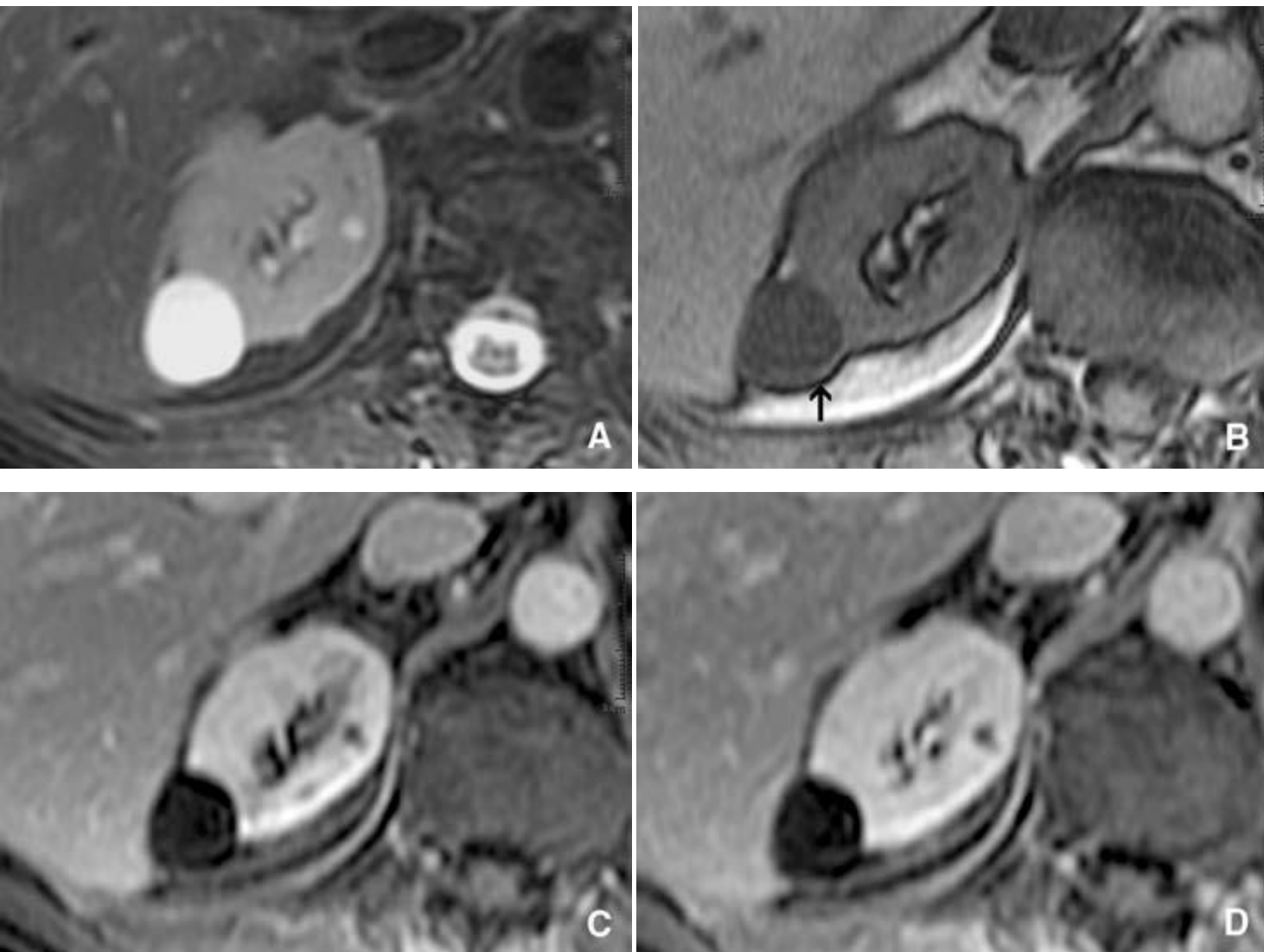


Figure 44 ~~/283/~~IRM d'un kyste simple typique. Images pondérées en T2 (A), T1 (B) et après contraste (séquence dynamique avec saturation de la graisse) à la phase artérielle (C) et néphrographique (D).

C. Description du kyste complexe

Lorsqu'une masse kystique du rein ne réunit pas tous les critères de kyste simple, quelle que soit la méthode d'imagerie, on parle de kyste complexe ou atypique ou plus volontiers de « lésion » ou « masse » kystique atypique lorsque celle-ci est suspecte. La classification de Bosniak permet de classer ces lésions dans l'une ou l'autre des autres quatre catégories.

En échographie le diagnostic de lésion kystique atypique repose sur la mise en évidence d'échos internes, d'une paroi ou de cloisons, épaisses ou calcifiées, avec ou sans végétations [284, 285](Figure 45).

En TDM, un contenu dense (≥ 20 UH), la visibilité d'une paroi, de végétations ou de cloisons, et la présence de calcifications, sont également autant de critères d'atypie.

En IRM, Les images pondérées en T2 détectent les cloisons intrakystiques avec une grande sensibilité. Les séquences dynamiques utilisant l'injection d'un complexe du gadolinium avec saturation du signal de la graisse sont particulièrement efficaces pour démontrer le caractère vascularisé d'une composante solide. Les anomalies du contenu liquide d'un kyste suspect se manifestent par un signal anormal sur les images pondérées en T1 et/ou en T2. Ces anomalies se traduisent souvent par un signal hétérogène en T2 toujours suspect quel que soit le signal du liquide en T1 [286]. À l'inverse, lorsque le signal d'une masse kystique n'est pas franchement hypointense et homogène sur les images pondérées en T1 (identique à celui de l'urine), la masse est suspecte quel que soit son signal en T2 [287].

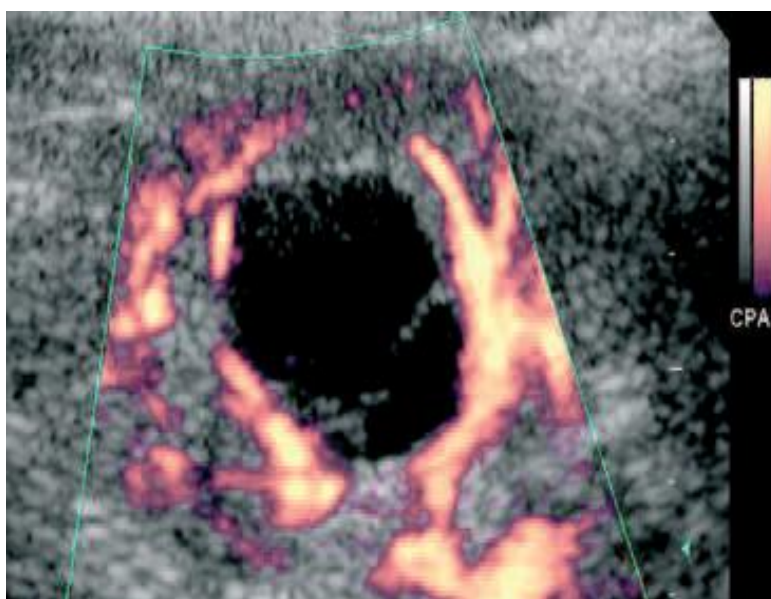


Figure 45/283/Échographie-doppler (mode puissance) d'un kyste cloisonné.

VII. Le traitement des tumeurs rénales héréditaires

Le traitement des tumeurs rénales héréditaire est similaire au traitement des formes sporadique à quelques exceptions près. Dans ce chapitre on détaillera le traitement des tumeurs rénales en générale, en mettant l'accent sur les particularités des formes héréditaires.

Le but final de la prise en charge des tumeurs rénales héréditaires est de prévenir la survenue de métastase et de préserver la fonction rénale le plus longtemps possible afin d'éviter le recours à la dialyse rénale.

1. Les moyens thérapeutiques

1.1. La surveillance active

Les études récentes ne montrent aucune corrélation entre surveillance et risque accru de progression tumorale locale voire de développement métastatique chez des patients présentant des petites masses rénales pour lesquels on avait opté pour un traitement différé [288]. Tant à court qu'à moyen terme, les résultats oncologiques indiquent qu'il s'agit d'une stratégie appropriée de prise en charge initiale de petites masses rénales et si nécessaire on pourra considérer un traitement lors de la progression de la maladie. La biopsie percutanée est actuellement recommandée afin de déterminer la bénignité ou la malignité et le type histologique de la tumeur avant d'inclure tout malade dans une stratégie de surveillance [288]. Et ceci pour deux raisons : démarrer d'emblée un traitement chirurgical pour des types histologiques connue par leurs agressivités comme c'est le cas pour les **carcinomes papillaires dans le cadre de la leiomyomatose héréditaire**, mais aussi d'éviter un suivi contraignant aux patients en cas de tumeur bénigne. Ainsi, suivant le résultat de la micro-biopsie, on pourra être amené à adapter la stratégie de prise en charge du malade.

Protocole de surveillance active, en pratique est fait de :

- TDM rénal tous les 3 mois pendant 1 an.
- Puis tous les 6 mois pendant 2 ans.
- Ensuite 1 fois par an.

1.2. La néphrectomie partielle

Cette technique chirurgicale est très intéressante pour les tumeurs rénales héréditaire, du fait que ce sont des tumeurs multifocales, bilatérales et récidivantes et qu'il est impérative de préserver le maximum du parenchyme rénal (si c'est possible) afin d'éviter le recours à la dialyse. Elle est aussi intéressante en cas de tumeur sur rein unique.

A. Voie d'abord (recommandation 3)

La chirurgie ouverte est la technique de référence de la néphrectomie partielle. L'abord laparoscopique est une alternative à la chirurgie ouverte qui peut être réalisée par des équipes entraînées et chez des patients sélectionnés. Le taux de complications péri-opératoires est supérieur en chirurgie laparoscopique par rapport à la chirurgie ouverte (Niveau de preuve 3)[289, 290]. Ce taux diminue avec l'expérience de l'opérateur, le caractère exophytique de la tumeur et sa taille limitée [291, 292].

Recommandations pour les voies d'abord de la néphrectomie partielle	Grade
La chirurgie ouverte est la technique de référence de la néphrectomie partielle	C
La néphrectomie partielle laparoscopique est réalisable par des équipes entraînées	C
La chirurgie ouverte est recommandée dans les indications impératives	C

Recommandation 3: onco–urologie 2010 des voies d'abord de la néphrectomie partielle.

B. Technique

4 types d'intervention peuvent être réalisés en fonction de la topographie de la lésion et de son volume :

a) Néphrectomie partielle polaire supérieure ou inférieure

C'est l'intervention « par excellence » des tumeurs polaires du rein à développement exorénal. Elle consiste à enlever la tumeur avec une tranche de section de parenchyme rénal sain de sécurité. Cette modalité chirurgicale offre le maximum de sécurité carcinologique, mais elle impose souvent l'ouverture d'une tige calicielle qui doit être repérée en peropératoire et suturée de manière étanche. La graisse située en dehors de la tumeur doit être enlevée dans le même temps chirurgical. Le plus souvent, cette intervention est réalisée avec un clampage artériel isolé ce qui facilite la dissection et l'hémostase du parenchyme rénal sain qui est effectuée avec des fils résorbables de 3/0 ou de 4/0. Il faut assurer une hémostase la plus complète possible avant le déclampage artériel. Rarement, pour des exérèses plus complexes, un clampage total du pédicule artériel et veineux est

nécessaire. L'utilisation des colles hémostatiques, du laser Yag, du bistouri argon peut s'avérer nécessaire et doit être anticipée pour éviter d'allonger le temps d'ischémie chaude. Après déclampage, l'opérateur vérifie la bonne recoloration du rein et peut le fixer au psoas (*Figure 46, 47*).

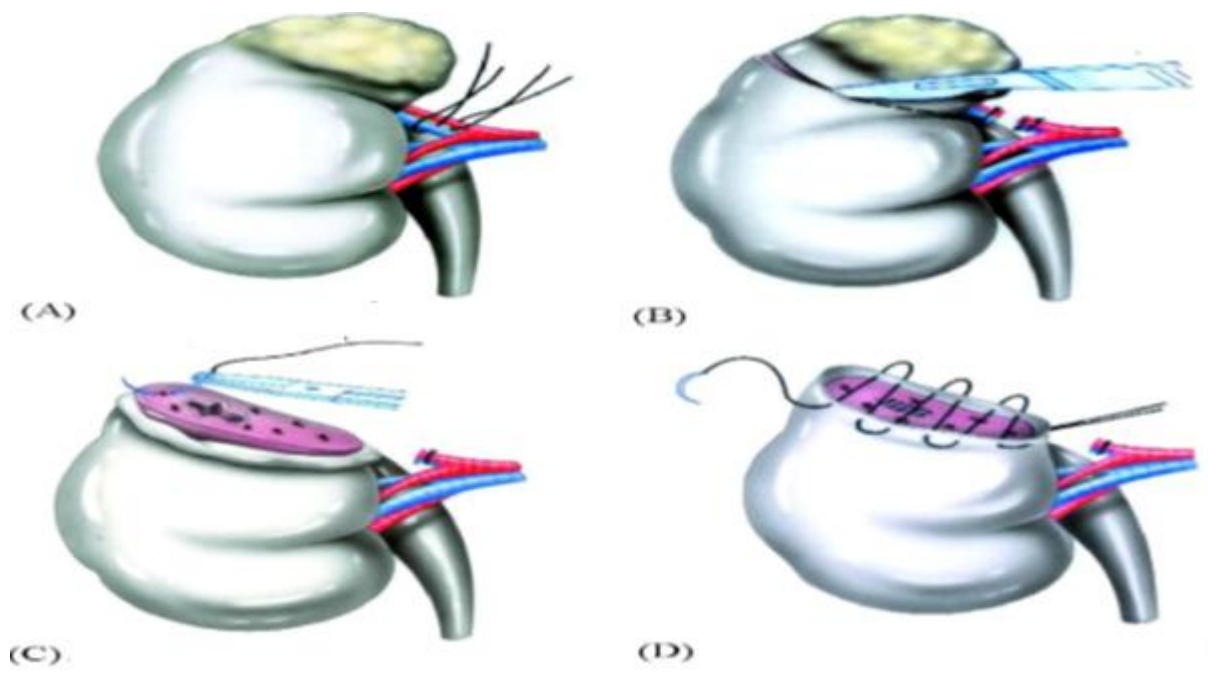


Figure 46 :Néphrectomie partielle du rein pour tumeur : différents temps de la technique chirurgicale et vues peropératoires.

- (A) Les artères à destination polaire sont liés séparément
- (B) Section parenchymateuse
- (C) Hémostase et suture de la tige calicielle
- (D) Suture de la capsule au-dessus de la tranche de section

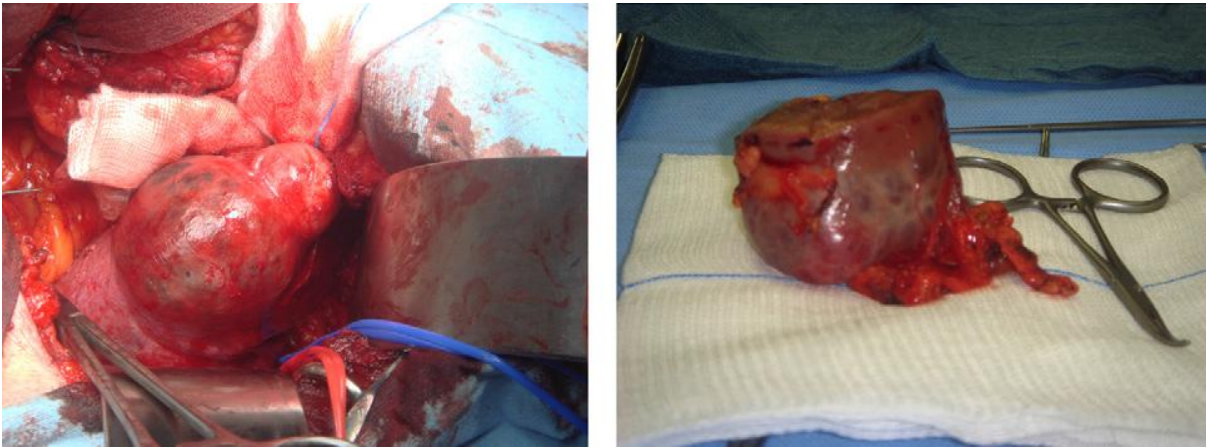


Figure 47 :Néphrectomie polaire inférieure.

b) La résection cunéiforme

Il s'agit d'une néphrectomie partielle atypique adaptée aux lésions corticales externes exorénales. Cette intervention doit respecter les mêmes principes rappelés ci-dessus. L'échographie peropératoire n'est en général pas utile pour des lésions qui sont facilement identifiées macroscopiquement. La difficulté chirurgicale est située dans le plan de dissection le plus profond de la tumeur où les marges de sécurité sont souvent millimétriques. L'examen extemporané des marges de la tumeur n'est pas recommandé systématiquement ; il peut s'avérer nécessaire lorsque le chirurgien a un doute sur l'envahissement du parenchyme rénal au niveau de la berge la plus profonde de son exérèse. Le rapprochement des berges du parenchyme rénal sain est effectué après l'exérèse tumorale par des points en x sur des bourdonnets de Surgicel® ce qui limite le risque de déchirure du parenchyme rénal lors de la ligature appuyée (*Figure 48*).

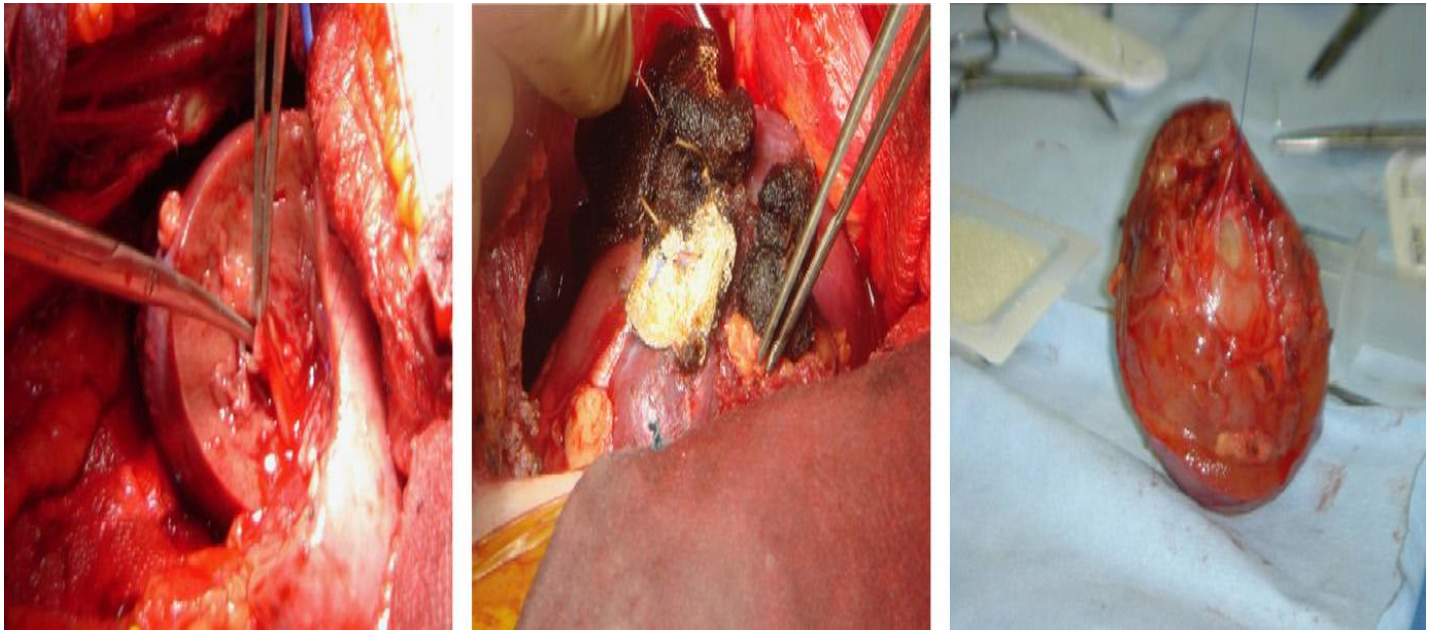


Figure 48 : Résection cunéiforme avec réparation de la voie excrétrice.

c) L'énucléation tumorale

Ce geste est réservé aux lésions de petite taille, encapsulées par une pseudo membrane. Il s'agit d'une technique plus simple qui peut être effectuée sans clampage pédiculaire, qui consiste à utiliser le plan de dissection pseudocapsulaire de la tumeur pour en effectuer l'exérèse. Il n'existe pas de marge de sécurité de parenchyme rénal sain.

Cette technique trouve ces limites, lorsqu'il y a suspicion d'effraction capsulaire et envahissement du parenchyme sain. Ainsi, elle est réservée à des rares indications des tumeurs bénignes ou de bon pronostic.

d) La chirurgie conservatrice ex situ

Ce geste peut être proposé sur des tumeurs médio-rénale sur un rein unique pour éviter aux patients le passage en dialyse. Cette chirurgie exceptionnelle nécessite le refroidissement in situ avec de la glace pilée stérile, voire ex situ, après

une section du pédicule vasculaire et impose un refroidissement du rein par un liquide de conservation (*Figure 49*). Le geste d'exérèse tumorale est effectué sous microscope ou avec des lunettes grossissantes. Il impose souvent une réparation complexe de la voie excrétrice et du parenchyme rénal. Le refroidissement du rein permet de prolongé le temps d'ischémie afin que l'exérèse soit réalisée dans des conditions favorables. Il se termine par une autotransplantation du rein soit in situ soit le plus souvent sur les vaisseaux iliaques.

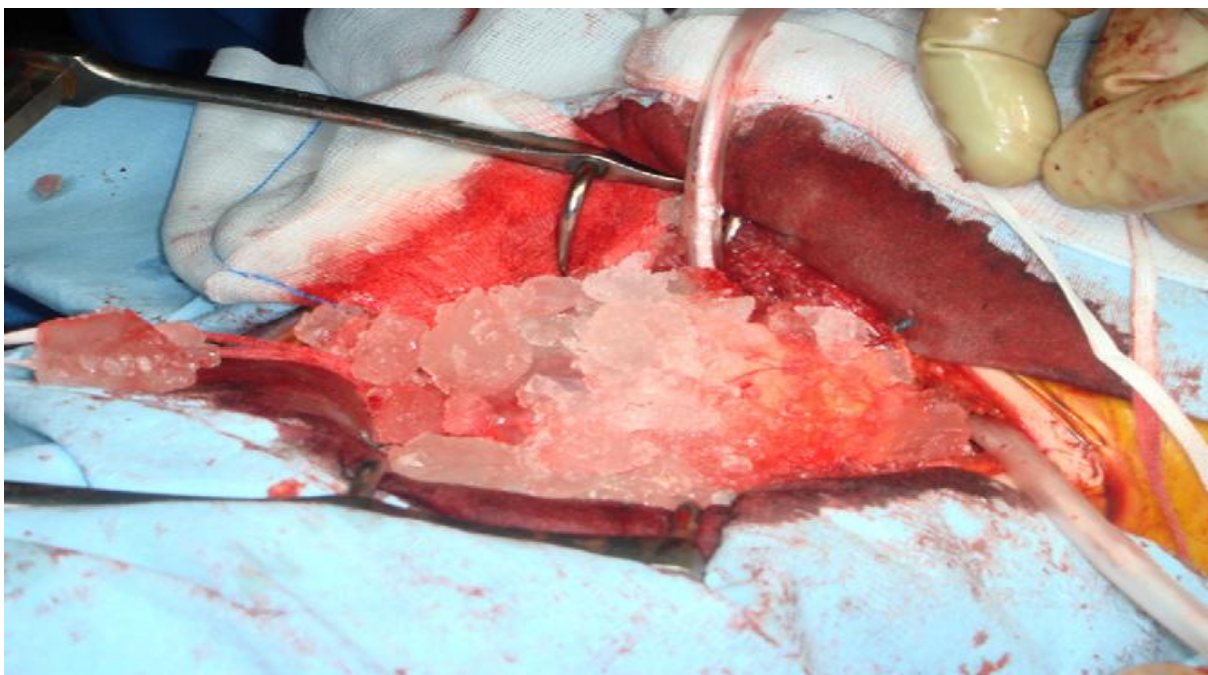


Figure 49 : Refroidissement « in situ ».

C. Complication néphrectomie partielle

Elles sont représentées principalement par :

- L'hémorragie qui peut être per-opératoire mais aussi post-opératoire.
- La fistule urinaire qui peut provenir d'une fuite sur la suture de la voie excrétrice.
- L'insuffisance rénale aigue qui est la conséquence de la tubulopathie induite par l'ischémie, mais aussi de la réduction néphronique due à l'exérèse chirurgicale.

1.3. La néphrectomie totale [117]

A. La néphrectomie totale ouverte

a) Principe

L'intervention consiste à exciser en monobloc le rein et sa graisse périrénale, endehors du fascia de Gérota après ligature des vaisseaux du rein. La réalisation d'une surrénalectomie et le curage ganglionnaire ne se font plus systématiquement pour le cancer du rein. Dans le cadre de l'AML qui est une tumeur bénigne, ils sont totalement inutiles sauf en cas de doute sur la nature bénigne de la tumeur.

b) Les voies d'abords

Plusieurs voies d'abord chirurgicales de la loge rénale sont possibles, les plus utilisées sont :

- La lombotomie

L'incision se fait au niveau du 11ème espace intercostal avec ou sans résection de la 11e côte. Elle donne une bonne exposition et cause moins de lésions d'organes de voisinage du fait du caractère extrapéritonéal. Son principal inconvénient est qu'elle ne permet pas l'exploration intrapéritonéale, rend l'abord

premier du pédicule difficile si la tumeur est grosse et expose au risque de léser le cul de sac pleural.

- La voie transpéritonéale sous-costale

La plus utilisée, elle peut être facilement agrandie. Elle permet un abord premier du pédicule et une bonne exploration de la cavité intrapéritonéale. Son inconvénient est qu'elle expose aux risques digestifs (iléus postopératoire, occlusion).

c) Technique

Bien qu'obéissant aux mêmes principes chirurgicaux, la néphrectomie élargie est une opération différente, à droite et à gauche.

Néphrectomie élargie par voie transpéritonéale sous costale :

Après ouverture de la paroi, l'intervention commence par l'exposition de la loge rénale qui se fait après décollement :

- A droite, de l'angle colique droit puis du bloc duodéno-pancréatique.
- A gauche, de l'angle colique gauche et du colon descendant (figure 50).

On aboutira par la suite à une dissection première du pédicule rénal, puis une ligature de ce dernier. La ligature du pédicule reste le temps fondamental de toute néphrectomie.

L'intervention se termine par une fermeture plan par plan au matériel résorbable après mise en place d'un drainage aspiratif.

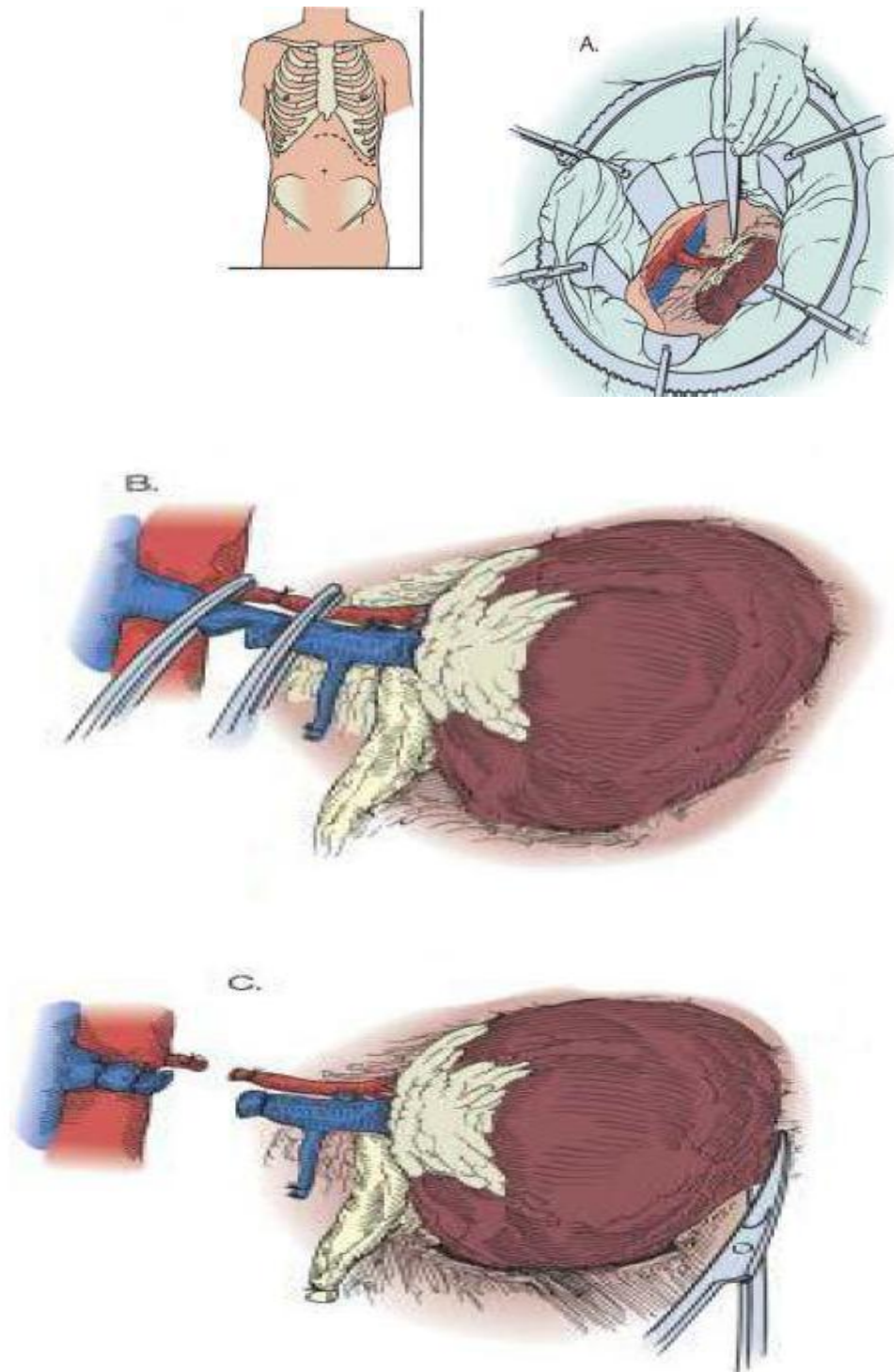


Figure 50 : néphrectomie totale du rein pour tumeur

A : Incision transpéritonéale sous costale gauche

B+C : dissection puis ligature du pédicule rénal

d) Complications

La néphrectomie peut s'accompagner de complications ; les situations les plus fréquemment rencontrées sont :

➤ En per-opératoire

- ✓ L'hémorragie qui peut être en rapport avec une lésion du pédicule rénale, de l'aorte ou de la veine cave inférieure.
- ✓ Le risque de lésion d'organes de voisinage surtout pour la voie d'abord transpéritonéale sous costale. Elle concerne classiquement le côlon à la face antérieure de la loge rénale, le foie et la rate au niveau de la face supérieure, respectivement à droite et à gauche.

➤ En post-opératoire

- ✓ L'hémorragie postopératoire peut être soit précoce révélée par le drainage en place, soit secondaire, survenant après le retrait du drainage, pouvant être à l'origine d'un hématome de la loge rénale.
- ✓ Les complications pariétales: représentées par l'hématome et l'abcès de la paroi.
- ✓ Les complications thromboemboliques (accident vasculaire cérébral, embolie pulmonaire).

B. La néphrectomie totale laparoscopique (figure 51)

La voie d'abord laparoscopique représente une réelle alternative à la chirurgie ouverte pour le traitement des tumeurs du rein. Elle permet la réalisation d'un geste technique et d'un niveau de sécurité équivalent à celui effectué en chirurgie à ciel ouvert, avec des résultats carcinologiques à 5 ans superposables [293, 294, 295, 296, 297, 298].

Néanmoins la pratique de la néphrectomie laparoscopique exige une bonne expérience technique de la part de l'opérateur, notamment pour la chirurgie conservatrice qui est intéressante en cas de tumeurs rénales héréditaires.

Cette technique présente plusieurs bénéfices notamment : des douleurs post-opératoires moins importantes, une consommation plus faible d'antalgiques, une reprise plus précoce de l'alimentation, une durée d'hospitalisation plus brève, une convalescence plus courte, en plus du bénéfice esthétique.

a) Techniques et voies d'abords

➤ Deux voies d'abord sont possibles:

- Rétropéritonéale (lomboscopie) :

Pour l'approche rétro-péritonéale, le patient est placé en position de lombotomie. Il est important d'éloigner la dernière côte de la crête iliaque par un billot et/ou une flexion de la table, pour disposer d'une aire plus grande pour placer les trocars. La pneumo-dissection est réalisée, à une pression d'insufflation maximale de 12 mm Hg qui repousse le péritoine et son contenu vers l'avant. La dissection va consister à libérer la convexité rénale d'une part et à traiter le pédicule d'autre part. La création de l'espace rétropéritonéal, en avant du muscle psoas et en arrière du fascia de Gérota, peut être facilitée par l'utilisation d'un ballon de dissection [299, 300].

- Trans-péritonéale (cœlioscopie) :

L'approche trans-péritonéale nécessite une installation en décubitus latéral strict ou partiel et un trocart d'insufflation en position latérale. Une technique à trois, quatre ou cinq trocarts peut être utilisée. La mobilisation du côlon est le plus souvent nécessaire, particulièrement à gauche, permettant ainsi d'exposer la face antérieure du rein et le pédicule vasculaire.

- Chacune de ces deux voies permet le respect des règles carcinologiques de la néphrectomie élargie : abord premier du pédicule avant toute mobilisation du rein, dissection dans le plan de la néphrectomie élargie, absence de contact direct avec la tumeur, absence de contact tumeur - paroi lors de l'extraction de la pièce.

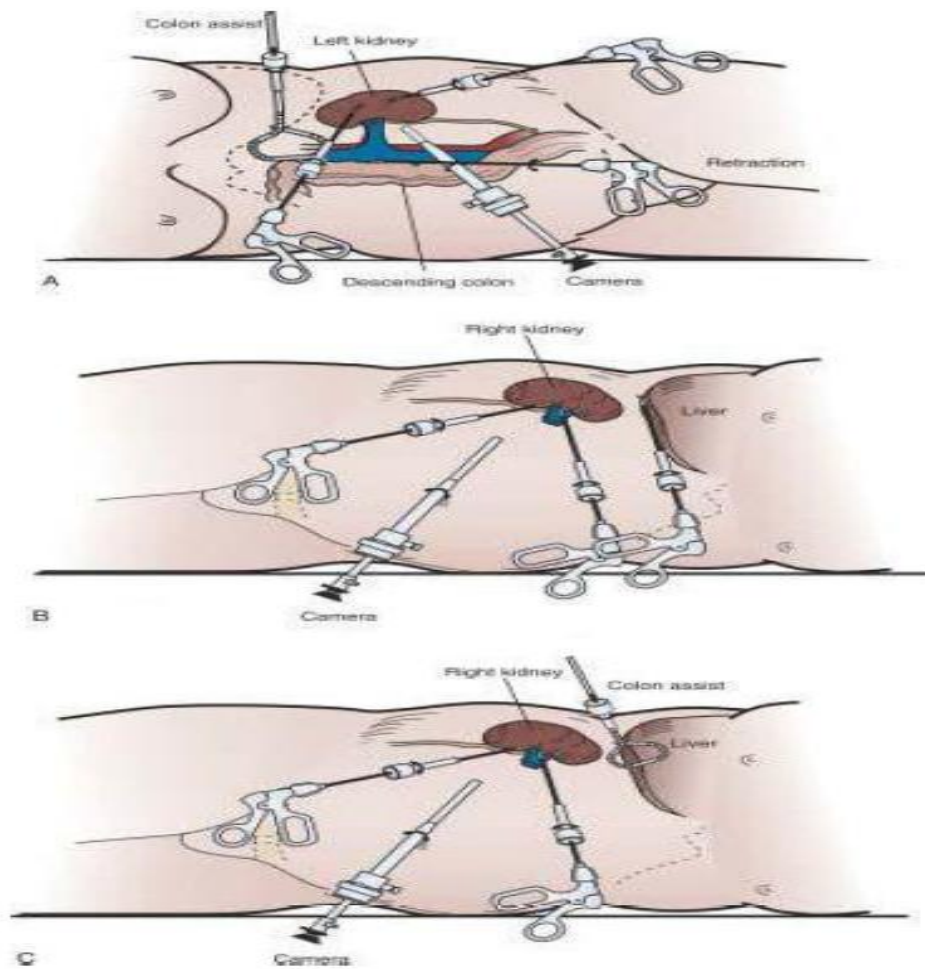


Figure 51: néphrectomie laparoscopique du rein sous contrôle optique

A : néphrectomie laparoscopique du rein gauche, après décollement du colon ascendant et abord premier du pédicule rénal.

B+C : néphrectomie laparoscopique du rein droit, après déclinement du colon transverse et de l'angle colique droit.

b) Complications

Les complications per-opératoires les plus fréquentes sont vasculaires (souvent au niveau du pédicule rénal) et digestives (lésion de viscères creux par voie TP). D'autres complications post-opératoires ont été rapportés à type de : iléus prolongé, complications génito-urinaires (rétention vésicale, épididymite), complications pulmonaires (pneumopathie, embolie pulmonaire).

c) Contres indications

Les contres indications sont surtout liés au terrain. Ils sont à type de : trouble de la coagulation, l'infection du site opératoire et l'insuffisance cardio-respiratoire sévère.

1.4. Les thérapies ablatives

Différentes approches physiques sont disponibles afin de permettre une destruction in situ de tissu tumoral viable. Celles-ci sont la radiofréquence, la cryothérapie, les ultrasons focalisés (HIFU), la thermothérapie micro-onde et l'ablation laser.

Les thérapies ablatives sont importantes à connaître dans notre sujet car ils permettent d'épargner le capital néphronique et c'est tout le but de la prise en charge des tumeurs rénales héréditaires. Ils sont aussi une technique de choix chez les patients à haut risque chirurgical (des patients fragiles et/ou présentant des comorbidités associées).

Une preuve histologique de la malignité de la lésion par biopsie percutanée doit être réalisée avant la procédure (Niveau de preuve 4).

A. Radiofréquence

a) Principe

La première radiofréquence d'une tumeur du rein a eu lieu en 1997 [301]. L'ablation se fait par une nécrose de coagulation. L'onde de radiofréquence est convertie en chaleur. L'agitation ionique induit par les courants à haute fréquence, se traduit par une augmentation de la chaleur locale. Les membranes plasmiques cellulaires sont alors désintégrées et les protéines sont dénaturées. Il existe alors une nécrose de coagulation. La température optimale est située entre 50 et 100 °C. Au-delà de 105 °C, il existe une vaporisation des tissus et une inefficacité de la radiofréquence [302].

b) Voies d'abord

La radiofréquence peut être effectuée par voie percutanée ou par laparoscopie. Les tumeurs antérieures ou latérales sont les bonnes indications de la laparoscopie en réduisant les lésions thermiques au foie, à la rate et surtout à l'intestin, principalement le duodénum. Les tumeurs postérieures sont accessibles à la rétroperitonéoscopie ou à la voie percutanée.

c) Technique

Lors d'un abord laparoscopique, l'interface visuelle couplée à l'échographie peropératoire permettent le guidage de la progression de la ou des aiguilles vers le centre de la tumeur. Par voie percutanée, le guidage est soit scannographique, soit par IRM. Cette dernière modalité peu décrite permet le guidage à l'aide d'électrodes compatibles avec les champs magnétiques (Aiguille LeVeen coaxiale avec électrodes rétractables) (figure 52 et 53). L'éloignement des organes par l'injection de sérum salé ou de CO₂ permet d'écarter les organes adjacents en particulier l'intestin. Le recueil des températures à la périphérie de la tumeur par des capteurs permet un traitement optimisé de la périphérie de la tumeur. Le traitement peut être interrompu quand les marges de la tumeur ont reçu 60 °C pendant 5 minutes.

d) Complications

Compte tenu de la lésion de coagulation induite, l'hémorragie est une complication rare. 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 rénale et une fistule urinaire). 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). La fonction rénale ne semble pas significativement altérée par la radiofréquence.

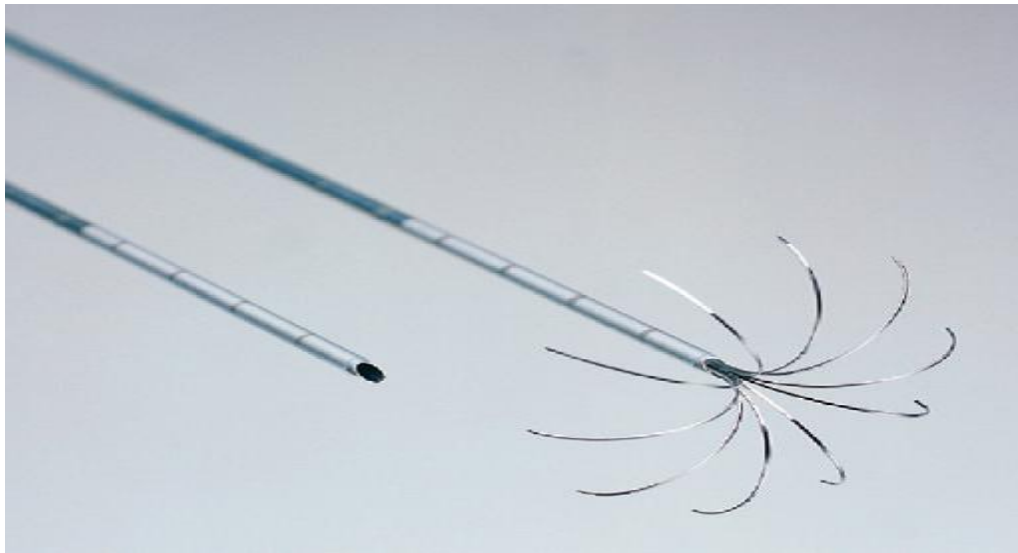


Figure 52 : Aiguille LeVeen coaxiale avec électrodes rétractables

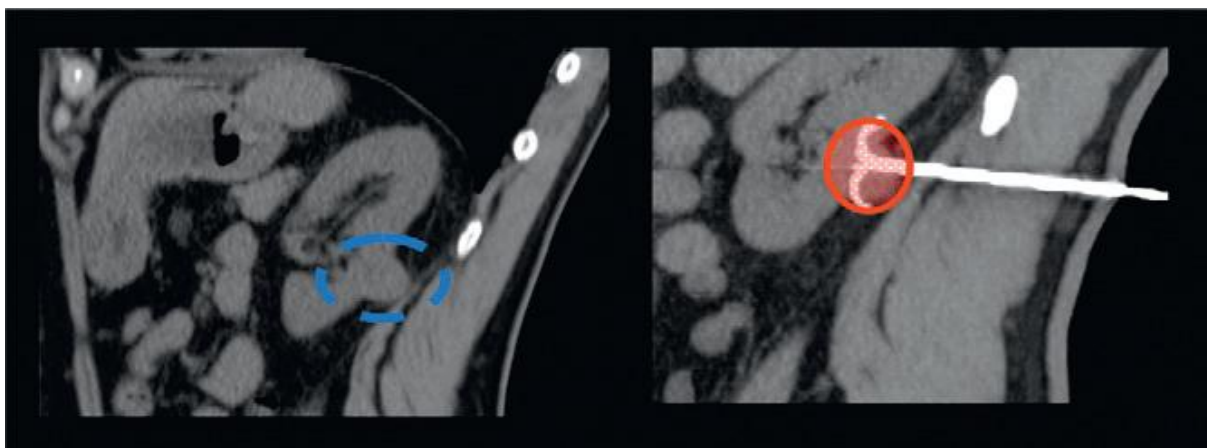


Figure 53 : coupe scannographique sagittale de l'abdomen montrant la mise en place de l'aiguille coaxiale puis déploiement des baleines afin de permettre une zone de traitement satisfaisante (zone rouge).

B. Cryothérapie

a) Principe

L'utilisation du froid comme méthode ablative d'une tumeur du rein a été décrite en 1974 [303]. L'effet biologique de la cryothérapie est lié à une destruction cellulaire immédiate par explosion de la membrane cellulaire liée à un effet osmotique et une dénaturation des protéines cellulaires. La création de glace extra-cellulaire augmente l'osmolarité créant une déshydratation intracellulaire. La modification de pH induite crée une dénaturation des protéines et l'accumulation de toxines. La formation de glace intracellulaire est ensuite suivie d'une destruction des membranes cellulaires et une ischémie tissulaire. Ceci va créer une altération de la microcirculation en particulier au cours des cycles de refroidissement et de réchauffement entraîne une ischémie tissulaire différée responsable d'une nécrose de coagulation et d'une fibrose dans le mois suivant la procédure.

b) voies d'abord

La voie d'abord laparoscopique est la voie la plus utilisée dans la littérature. La voie rétropéritonéale est également décrite. Le rein est dégraisé et la tumeur exposée. La progression de la boule de glace est suivie au mieux par une sonde d'échographie laparoscopique. La voie percutanée peut être effectuée sous neuroleptanalgie. Elle possède l'avantage d'une hospitalisation réduite et une bonne visualisation de la formation de la boule de glace en imagerie en coupe

c) Technique

La température létale d'une cellule tumorale est de -20°C . La création d'une boule de glace (ice ball) au bout de la sonde de cryothérapie (figure 54) doit tenir compte d'isothermes concentriques. L'intégralité de la lésion doit être couverte

par l'isotherme - 40 °C pour permettre l'ablation complète de la tumeur. Une marge de sécurité de 10 mm est prise. La durée d'exposition ainsi que le nombre de cycles de refroidissement/réchauffement permettent l'exacerbation des lésions tissulaires [304]. Le refroidissement de la sonde de cryothérapie est effectué à l'aide de gaz réfrigérants (argon ou nitrogène liquide).

d) Complications

Les principales complications de la cryothérapie sont :

- Lésions des organes de voisinage
- Hémorragie aux points de ponction
- Les fractures ou dilacérations rénales (observées lors de l'utilisation des sondes de première génération de plus gros calibre).
- les sténoses de la jonction pyélo-urétérale et les fistules urinaires (rare)
- complications liées au terrain

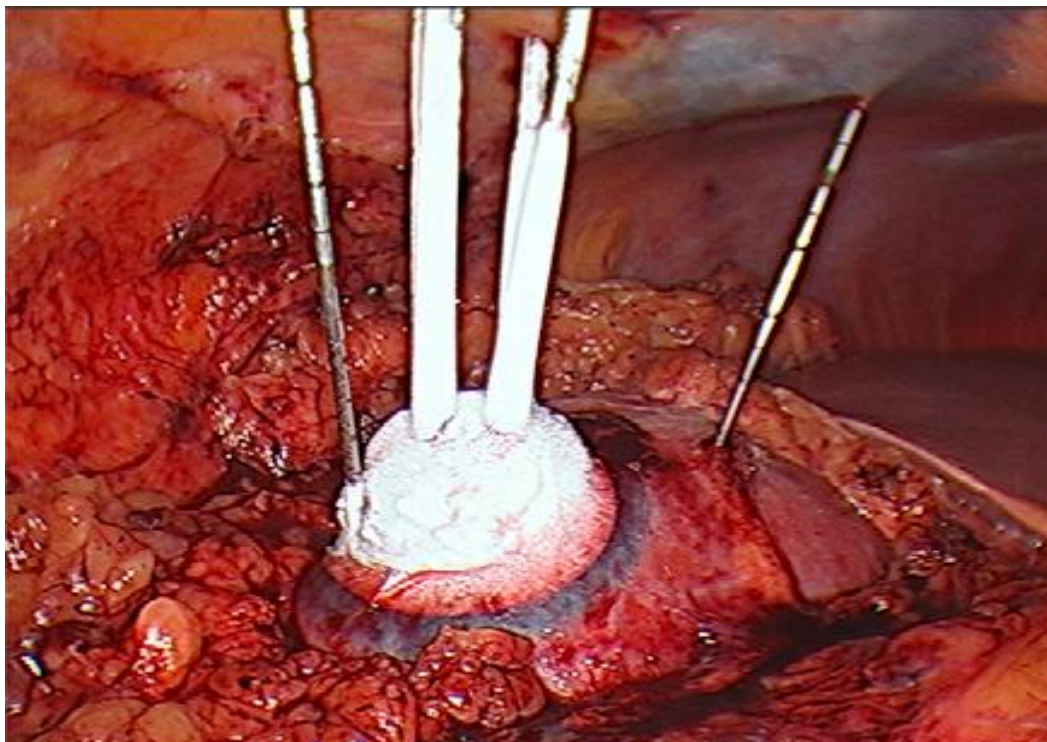


Figure 54 : vue opératoire d'une cryothérapie du rein droit, avec création de "l'ice ball" entouré de la marge de sécurité péri-tumorale (en bleu)

1.5. embolisation artérielle sélective

A. Technique

Après artériographie globale et sélective numérisée, l'embolisation est pratiquée de façon aussi sélective que possible, avec pour objectif d'emboliser seulement les artères nourricières de la tumeur pour épargner au maximum le parenchyme sain [305]. Les matériaux d'embolisation le plus souvent utilisés sont [306]:

- Les particules non résorbables, non calibrées (Ivalon) ou calibrées (Embosphère), en association avec des spires métalliques.
- Des spires métalliques (coils).

L'association consiste le plus souvent en l'utilisation première de particules résorbables pour la distalité suivi par l'occlusion du pédicule nourricier par des spires métalliques.

B. Complications

Les complications liées à cette technique sont :

- Le syndrome postembolisation : fait sur le plan clinique de nausées, vomissements, fièvre et de douleurs abdominales. Sur le plan biologique il y a une élévation des leucocytes et de LDH plasmatique. Peut-être géré par une pré et postmédication symptomatique adapté.
- Hypertension artérielle : elle est habituelle et transitoire, peut se prolonger sur 24h.
- Insuffisance rénale : d'où la nécessité d'une hydratation correcte du patient avant toute embolisation.
- Hématurie : peut survenir en rapport avec un infarctus hémorragique qui se tarit habituellement en 24 à 48h.

- Néphrite et abcès : il existe un risque de flambée d'un phénomène infectieux latent. C'est pour ça que la réalisation d'un examen cyto bactériologique des urines est systématique, et que une infection urinaire en cours non contrôlée contre indique le geste.
- Embolisation accidentelle d'autres artères : toujours possible, quel que soit le matériel utilisé.
- Autres : comme toute manœuvre endovasculaire, l'embolisation expose aux risques d'hématome au point de ponction, dissection artérielle, thrombose, réaction anaphylactoïde, surcharge volémique, insuffisance rénale.

C. Embolisation et les AMLs

L'embolisation permet une réduction de taille classique des AML après sa réalisation. Par exemple, dans la série de Dabbeche, la diminution de taille a été de 35 % en moyenne après un suivi moyen de 27 mois pour l'embolisation d'hémostase et de 30 % en moyenne après un suivi moyen de 18 mois pour l'embolisation préventive [306].

Cette réduction tumorale était estimée à 70 % après 33 mois de suivi dans la série de Han et al. [307] D'après cette dernière étude, la diminution de taille dépendait de la composition de l'AML : les composantes vasculaires et, à un degré moindre, musculaires sont les plus sensibles à ce traitement et disparaissent pratiquement après l'embolisation alors que la composante grasseuse diminue peu ou pas, avec possibilité de nécrose ou de liquéfaction.

La diminution de taille des AML ne doit pas être le seul critère pour évaluer l'efficacité de l'embolisation. La diminution de la composante vasculaire, sur les acquisitions en scanner ou en IRM, réalisées après injection de produit de contraste, doit lui être préféré. L'amélioration des performances de ces techniques d'imagerie en coupes (TDM hélicoïdale, IRM) permet une étude assez précise de la persistance

ou non des anomalies vasculaires (disparition des anévrismes et de la néo vascularisation) ainsi que du rehaussement lié à la vascularisation tumorale. Cette évaluation peut toutefois être critiquée et en fait, le meilleur critère pour juger l'efficacité de l'embolisation serait l'absence de survenue d'un épisode hémorragique après un suivi clinique prolongé.

1.6. La chimiothérapie

La chimiothérapie présente peu d'intérêt. En effet, le cancer du rein est classiquement chimio-résistant. Une méta-analyse a porté sur tous les essais de chimiothérapie de phase II des formes métastatiques de cancers du rein entre 1983 et 1993 (83 essais, 4542 patients). Elle a pu mettre en évidence un taux global de réponse de 6 à 8% avec 1 à 3% de réponses totales et 4 à 7% de réponses partielles. Ces faibles taux de réponse ont été attribués à une hyper expression des gènes de multi-drogues résistance (MDR).

Les drogues les plus actives sont représentées par la vinblastine, le fluorouracile et il existerait une association synergique entre le 5FU et la gemcitabine.

1.7. L'immunothérapie

Avant l'introduction des thérapeutiques ciblées, le traitement du cancer du rein métastatique reposait sur l'immunothérapie, notamment l'interféron alpha (IFN α) et l'interleukine 2 (IL-2). Cependant les taux de réponse avec ces traitements étaient assez faibles en monothérapie. Effectivement IL-2 à un taux global de réponses de 15% (5% de réponses complètes) avec une période sans rechutes plus longue que pour n'importe quelle autre thérapeutique. Tandis que IFN α présente un taux de réponse de 10% dans certaines études (dont 1% sont complètes). L'association IL2 et IFN alpha améliorait le taux de réponse (13,6%) ainsi que la survie sans évènement. Seulement, la médiane de survie globale était

semblable (17 mois pour la combinaison, 12 mois pour l'IL 2 seule et 13 mois pour l'IFN alpha) et la toxicité plus importante [308].

1.8. Les thérapeutiques ciblées

Les progrès récents dans les fonctions du gène *VHL*, en particulier son rôle dans la réponse tissulaire à l'hypoxie et la dégradation de HIF, ont fourni les bases moléculaires pour le développement d'inhibiteurs spécifiques de HIF et/ou de ses gènes cibles. Ces nouveaux médicaments sont en train de transformer le traitement des cancers rénaux métastatiques dans lesquels la voie de l'hypoxie est activée, mais pourraient aussi représenter une avancée majeure pour les patients atteints des tumeurs rénales héréditaires. Parmi les nombreuses approches envisageables, l'une des plus prometteuses est l'utilisation d'inhibiteurs dirigés contre plusieurs récepteurs tyrosine kinase (VEGF, PDGF, TGF- α) [309, 310]. Ceux-ci pourraient s'avérer efficaces pour les cancers rénaux héréditaires et sporadiques (stabilisation ou une réponse est obtenue dans près de 70%), mais également pour l'ensemble des tumeurs que peuvent présenter les patients et notamment les hémangioblastomes du SNC et de la rétine parfois inaccessibles aux traitements classiques [309, 310].

Plusieurs molécules sont actuellement en cours d'essai :

A. Les anti-VEGF

a) Bevacizumab

Le Bevacizumab (AVASTIN®) est un anticorps monoclonal humanisé qui cible le VEGF. Il empêche la liaison du VEGF sur son récepteur et de ce fait l'activation de la voie du VEGFR. Il s'administre par voie intraveineuse tous les 15 jours à la dose de 10 mg/kg, en association à l'IFN alpha en sous-cutanée (9 millions d'unités 3 fois/semaine).

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

métastatiques, qui n'avaient jamais été traités [311, 312]. L'objectif principal dans les 2 essais était la survie globale. Les taux de réponse objective sont de 31% et de 25,5% dans les bras bevacizumab +IFN α contre 13% et 13,1 % dans les bras IFN α seul. Dans la 1ère étude, la survie sans progression est de 10,2 mois dans le bras Bevacizumab-IFN α contre 5,4 mois dans le bras IFN α seul ($p=0,001$). La survie globale médiane est de 23,3 mois dans le bras combinaison contre 21,3 mois dans le bras IFN α seul. ($p=0,336$). Dans cette étude, les patients n'ayant pas progressé sous placebo ont pu recevoir le bevacizumab après l'analyse intermédiaire. Les résultats de la 2ème étude sont comparables avec une différence significative en terme de survie sans progression (8,5 contre 5,2 mois, $p<0,001$) et non en terme de survie globale (18,3 vs 17,4 mois, $p=0,069$). Il n'y avait pas de cross-over autorisé. L'utilisation du bevacizumab s'accompagne d'un certain nombre d'effets secondaires notamment : hypertension artérielle, poussées d'insuffisance cardiaque, protéinurie, évènements, thromboemboliques artériels et veineux, retards de cicatrisation, perforations gastro-intestinales.

b) Sunitinib

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

Le Sunitinib a été comparé à l'interféron-alpha dans un essai de phase III. Il a inclus 750 patients ayant un cancer du rein métastatique n'ayant jamais été traité par cytokines. L'objectif principal était la survie sans progression. Après analyse intermédiaire les patients ayant reçu l'IFN α pouvaient recevoir le Sunitinib. Le taux de réponse objectif est significativement supérieur dans le bras Sunitinib que dans

le bras IFN α (31 contre 6%, $p < 0,001$). La survie sans progression est également plus longue sous Sunitinib que sous IFN α (11 contre 5 mois, $p < 0,001$). La différence en terme de survie globale est à la limite de la significativité (26,4 contre 21,8 mois, $p = 0,051$) [313, 314].

Les effets secondaires les plus fréquents sont l'hypertension artérielle, les mucites, le syndrome mains-pieds, l'hypothyroïdie, les diarrhées, l'anorexie, l'asthénie, les nausées et les toxicités hématologiques (neutropénie et thrombopénie). Parfois, il peut y avoir une toxicité cardiaque à type d'insuffisance cardiaque.

c) Sorafenib

Le Sorafenib (NEXAVAR®) est un inhibiteur oral multikinase. Il inhibe le VEGFR 1, 2 et 3, le PDGFR β , Flt-3, c-Kit, RET et a une activité anti raf kinase [315, 316].

Dans une étude de phase III internationale, le Sorafenib a été comparé à un placebo chez les sujets atteints d'un cancer du rein métastatique en échec après traitement par les cytokines. De novembre 2003 à mars 2005, 903 patients ont été randomisés dans cette étude, parmi ces malades 451 ont reçu le Sorafenib à la dose de 400 mg per os matin et soir tous les jours. L'objectif principal de cette étude était la survie globale. En janvier 2005, l'analyse intermédiaire ayant montré une augmentation significative de la survie sans progression dans le bras Sorafenib 5,5 mois versus 2,8 mois dans le bras placebo (hazard ratio 0,44 ; $p < 0,01$), les malades ont pu bénéficier du cross over à partir de mai 2005. L'analyse finale publiée en 2009 n'a pas montré de différence significative en intention de traiter, en ce qui concerne la survie globale chez les patients recevant le Sorafenib par rapport à ceux traités par placebo : 17,8 mois versus 15,2 mois (hazard ratio = 0,88, $p = 0,146$). Par contre, après exclusion des patients ayant reçu le cross-over, les résultats montrent une

différence significative avec une survie globale médiane qui passe dans le bras placebo de 14,3 mois à 17,8 mois dans le bras Sorafenib (hazard ratio=0,78 ; p=0,029).

Les effets secondaires les plus fréquents sont le syndrome mains-pieds, les diarrhées, l'asthénie, la perte de poids.

d) Pazopanib

Le Pazopanib (VOTRIENT®) est un inhibiteur de tyrosine kinase qui s'administre par voie orale tous les jours à la dose de 800mg par jour. Il inhibe les récepteurs du VEGF (VEGFR1, 2 et 3), les récepteurs du PDGF et c-kit.

Dans un essai de phase III, le Pazopanib a été comparé à un placebo chez 435 patients ayant un cancer du rein métastatique ou localement avancé, dont 47% environ avaient été traités par cytokines. L'objectif principal de l'essai était la survie sans progression. Les patients dans le bras placebo pouvaient recevoir le Pazopanib à la progression. De ce fait 48% des patients dans le bras placebo ont reçu du Pazopanib.

Le taux de réponse objectif est significativement supérieur dans le bras Pazopanib par rapport au bras placebo (30% contre 3%, p<0,001). La survie sans progression est plus longue dans le bras Pazopanib que dans le bras placebo (9,2 contre 4,2 mois, p<0,001) [317].

Les effets secondaires les plus fréquents sont l'hypertension artérielle, la décoloration des cheveux, les diarrhées, l'anorexie, l'asthénie, les nausées et les vomissements, les toxicités hématologiques (neutropénie et thrombopénie) et la cytolyse hépatique.

B. Les anti mTOR

a) Temsirolimus

Le Temsirolimus (TORISEL®) est un inhibiteur de m-TOR (mammalian – Target Of Rapamycin) qui s'administre par voie intraveineuse à la dose de 25mg toutes les semaines. La voie de signalisation m-TOR est une voie clé intracellulaire qui régule la prolifération, la croissance, la survie cellulaire et l'angiogenèse. Elle joue un rôle important dans les cancers du rein.

Dans un essai de phase III, chez des malades atteints d'un cancer du rein métastatique de mauvais pronostic selon la classification du MSKCC (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center dite aussi classification de ~~de~~ Motzer), le Temsirolimus a été comparé à l'IFN α seul et à la combinaison Temsirolimus-IFN alpha [318]. L'objectif principal était la survie globale. Les taux de réponse observées, sont de 4,8% dans le bras IFN α versus 8,6% dans le bras Temsirolimus et 8,1 % dans le bras IFN α plus Temsirolimus (p non significatif). La médiane de survie sans progression est de 1,9 mois dans le bras IFN α , 3,8 mois dans le bras Temsirolimus et 3,7 mois dans le bras IFN α plus Temsirolimus. La survie globale médiane est de 7,3 mois dans le bras IFN α , de 10,9 mois dans le bras Temsirolimus et de 8,1 mois dans le bras IFN alpha plus Temsirolimus (HR 0,73; p = 0.008).

Les toxicités essentielles sont les dyslipidémies, les hyperglycémies, les mucites et les pneumopathies interstitielles.

b) Everolimus

L'Everolimus (AFINITOR®) inhibe aussi la protéine m-TOR. L'Everolimus est un traitement oral qui se prend une fois par jour à la dose de 10mg. L'Everolimus a été comparé à un placebo, dans une étude de phase III internationale, chez les patients atteints d'un cancer du rein métastatique ayant progressé après Sunitinib et/ou Sorafenib. Deux cent soixante-douze malades ont reçu l'Everolimus

contre 138 dans le bras placebo. L'objectif principal de cette étude était la survie sans progression. La seconde analyse intermédiaire ayant montré une différence significative en terme de survie sans progression de 1,8 mois dans le bras placebo versus 4 mois dans le bras Everolimus (hazard ratio 0,30 ; $p=0.0001$), les patients ont pu bénéficier d'un cross-over. Les premiers résultats de la survie médiane globale ne montraient pas de différence significative entre les deux groupes de patients (hazard ratio 0,83, $p=0,23$) [319].

Les effets indésirables cliniques les plus fréquents sont l'asthénie, le rash cutané, les nausées, l'anorexie, les mucites, la diarrhée et de façon plus rare la dyspnée. La toxicité hématologique la plus fréquente est l'anémie. Les autres événements indésirables sont d'ordre métabolique avec l'hyperlipidémie, hyperglycémie, l'hypercholestérolémie. L'augmentation du taux de créatinine a été observée chez 46% des patients traités par Everolimus. La toxicité pulmonaire est un des événements indésirables spécifiques des molécules agissant sur la voie m-TOR, les mécanismes physiologiques ne sont pas clairement établis. Les phénomènes respiratoires concernent 35% des patients. Ils vont de la simple toux à la pneumopathie interstitielle grave pouvant conduire jusqu'au décès.

C. L'anti tyrosine kinase : Axitinib

L'Axitinib est un inhibiteur de tyrosine kinase de deuxième génération. Il inhibe de façon plus sélective le VEGFR 1, 2, 3 que les autres TKI, il n'a pas d'action sur les autres voies de signalisation, ce qui lui confère une toxicité moindre. L'Axitinib a été comparé au Sorafenib dans une étude de phase III internationale chez les patients atteints d'un cancer du rein métastatique échappant après une première ligne de traitement par Sunitinib ou bevacizumab plus IFN α ou Temsirolimus ou cytokines [320]. Sept cent vingt-trois patients ont été inclus dans

l'étude, trois cent vingt-trois patients ont été randomisés dans le bras Axitinib. L'objectif primaire de cette étude était la survie sans progression. La médiane de survie sans progression est augmentée de façon significative dans le bras Axitinib de 2 mois : 6,7 mois versus 4,7 mois dans le bras Sorafenib (hazard ratio 0,665 ; $p < 0,0001$). En analyse de sous-groupe, il a été observé chez les patients n'ayant reçu que des cytokines que la survie sans progression était de 12,1 mois dans le bras Axitinib versus 6,1 mois dans le bras Sorafenib (hazard ratio 0,464 ; $p < 0,0001$). Par contre après l'utilisation du Sunitinib, la survie sans progression médiane est de 4,8 mois dans le bras Axitinib versus 3,4 mois dans le bras Sorafenib (hazard ratio 0,741 ; $p < 0,0107$). Les toxicités les plus fréquentes de l'Axitinib sont une hypertension artérielle, de la diarrhée, une perte de poids, des nausées, un syndrome mains-pieds, une asthénie.

Une autre étude de phase III a été réalisée en deuxième ligne après échec du Sunitinib comparant le Sorafenib et le Temsirolimus. Les résultats de cette étude sont en attente.

D. Autres molécules

a) Dovitinib

Le Dovitinib ou le TKI 258 est un inhibiteur du Fibroblast Growth Factor Receptor-3 (FGFR-3), du VEGFR et du PDGFR. Il a été évalué dans une phase I-II chez des patients atteints d'un cancer du rein métastatique, puis dans une phase II présentée à l'ASCO 2011. Cinquante-neuf patients atteints d'un cancer du rein métastatique déjà traité par un inhibiteur de tyrosine kinase ou un anti m-TOR ont participé à l'étude. Les toxicités observées ont été les nausées vomissements, la diarrhée, la fatigue, la perte de poids. Quatre patients (8%) ont présenté une réponse partielle, la survie médiane sans progression et la survie médiane globale était de 6,1 mois et de 16 mois respectivement. Une étude est actuellement en cours en

phase III en 3ème ligne après échec d'une première ligne de TKI et d'un anti-m-TOR. Le Dovitinib est comparé au Sorafenib dans cette étude [321].

b) Tivozanib

Le Tivozanib est un inhibiteur de tyrosine kinase inhibant le VEGFR1, 2, 3. Dans une phase II, 176 malades atteints d'un cancer du rein métastatique ont reçu le Tivozanib. Ils avaient tous eu une néphrectomie. La survie sans progression est de 14,8 mois [322]. Les symptômes les plus fréquents sont une dysphonie et une hypertension artérielle. D'autres symptômes, plus modérés, ont été observés : la diarrhée, la fatigue, la mucite, un syndrome mains-pieds. Une étude de phase III est en cours actuellement évaluant en 1ère ligne chez des malades métastatiques, le Tivozanib au Sorafenib (Etude TIVO-1).

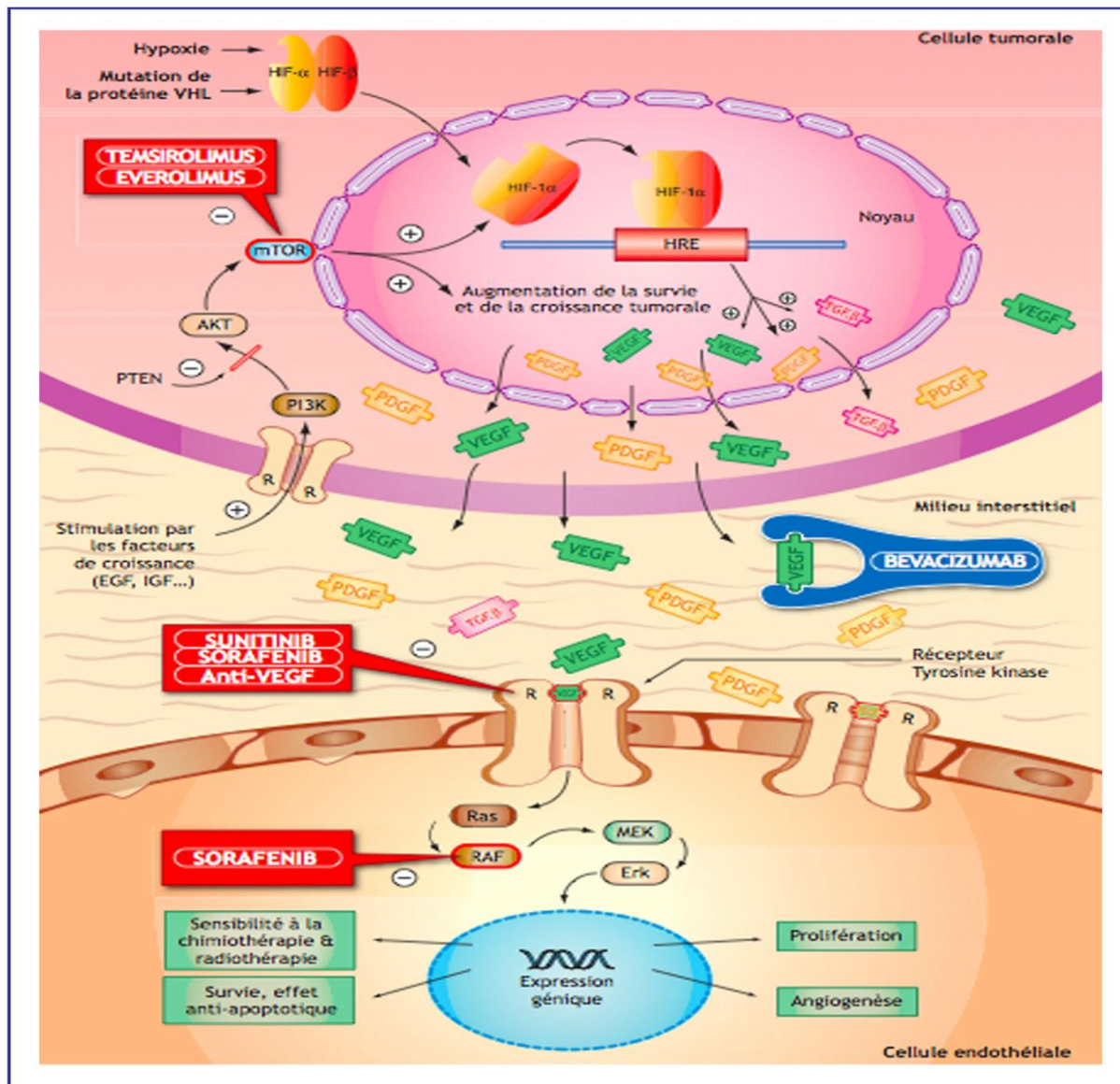


Figure 55: mode d'action des différentes thérapies ciblées

1.9. La thérapie génique

Le remplacement thérapeutique des gènes déficients représente le défi futur pour les affections qui impliquent l'inactivation d'un gène suppresseur de tumeur comme *VHL*, *BHD* ou *FH*, mais ne semble pas applicable en clinique dans des délais prévisibles [323]. Le développement de modèles animaux serait d'un intérêt majeur dans cette perspective, mais jusqu'à présent les souris *Vhl*-knockout présentent des angiomes hépatiques et des vaisseaux anormaux, mais ne

développent aucune des tumeurs observées dans la maladie de VHL et un modèle murin dans lequel le gène *VHL* serait spécifiquement inactivé dans le tube rénal proximal reste à développer [424]. À l'inverse, deux modèles animaux spontanés avec mutations germinales dans les gènes homologues de *BHD* ont été récemment décrits pour le syndrome de Birt–Hogg–Dubé (rat Nihon et une lignée de Berger allemand) [325, 326]. Le rat Nihon en particulier est porteur d'une micro-insertion du gène *Bhd* et développe des cancers rénaux surtout à cellules claires avec une pénétrance quasi complète. Très récemment des rats Nihon transgéniques ont pu être obtenus chez lesquels la réintroduction du gène sauvage *Bhd* supprime le développement des tumeurs rénales et ouvre la voie à des études fonctionnelles qui pourraient s'avérer très précieuses pour la compréhension du rôle du gène *BHD* dans la cancérogenèse humaine [327, 328].

2. Indications thérapeutiques

2.1. Surveillance active

➤ Les paramètres tumoraux à considérer pour l'indication d'une surveillance active sont :

- Taille tumorale : le seuil de taille tumorale est classiquement fixé à 4 cm par la classification TNM. Mais une valeur seuil de 3 cm a été récemment fixée par de nombreux auteurs.
- Tumeurs uniques
- Tumeurs asymptomatiques
- Type histologique : la surveillance active serait-elle plus envisageable dans les tumeurs chromophobes et papillaires qui sont de meilleur pronostic que les autres types histologiques.
- Localisation corticale ou polaire pour lesquelles une chirurgie conservatrice serait techniquement plus facile en cas de croissance tumorale. Une tumeur sinusale serait plus à risque de néphrectomie en cas de croissance tumorale dans le cas d'une surveillance active.
- Paramètres liés au terrain : comorbidités, **patient atteint de tumeur rénale héréditaire**, patient avec rein unique, choix du patient, age et espérance de vie.

➤ **Concernant les tumeurs rénales héréditaires :**

Le seuil de la surveillance admis dans ces tumeurs est de 3cm, sauf pour la leiomyomatose héréditaire dont l'exérèse de la tumeur est impérative, vu leur nature très agressive et le fait qu'elles peuvent déjà être à l'origine de métastase au moment de leur diagnostic.

➤ Les critères d'arrêt de la surveillance et débuter le traitement sont :

- Volume calculé doublant sur une période de 1 an.
- Ø dépassant le seuil des 4 cm.

- Apparition de symptômes liés au cancer.

2.2. Néphrectomie partielle

Depuis 1962 la néphrectomie partielle était considérée comme le gold standard des cancers rénaux localisés. Actuellement, les indications de cette technique sont devenue plus élargies, vu l'avantage qu'elle offre en préservant le capital néphronique. Ces indications peuvent être divisées en trois catégories :

➤ Indications impératives :

La néphrectomie partielle s'impose lorsque la néphrectomie élargie rendra le patient anéphrique et insuffisant rénal (avec obligation de dialyse et/ou de transplantation rénale), deux cas de figures répondent à cette situation :

- Patient porteur d'un rein unique anatomique ou fonctionnel.
- Tumeurs bilatérales, multifocales et récidivante. Comme c'est le cas pour **les tumeurs rénales héréditaires**.

➤ Indications relatives :

En cas de cancer unilatéral chez un sujet atteint d'une pathologie sous-jacente qui peut compromettre la fonction du rein restant. Ces conditions sont rencontrées en cas de maladie vasculaire (sténose de l'artère rénale), maladies systémiques (diabète sucré avec néphropathie diabétique), reflux vésico-urétéral (détérioration de la fonction rénale), maladie calculeuse et pyélonéphrite chronique.

➤ Indications électives :

Intéresse les petites tumeurs avec rein controlatéral sain. Cette indication est aussi intéressante dans **les tumeurs rénales héréditaires** car il faut toujours favoriser une attitude conservatrice, vu qu'il y a grand risque de récurrence.

2.3. Néphrectomie totale

Malgré le développement des techniques chirurgicales conservatrices, la néphrectomie totale trouve toujours ces indications.

Lors des tumeurs rénales héréditaires les urologues évitent le maximum possible le recours à la néphrectomie totale vu le grand risque de récurrence. Malheureusement, parfois cette technique devient obligatoire. Ceci se voit en cas de :

- Destruction du parenchyme rénal par la tumeur
- cancer localement avancé.
- Tumeur située dans un endroit inaccessible à un geste conservateur

2.4. Thérapies ablatives

L'European Association of Urology (EAU) et le Comité de cancérologie de l'Association Française d'Urologie (AFU) (niveau de preuve 2b) ont réservé les techniques ablatives aux traitements des petites tumeurs (= 3 cm) corticales, chez :

- les patients « âgés » (= 75 ans).
- les patients avec de très lourdes comorbidités refusés pour la chirurgie conventionnelle.
- les patients ayant une prédisposition génétique pour développer des tumeurs multiples.
- les patients ayant des tumeurs bilatérales.
- les patients ayant un rein unique, anatomiquement ou fonctionnellement et présentant un risque de perte complète de la fonction rénale après exérèse chirurgicale.

Les contre-indications ont été :

- une espérance de vie inférieure à un an.
- les métastases multiples.

- les troubles sévères de la coagulation.

2.5. l'immunothérapie

Les cytokines, interleukine 2 ou IL-2 (Proleukin®) et interféron alpha 2a ou INFα2a (Roféron-A®), étaient jusqu'en 2007 les seuls traitements disponibles dans le cancer du rein. Après l'apparition des thérapies ciblées qui ont fait leurs preuves, leurs indications sont devenues très restreintes et se résument en :

- un carcinome à cellules claires qui présentent des facteurs de bons pronostics.
- En association avec le bévacizumab dans le traitement de première ligne du cancer du rein avancé et/ou métastatique

2.6. Thérapeutique ciblée

Les thérapeutiques ciblées sont en train de transformer le traitement des cancers rénaux métastatiques, mais pourraient aussi représenter une avancée majeure pour les patients atteints par la **maladie de VHL, et de la STB**.

Récemment, Deux essais prospectifs randomisés et non randomisés ont été réalisés afin de déterminer la place des inhibiteurs de la mTOR dans les angiomyolipomes. Les chercheurs ont pu tirer les conclusions suivantes de ces essais :

- les inhibiteurs de mTOR peuvent réduire significativement le volume de la plupart des AML (mais pas de tous).
- Leur effet est réversible à l'arrêt du traitement.
- Il n'a pas encore été prouvé que la diminution de taille des AML s'accompagne d'une diminution du risque de saignement.
- Le rapport bénéfice/risque des inhibiteurs de mTOR n'est pas suffisamment favorable pour les utiliser en première ligne

Actuellement leurs seuls indication est le cancer rénal métastatique (recommandation 4).

Recommandations pour le traitement médical du cancer du rein métastatique			
Histologie et ligne	Groupe pronostique	Grade A	Grade B
Cellules claires Première ligne	Bon et intermédiaire	Sunitinib, Bevacizumab + IFN Pazopanib	Cytokines (Sorafenib)
	Mauvais pronostic	Temsirolimus	Sunitinib
Cellules claires Deuxième ligne	Après cytokines	Sorafenib Pazopanib	Sunitinib
	Après inhibiteur du VEGF	Everolimus	
Non à cellules claires Carcinome de Bellini			Temsirolimus Sunitinib Sorafenib Chimiothérapie

Recommandation 4 : place des thérapeutiques ciblées dans le cancer métastatique.

2.7. Indications thérapeutiques dans le cadre des angiomyolipomes

A. Surveillance

Les indications de la surveillance sont : AML de la STB de petite taille. Il semble que la taille limite admise actuellement, bien que très discutée, soit de 4 cm. En effet à 4 ans, 7 % des angiomyolipomes de moins de 4 cm nécessitent une chirurgie, contre 56 % des angiomyolipomes de plus de 4 cm [89]. Une surveillance biannuelle par dosage de la créatininémie et un examen échographique ou par TDM sont indiqués. Dans cette situation on tend plutôt à avoir une attitude expectative.

B. Embolisation

Dans le cadre de la STB, deux indications d'embolisation trouvent leurs places :

- Embolisation préventive :

Du fait que les AML associés à la STB évoluent plus vite et semblent se compliquer plus fréquemment que les AML sporadique, un seuil de 3,5 cm a donc été proposé par plusieurs auteurs pour l'embolisation prophylactique.

- Embolisation d'hémostase :

Sa place est bien établie dans la prise en charge initiale des AML hémorragiques aigus, permettant dans la majorité des cas d'arrêter le saignement et d'éviter une néphrectomie d'hémostase. Une seconde séance d'embolisation ou une chirurgie d'hémostase sont parfois nécessaire en cas d'échec de la première embolisation.

C. La néphrectomie partielle

Elle reste difficile dans le cadre de la STB en raison de la multiplicité des AML.

Les indications de la néphrectomie partielle peuvent être séparées en trois catégories :

- Indications impératives : en cas D'AML sur rein unique ou en cas d'atteinte bilatérale comme c'est le cas de la STB.
- Indications relatives : il s'agit des patients pour lesquels le terrain pourrait à l'avenir entraîner une altération de la fonction rénale. Comme c'est le cas des patients atteint de la STB, dont l'atteinte bilatérale et multifocale menace la fonction rénale au long cours.
- Indications électives : pour les AML de localisation unilatérale avec rein controlatéral sain.

D. La néphrectomie totale :

Les indications de la néphrectomie totale les plus communément retrouvées dans la littérature sont:

- Les tumeurs de plus de 4 cm, surtout de siège centro-hilaire.
- Les tumeurs symptomatiques, évolutives et volumineuses.
- Remplacement du parenchyme rénal par la tumeur.
- Suspicion de tumeur maligne pour les AML volumineux.
- Une néphrectomie d'hémostase surtout après échec d'une embolisation première.

2.8. Autres indications de l'embolisation en dehors des AMLs

A. Embolisation préopératoire

Son intérêt en préopératoire est de faciliter l'intervention pour des tumeurs classées stades T1 à T3 de grande taille ≥ 9 cm richement vascularisées. Et ceci en :

- Facilitant l'abord du pédicule dans les stades T3 avec envahissement de la veine rénale.
- L'obtention d'un meilleur plan de clivage chirurgical en cas d'envahissement capsulaire.

B. Embolisation à titre palliatif

L'embolisation trouve des indications indiscutables chez les patients à un stade avancé de la maladie. Elle est faite alors à titre symptomatique pour améliorer la qualité de survie et traiter certaines complications : hématurie macroscopique persistante avec anémie de spoliation, douleurs lombaires mal contrôlées par le traitement médical, insuffisance cardiaque par shunt artérioveineux et hyper débit, hypertension artérielle, hypercalcémie, polyglobulie.

L'embolisation complète n'est pas toujours ici nécessaire et il faut savoir se limiter à la correction du symptôme afin d'éviter le maximum possible les complications de l'embolisation.

2.9. Indications thérapeutiques dans le cadre des kystes rénaux

La classification de Bosniak permet de classer les lésions kystiques du rein en cinq catégories dont vont découler une conduite à tenir diagnostique et éventuellement thérapeutique.

Le tableau (tableau 12) suivant résume la conduite à tenir thérapeutique selon la classification de bosniak

Classification de bosniak	CAT thérapeutique
Type I <<kyste simple>>	- Aucune surveillance n'est recommandée dans les kystes simples asymptomatiques.
Type II <<kyste atypique>>	- Seuls les kystes simples symptomatiques justifient un traitement qui sera typiquement une résection laparoscopique de dôme saillant.
Type IIF	- Une surveillance tous les 6 mois pendant 5 ans est recommandée basée sur une imagerie en coupes selon les mêmes modalités. - En cas d'apparition de rehaussement des cloisons il est recommandé d'interrompre la surveillance et de réaliser une exérèse selon les règles de la chirurgie oncologique
Type III <<kyste suspect>>	- L'exérèse du dôme saillant de kyste est strictement proscrite pour tout kyste III
Type IV <<cancer à forme kystique>>	- En raison de la forte probabilité de malignité (45% dans les types III, >95% dans les types IV), la chirurgie d'exérèse selon les principes oncologiques est recommandée.

Tableau 12 : conduite thérapeutique des kystes rénaux selon classification de bosniak.

V. Dépistage des lésions, suivi et conseil génétique

1. dépistage et suivi des lésions

Seules les maladies de VHL et la STB ont un suivi et un dépistage des lésions bien codifiées, comme le montre les tableaux suivant.

1.1. la maladie de VHL

La lésion	Moyen de dépistage	Age de début de dépistage	Fréquence du suivi
Hémangioblastome du SNC	IRM	15 ans	1-3 ans
Hémangioblastome rétinien	Fond d'œil +/- angiographie	5 ans	2 ans
Cancer du rein	TDM/echo	10-15 ans	1 an
phéochromocytome	Métanéphrines urinaire/TDM +/- IRM et scintigraphie au MIBG (si doute)	5 ans	1 an
Kyste pancréatique	TDM/echo	10-15 ans	1 an
Tumeur neuro endocrine du pancréas	TDM/echo	15 ans	1 an
Tumeur du sac endolymphatique	IRM	15 ans	1-3 ans

Tableau 13 : suite maladie de Von Hippel Lindau

1.2. la STB

	Tests initiaux	suivi
Test de neurodéveloppement	Au diagnostic ou à la rentrée scolaire	Quand il y a une indication clinique
Examen ophtalmologique	Au diagnostic	Quand il y a une indication clinique
EEG	Au diagnostic	Quand il y a une indication clinique
ECG	Au diagnostic	Quand il y a une indication clinique
Echographie cardiaque	A l'apparition de symptômes cardiaques	S'il y a une installation d'une insuffisance cardiaque
Echographie rénale	Au diagnostic	Chaque 1–3 ans
TDM thoracique	A l'âge adulte	S'il y a une insuffisance respiratoire
IRM cérébrale	Au diagnostic	Enfant et adolescents chaque 1–3 ans

Tableau 14 : suivie Sclérose tubereuse de bourneville

2. conseil génétique

Quelque soit la pathologie, le but de la consultation de conseil génétique est d'expliquer les notions de probabilité de survenue d'une maladie et des conséquences de celle-ci chez l'enfant à venir. Les généticiens soulignent cependant la difficulté de compréhension de ces notions quand les couples ont déjà plusieurs enfants gravement atteints voire déjà décédés. En effet, les parents demandent des certitudes que ne leur apportent pas les résultats.

2.1. La maladie de VHL

Du fait des progrès de la génétique, le conseil génétique peut être sollicité chez les patients à risque [329, 330]:

- antécédents familiaux de VHL,
- antécédents familiaux de cancer du rein avant l'âge de 50 ans.
- sujet atteint par la maladie de von Hippel–Lindau pour recherche de mutation du gène VHL

Environ 80% des patients VHL ont une partie de leurs parents atteints, et donc hérité d'une mutation génétique. Si une personne est la première à présenter des symptômes de VHL dans une famille, elle a eu une mutation spontanée au moment de la formation de la cellule germinale dont elle est issue. Il pourrait également y avoir occasionnellement un mosaïcisme chez une partie des parents (cellules avec et sans mutation du gène VHL chez le même individu). Les patients présentant un tel mosaïcisme ne sont que légèrement atteints cliniquement. Le test génétique est donc recommandé pour préciser la situation des parents d'une personne ayant une mutation apparemment nouvelle (*de novo*). Un examen ophtalmologique ou la recherche de symptômes dans d'autres organes peut aider à éclaircir un mosaïcisme.

La fratrie d'un patient VHL a un risque de 50% d'avoir une maladie de VHL si l'un de ses parents en est atteint. Sinon ce risque n'est que légèrement accru par rapport à celui de la population en général, car il ne faut pas négliger la possibilité d'un mosaïcisme des cellules germinales chez l'un des parents.

Les descendants d'un patient VHL ont un risque de 50% d'être eux aussi porteurs de la prédisposition. Mais il est pratiquement impossible d'en prévoir le moment d'apparition et la gravité des pathologies.

Le planning familial doit être envisagé avant toute grossesse. Un diagnostic prénatal est possible si la mutation du gène VHL est connue. Les cellules obtenues par biopsie des villosités chorales entre la 9e et la 12e semaine de grossesse, ou par amniocentèse autour de la 15e à la 16e semaine de grossesse conviennent parfaitement.

Une grossesse ne semble pas avoir d'influence sur la croissance des tumeurs, mais peut déclencher quelques symptômes de la VHL, ou les accentuer. Comme le volume sanguin augmente pendant la grossesse, les hémangioblastomes peuvent augmenter de volume. Ce sont surtout les phéochromocytomes qui sont «stressés» par la grossesse et l'accouchement. Les patientes VHL doivent donc passer un «check-up» médical approfondi avant la conception et deux à trois mois après.

L'intérêt du conseil génétique réside dans :

- dépistage chez les sujets à risque :
 - descendants ou collatéraux asymptomatiques de VHL.
 - descendants ou collatéraux asymptomatiques de patients qui ont un cancer du rein découvert avant 50 ans.
- rassurer les sujets à risque mais indemnes de toute mutation du gène VHL.
- proposer un protocole de surveillance adaptée selon la mutation du gène.

Si une mutation du gène est découverte chez un apparenté le bilan initial comprendra:

- anamnèse familiale détaillée
- IRM du cerveau et de la moelle avec gadolinium est recommandée à la recherche d'hémangioblastomes du SNC
- Examen ophtalmique à la recherche d'hémangioblastome rétinien
- Examen oto-neurologique à la recherche d'une hypoacousie secondaire à une tumeur du sac endolymphatique
- Dosage des métabolites des catécholamines dans les urines pour le dépistage du phéochromocytome
- Echographie abdominale à compléter par une TDM voir même une IRM en cas de suspicion d'une lésion du rein, des surrénales ou du pancréas

2.1. STB

Pour la sclérose tubéreuse, la consultation génétique se justifie avant la grossesse pour évaluer le risque d'avoir un enfant malade.

Deux situations où le conseil génétique est demandé:

- Un couple sans enfants :
 - Avec un cas de STB dans la famille
 - Ou un parent est atteint
- Un couple avec enfant en apparence sain :
 - Avec le premier enfant atteint

Si l'un des parents est porteur d'un gène responsable de la STB: le risque d'avoir un enfant porteur du gène est de 50%.

Chez les parents qui ont un enfant atteint de STB, un bilan complet, à la recherche de signes de sclérose tubéreuse, s'impose pour les deux parents et la fratrie comportant :

- Interrogatoire minutieux
- Examen clinique cutané
- Fond d'œil
- IRM cérébrale
- Echographie rénale

Si les bilans des deux parents sont normaux, la pénétrance du gène étant quasi complète, on conclut qu'ils n'ont pas de gènes responsables de la STB. Dans ce cas, l'enfant malade est porteur d'une mutation sporadique et les frères et sœurs ne seront donc pas atteints. Néanmoins, la survenue d'une mutation chez l'enfant à venir a été déjà rapportée dans la littérature et pourrait être la conséquence d'une mosaïque germinale chez le parent transmetteur. En prenant en compte cette possibilité, le risque de récurrence chez l'enfant à venir quand un aîné est malade, est évaluée à 1 à 2%. Cette notion est très importante parce qu'elle met en évidence qu'il ne faut pas annoncer à des parents sains que le risque d'avoir un deuxième enfant atteint est nul.

VI. Exemple d'observation de la STB du service d'urologie du CHU de fès

1. Les observations

1.1. Observation N°1

Il s'agissait d'un patient de 35 ans connu porteur d'une STB depuis l'enfance.

Il avait consulté dans notre formation pour prise en charge de douleur lombaire gauche associée à plusieurs épisodes d'hématurie macroscopique totale.

L'examen clinique avait retrouvé une fosse lombaire droite légèrement sensible avec un contact lombaire positif.

L'examen cutanéomuqueux avait objectivé plusieurs lésions dermatologiques correspondant à l'angiofibrome au niveau du visage, un fibrome sous inguinal au niveau du premier orteil, une peau de chagrin et de multiples macules hypopigmentées s'intégrant dans le diagnostic de STB.

Sur le plan biologique, la numération formule sanguine et la fonction rénale étaient correctes. L'examen cyto bactériologique des urines avait mis en évidence une hématurie macroscopique à l'étude cytologique avec une culture négative sur milieu usuel.

L'échographie rénale avait mis en évidence des images tissulaires hyperéchogènes hétérogènes bilatérales.

La tomодensitométrie avait montré d'énormes masses rénales à disposition bilatérale ayant une composante graisseuse, cette masse est faiblement rehaussée après injection du produit de contraste (*figure 56*). Du côté droit la tumeur était massive avec absence de tissu rénal normal. Le rein gauche était porteur de multiples lésions dont la plus grande siégeait dans la région centromédullaire.

Le diagnostic d'angiomylipome rénal dans le cadre de la sclérose tubéreuse de Bourneville était retenu.

Le patient avait bénéficié d'une néphrectomie totale à droite vu que la prise en charge conservatrice n'était pas possible (remplacement du parenchyme rénal par l'AML). Le patient avait refusé la néphrectomie gauche en raison des difficultés d'accès à l'hémodialyse et à son coût.

L'étude histologique avait révélé un AML associé simultanément à un carcinome à cellules rénales au sein du rein droit. Confirmé par la positivité des anticorps anti AE1/AE3 en immunohistochimie pour la seconde tumeur.

Aucun suivi n'avait été fait pour ce patient car il était perdu de vue.



Figure 56 : coupe scanographique montrant des angiomyolipomes rénaux bilatéraux.

1.2. Observation N°2

Il s'agissait de mademoiselle I.K âgée de 17 ans, issue d'un mariage non consanguin dernière d'une fraterie de 6, non mutualiste, originaire et habitante Oujda. Elle a arrêté sa scolarité au primaire à cause de l'échec scolaire.

Elle était hospitalisée en service de dermatologie pour bilan de STB.

L'histoire de sa maladie remonte à la naissance, par l'apparition de taches hypopigmentées au niveau du dos et pigmenté au niveau du visage. Elles sont devenues saillantes et érythémateuses à l'âge de 2 ans. Depuis 1 an avant son admission, la patiente se plaignait de crampes, céphalées chroniques et une amnésie.

L'évolution était marquée par la survenue de lombalgies bilatérale, d'hématurie totale macroscopique depuis 3 mois.

Devant cette symptomatologie la patiente avait consulté chez un médecin généraliste, puis fut référée en service de dermatologie du CHU HASSAN II de FES pour bilan et prise en charge d'une STB.

Au cours de son séjour au service de dermatologie la patiente avait présenté deux épisodes d'hématurie totale macroscopique, puis fut référée en service d'urologie pour complément de prise en charge.

A l'examen clinique, la patiente était consciente (GSC à 15), apyrétique en bon état général. L'examen dermatologique avait objectivé de multiples angiofibromes du visage, de multiples plaques en peau de chagrin du tronc et des membres inférieurs, des taches café au lait, une tumeur de Koenen et une hypertrophie gingivale. L'examen abdominal avait objectivé une sensibilité lombaire bilatérale, sans masse palpable et un contact lombaire négatif. Le reste du bilan somatique était sans particularité.

Le bilan biologique était normal, il comportait une NFS (Hb à 12.4 g/dl), une fonction rénale (créatinine plasmatique à 9 mg/L), un ECBU qui était négative.

La patiente avait aussi bénéficié d'une échographie rénale qui avait montré deux masses rénales, une de chaque côté polylobées mesurant 5,3/4,5 cm à gauche et 3,6/2,5 cm à droite. Ces masses étaient hyperéchogènes hétérogènes à gauche et homogènes à droite.

Un uroscanner avait été réalisé pour compléter l'exploration échographique.

Il avait permis de détecter des lésions rénales bilatérales contenant de la graisse, ces lésions étaient modérément rehaussées évoquant des AML, le plus volumineux mesurait 3,6 cm à droite et 5,5 cm à gauche (*figure 57*).

Pour compléter le bilan de sclérose tubéreuse de Bourneville la patiente avait aussi bénéficié d'une tomodensitométrie cérébrale qui avait objectivé de multiples nodules sous épendymaires calcifiés. Dans le même contexte elle avait bénéficié d'une échographie transthoracique revenue normale, d'une angiographie rétinienne qui avait mis en évidence la présence de deux phacomes rétiniens au niveau de l'œil droit et un seul phacome dans l'œil gauche.

Sur le plan rénal, devant ces critères cliniques et radiologiques le diagnostic d'AML rénale bilatérale dans le cadre de STB avait été retenu. Après une réunion de concertation pluridisciplinaire, la décision du staff médical était la réalisation d'une angio-embolisation du côté gauche (5,3 cm) vu que la néphrectomie partielle était difficile à effectuer car la tumeur était de siège centro-rénale et une abstention thérapeutique du côté droit (3,6 cm) avec une surveillance tomodensitométrique et biologique de la fonction rénale (dosage de la créatinine plasmatique) tous les 6 mois, pour surveiller la croissance des AML rénaux et pour guetter toute complication. L'angio-embolisation n'avait pas été faite et la patiente était par la

suite, malheureusement perdue de vue et aucune surveillance n'avait pu être faite pour elle.



Figure 57: coupe scanographique montrant des angiomyolipomes rénaux bilatéraux.

2. La discussion

La sclérose tubéreuse de Bourneville (STB) est une phacomatose autosomique dominante intéressant environ 1/6000 naissances, avec une prévalence de 1/11 000—14 000 après l'âge de dix ans [1,2]. Elle est due à l'atteinte des gènes TSC1 (9q34) ou TSC2 (16p13) codant respectivement pour l'hamartine et la tubérine qui régulent la prolifération cellulaire et la voie mTOR. La STB se caractérise par la croissance de lésions hamartomateuses multiples (cerveau, peau, reins, coeur, poumons, rétine. . .).

Les atteintes rénales sont la seconde cause de mortalité/ morbidité tous âges confondus et la première cause de mortalité après 30 ans [4—7]. Elles concernent 48—80 % des patients [5,8—11], et sont dominées par l'apparition d'angiomyolipomes (AML), de kystes corticaux, de lésions malignes ou à potentiel malin (carcinomes à cellules rénales, angiomyolipomes épithélioïdes [AMLE]) et/ou d'une insuffisance rénale chronique (IRC).

Les AML rénaux touchent 75–80 % des patients [8—10, 12,13]. Ils sont nombreux, bilatéraux et volumineux [14—17]. Ils se manifestent cliniquement par des douleurs lombaires (77%), hématurie (20–30%) généralement macroscopique et une hypertension artérielle (37%). L'examen physique trouve une masse lombaire palpable dans 60% des cas [87, 94]. La TDM a montré sa supériorité par rapport à l'échographie et l'IRM dans le diagnostic des AMLs, en montrant la présence de graisse dans la tumeur. Il peut aussi exister des AMLs avec un contingent graisseux très minoritaire (<10%) [103] qui peuvent poser un problème de diagnostic différentiel avec les carcinomes rénaux sur la TDM. Dans ces cas on a recours à l'histologie plus précisément l'immunohistochimie car la plupart des AML sont positives à HMB-45 et négatives pour les cytokératines [116].

Une variante des AMLs considérés potentiellement maligne appelé les AML épithéloïde. Environ un tiers des cas rapportés d'AMLe ont développés des métastases [117]. Ils sont de mauvais pronostic.

L'association entre STB et carcinome rénal reste discutée [26], avec un taux de cancer de 0,5—4,2 % [5,8,10].

L'association de carcinome rénal et angiomyolipome sur le même rein a été rapporté dans la littérature (c'est le cas du patient de l'observation 1) [11, 12].

L'objectif principale de la prise en charge des AMLs est la préservation du tissu rénal et la prévention ou le traitement des complications, notamment le risque hémorragique associé aux AMLs qui peut être mettre en jeu le pronostic vital. Le choix de la méthode thérapeutique convenable est basé sur la taille de la tumeur, les symptômes, le taux de croissance de la tumeur, les complications et le degré de certitude de diagnostic sur la radiologie. L'embolisation artérielle sélective s'est montré efficace soit comme prévention des AMLs volumineux, soit pour diminuer l'hémorragie en cas de complication. Cependant, l'inconvénient de cette technique est son incapacité à fournir du tissu pour l'examen anatomopathologique. Par conséquent, l'embolisation ne devra être utilisée que si le diagnostic d'AML est posé avec certitude. La tumorectomie, la néphrectomie partielle ou la néphrectomie totale trouvent aussi leurs indications [13]. Récemment, la cryothérapie et l'ablation par radiofréquence ont été suggérées comme option thérapeutique.

Une évaluation des membres de famille est nécessaire. Elle doit comporter un examen clinique cutané, un fond d'œil, une IRM cérébrale et une échographie rénale.

VII. Conclusion

Seuls 3% des cancers du rein ont une assise héréditaire conduisant à la survenue de cancers rénaux volontiers multifocaux et bilatéraux, à un âge plus précoce.

Dix entité prédisposant aux formes familiales de cancers du rein ont pour l'heure été individualisées, dont six furent bien détaillés dans la littérature.

La prise en charge globale des tumeurs héréditaires du rein est multidisciplinaire et implique la collaboration de diverses spécialités dont urologues, généticiens, dermatologues, pneumologues... . Et ceci afin de prodiguer aux patients une meilleure évaluation clinique, des soins adapter aux consensus internationaux, ainsi qu'un suivi et des conseils génétiques à lui et à ces apparentés du premier degré.

L'étude et l'identification des gènes prédisposant à ces tumeurs, a conduit à une meilleures compréhension de la physiopathologie des tumeurs rénales, et a ouvert des nouvelles voies thérapeutiques dans la cancérologie rénal qui ont fait leurs preuves, notamment les thérapeutiques ciblées.

Résumé

Les tumeurs rénales héréditaires sont une entité rare des tumeurs rénales, qui représentent 2 à 3 % soit 1 cas sur 36000 naissances.

Actuellement une dizaine d'affections ont été décrites, dont six furent détaillées dans notre thèse : la maladie de Von Hippel Lindau, la Sclérose tubéreuse de bourneville, le syndrome de Birt-Hogg-Dubé, la leiomyomatose héréditaire, les carcinomes rénaux papillaires héréditaire et les cancers rénaux associés aux translocations du chromosome 3.

Sur le plan épidémiologique, ces tumeurs sont caractérisées par leur survenue à âge précoce vers les 2^{eme} et 3^{eme} décennies, voir même à l'enfance. Elles ne présentent aucune prédominance particulière selon le sexe.

Malgré les grandes similitudes sur le plan clinique et imagerique avec les formes sporadique, les tumeurs rénales héréditaires se distinguent par la présence de cas similaire dans la famille, l'association à d'autres manifestations systémiques, leurs bilatéralités, multifocalités et risque de récides. Tous ces éléments font suspecter leurs diagnostics avant même la réalisation d'examen anatomopathologique ou de test génétique.

Plusieurs types histologiques ont été associés à ces entités, que ça soit des tumeurs malignes ou bénignes, avec une prédominance nette des carcinomes à cellules claires.

Grace aux progrès génétique de cette dernière décennie, la plupart des gènes responsables de ces tumeurs ont été identifiés. Cependant la fonction de certains d'entre eux reste incomprise, et d'autres étude son nécessaire à l'avenir afin d'élucidé leurs mécanismes.

Le but essentiel de la prise en charge des formes familiales des tumeurs rénales est de prévenir la survenue de métastase et de préserver le maximum du capital

néphronique (vu que ce sont des tumeurs bilatérales, multifocales et récidivantes) pour garder une fonction rénale correcte et d'éviter le plus longtemps possible le recours à la dialyse rénale.

Autres particularité de la prise en charge de ces tumeurs est le suivie rapproché des patients, vu le faite du risque élevé de récidence et l'atteinte d'autres organes. Il ne faut pas oublier aussi le conseil génétique des patients atteints et de leurs proches afin de les sensibilisés au dépistage précoce d'autres cas similaire au sein de leurs famille et dans les générations future.

L'objective de notre thèse est de rapporter des données bibliographiques récentes sur les tumeurs rénales héréditaires, afin de mieux connaitre ces entités, et d'en tirer des conclusions pratiques. Mais aussi d'inciter sur une étroite collaboration entre les chirurgiens urologues et les généticiens au sein du CHU Hassan II de Fès, pour mieux diagnostiquer ces maladies, afin d'offrir une prise en charge optimale à nos patients.

Abstract

Hereditary kidney tumors are a rare entity of kidney tumors, which represents 2–3% or 1 in 36000 births.

Currently a decade of diseases have been described, six of which were detailed in our thesis: Von Hippel–Lindau disease, tuberous sclerosis, Birt–Hogg–Dubé syndrome, hereditary leiomyomatosis and cell carcinoma, hereditary papillary renal carcinoma, renal cell carcinoma associated with chromosome 3 translocations.

Epidemiologically, these tumors are characterized by their occurrence in early age to the 2nd and 3rd decades, and even in childhood. They have no particular gender predominance.

Despite the great similarities in clinical and radiology with the sporadics forms, hereditary kidney tumors are characterized by the presence of similar cases in the family, association with other systemic manifestations, and they are bilateral, multifocal and present a high risk of recurrence. All these elements make their diagnostic suspicion before conducting anatomopathological examination or genetic test.

Several histological types have been associated with these entities; they can be malignant or benign tumors, with a clear predominance of clear cell carcinomas.

Because of genetic progress in the last decade, most of the genes responsible for these tumors were identified. However, the function of some of them remains misunderstood, and other studies are necessary in the future to understand their mechanisms.

The main purpose of the management of familial forms of renal tumors is to prevent the occurrence of metastasis and preserve the maximum nephron capital (because they are bilateral, multifocal and recurrent tumors) to keep proper kidney function and avoid as long as possible the use of renal dialysis.

Other feature of the management of these tumors is close monitoring of patients, because the high risk of occurrence and involvement of other organs. We must not forget also the genetic counseling of patients and their families to sensitized to early detection of other similar cases in their family and in future generations.

The aim of our study is to report the latest bibliographic data on hereditary renal tumors to better know these entities, and to draw practical conclusions. And also, encourage close collaboration between urologists and geneticists in the CHU Hassan II of Fez, to better diagnose these diseases, in order to provide optimal care to our patients.

الملخص

تعد أورام الكلى الوراثية صنفانادرأمنأورامالكلى، التيتمثلنسبة 2 إلى 3 % أبحالةواحدةمن 36000 ولادة.

فيالوقتالحالي، وصفت العشرأتمنالأمراض، وسنتطرقبتفصيلإلى ستةأنواعمنها خلالاطروحتناها،التيهي:

مرض وفونهيبلليندو، التصلبدرنى،أعراضيبيرتهو غديوب، الورمالعضليالأملسالوراثي،السرطانالكليوالحليميالوراثي،وسرطانالكليالمتعلقبنقلماواقعكروموسوم 3.

علىالمستوىالوبائي،هذهالأمراضتتميزبحدوثها فيسنمبكرخلالالعقدالتانيأوالتالت.ومالمحتملأنتحدثتفيرةالطفولة.

حيثأنهذهالأمراضلاتتعلقبالجنس.

رغمالتشابهاتالكبيرفمعالأشكالالغيرالوراثيةعلىمستوىالفحصالسريوالفحصبالأشعة،فإنالسرطانالكليوالوراثيةتتميزبوجودحالةمنتشابهةعندأفرادالأسرة،معاشراكأعراضعضويةأخرى،زيادةعلىاستهدافهمكلاكليتين،ببؤرمتعددةمعاحتمالاتالتكرار.

كلهاتالعناصرتخوللناالشكفيأحتمالوجودالأمراضقبلالقيامبالفحصبالنشريرحأوالإختبارالجيني.

مجموعةمنالأنواعالنسجيةالمرتبطةبها،الأمراض،سرطانالكليكانتأوحميدة،معهامنتسسرطانأدتأخلاقواضحة.

بفضلنقدالمالديعرفهمجالالوراثيةهدىالعقدالأخير،أغلبيةالجيناتالمسؤولةعلىها،الأمراضتتمتكتشفها.

ومعذلكفليسو ضائفكلوها،الجيناتتتمفهمها،ودراسةأخرىقدتكونضروريةلتوضيحالياتعملها.

الهدفالأساسيفيتدبيرالسرطانالكليوالوراثيةهو منعحدوثورمخيبيتوالحفاظعلىأقصىقدرمنالنسيجالكلي

(لأنها تستهدفكلاكليتين،ببؤرمتعددةمعاحتمالاتالتكرار) للحفاظعلىوظائفالكلىالسليمة وتجنب الغسيلالكلي.

ميزةأخرىمنتدبيرها،الأورامهورقابةالشديدةعلىالأشخاصالحاملينهدىالمرض،لأنهيوجدخطر تكرار هوأشراكأمرضأجهزةأخرى. يجبأ

لأننسىأيضالمشورةالوراثيةللمرضىوأسرهم،منأجلألحتعلىالكشفالمبكرلعائلةالأشخاصالمعنيينبالامرو عندالأجيالالقديمة.

الهدفمندراستناهو أننقدمأحدثالبياناتالبليوغرافيةالخاصةبسرطانالكليوالوراثيةلتعريفها واستخلاصالنتائجالعملية.

وأيضاًأنشجععلى التعاونالوثيقبينأطباءالمسالكالبولييةوأطباءالوراثيةفيمستشفىالجامعيالحسنالتانييفاس،لتشخيصهذهالأمراضبشكلأفضل،منأجلتوفيرال

رعايةالمثللىلمرضانا.

Bibliographie

- [1] Département de médecine. Unité d'anatomie université de Fribourg.
M.Adé-Damilano : 2005–2006.
- [2] Anatomie du résidanat 3^{eme} edition 2012.
- [3] The netter collection of anatomy 5th edition, 2011–2012.
- [4] these N°77/13 angiomyolipome renal (à propos de 08cas), faculté de
médecine et de pharmacie de fès le 15/05/2013.
- [5] TOUCHARD G. histologie fonctionnelle du rein. Encyclopédie
médioco chirurgicale 1996 ;
- [6] Storkel S, Eble JN, Adlakha K et al. Classification of renal cell carcinoma:
Workgroup No. 1. Union Internationale Contre le Cancer (UICC) and the
American Joint Committee on Cancer (AJCC).Cancer 1997;80:987–9.
- [7] Latif F, Tory K, Gnarr J, Yao M, Duh FM, Orcutt ML, et al. Identification of the
von Hippel Lindau disease tumor suppressor gene. Science
1993;260(5112):1317—20.
- [8] Journal de Radiologie Diagnostique et Interventionnelle (2012) **93**, 243—253
- [9] AKHTAR M., KARDAR H., LINJAWI T., McCLINTOCK J., ALI M.A. Chromophobe cell
carcinoma of the kidney: a clinicopathologic study of 21 cases. Am. J. Surg.
Pathol., 1995, 19, 1245–1256.
- [10] RENSCHAW A.A., HENSKE E.P., LOUGHLIN K.R., SHAPIRO C., WEINBERG
D.S. Aggressive variants of chromophobe renal cell carcinoma. Cancer, 1996,
78, 1756–1761.
- [11] BUGERT P., KOVACS G. Molecular differential diagnosis of renal cell carcinomas
by microsatellite analysis. Am. J. Pathol., 1996, 149, 2081–2088.

- [12] KOVACS A., KOVACS G. Low chromosome number in chromophobe renal cell carcinoma. *Genes Chromosom Cancer*, 1992, 4, 267–268.
- [13] STEINER G., SIDRANSKY D. Molecular differential diagnosis of renal carcinoma. From microscopes to microsatellites. *Am. J. Pathol.*, 1996, 149, 1791–1795.
- [14] Tickoo SK, Reuter VE, Amin MB, Srigley JR, Epstein JI, Min KW, et al. Renal oncocytosis: a morphologic study of fourteen cases *Am J Surg Pathol* 1999;23(9):1094–101.
- [15] Pavlovich CP, Walther MM, Eyler RA, Hewitt SM, Zbar B, Linehan WM, et al. Renal tumors in the Birt–Hogg–Dube syndrome. *Am J Surg Pathol* 2002;26(12):1542–52.
- [16] STEINER G., SIDRANSKY D. Molecular differential diagnosis of renal carcinoma. From microscopes to microsatellites. *Am. J. Pathol.*, 1996, 149, 1791–1795.
- [17] C. PFISTER, D. THOUMAS, I. FAUQUET, Stratégie diagnostique et thérapeutique des angiomyolipomes, *Progrès en Urologie* (2002), 12, 108–113.
- [18] É. Compéra, V. Vasiliu, S. Ferlicot, P. Camparo, M. Sibony, A. Vieillefond, Tumeurs du rein : les nouvelles entités. *Ann Pathol* 2005; 25: 117– 33.
- [19] D. Chatelain, G. De Pinieux, J. Kapfer, M. LE Charpentier, A. Vieillefond, L'angiomyolipome rénal à composante musculaire épithélioïde prédominante. *Ann. Pathol*, 2000, vol 20, n°2: 150–153.
- [20] BOSNIAK MA, Problems in the radiologic diagnosis of renal parenchymal tumors. *Urol Clin North Am* 1993; 20: 217–230.
- [21] E. Compérat, P. Camparo et A. Vieillefond. Classification anatomo pathologique des tumeurs du rein. *J Radiol* 2006; 87:1015–24.
- [22] D. Sethi, C. Ahluvalia, S. Khetarpal, H. Arora. Renal angiomyolipoma: a radiopathological diagnosis. *Clinical cancer investigation journal*, 2012; vol. 1, 100– 102.

- [23] T. Negre, A. Faure, M. Andre, L. Daniel, C. Coulange, E. Lechevallier. Angiomyolipomes rénaux sans composante graisseuse: caractéristiques tomодensitométriques, histologiques et évolutives. EMS. Progrès en urologie (2011) 21, 837–84.
- [24] G. Stoicaa, C. Kheirb, A. Schöeniga, P. Chabrotb, L. Cassagnesb, A. Ravelb, J.-P. Boiteuxa, L. Guya, L. Boyerb. Embolisation préventive et en urgence des angiomyolipomes : notre experience. EMC. Progrès en urologie (2011) 21, 514—520.
- [25] K. Yamakado, MD Naoshi Tanaka, MD Toshio Nakagawa, MD Shigeki Kobayashi, MD Makoto Yanagawa, MD Kan Takeda, MD. Renal Angiomyolipoma: Relationships between Tumor Size, Aneurysm Formation, and Rupture. Radiology 2002; 225:78– 82.
- [26] C Unlu, B Lamme, P Nass, H W Bolhuis. Retroperitoneal haemorrhage caused by arenal angiomyolipome. Emerg Med J 2006; vol. 23:464–465.
- [27] J. Lopatera, L. Danielb, A. Akiki, R. Boissier, É. Lechevalliera, C. Coulangea, Angiomyolipome épithélioïde rénal, Progrès en urologie (2009) 19, 457—461.
- [28] M. Sibonya, A. Vieillefond. Les tumeurs du rein qui ne sont pas des carcinomes à cellules claires. État des lieux en 2008. EMC. Annales de pathologie (2008) 28, 381—401.
- [29] Stephen A. Boorjian, Yuri Sheinin, Paul L. Crispen, Christine M. Lohse, Eugene D.Kwon, and Bradley C. Leibovich. Hormone Receptor Expression in Renal Angiomyolipoma: Clinicopathologic Correlation. The Journal of Urology. 2008 October ; 72(4): 927–932.

- [30] Leroy X, Moukassa D, Gosselin B. Renal epithelioid angiomyolipoma. Aclinicopathological and immunohistochemical study of three cases. *J Urol Pathol* 1999 ; 11 : 59–67.
- [31] J. Raft, J.-M. Lalot, C. Meistelman, D. Longrois. Rôle de la grossesse dans la rupture d'un angiomyolipome rénal. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* 33 (2005) 898–906.
- [32] Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C. TNM classification of malignant tumors. UICC International Union Against Cancer. 7th edn. Wiley–Blackwell 2009:255–7.
- [33] Fuhrman SA, Lasky LC, Limas C. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1982;6:655–63.
- [34] Moch H, Gasser T, Amin MB, Torhorst J, Sauter G, Mihatsch MJ. Prognostic utility of the recently recommended histologic classification and revised TNM staging system of renal cell carcinoma. A swiss experience of 588 tumors. *Cancer* 2000 ; 89 : 604–614
- [35] van Poppel H, Vandendriessche H, Boel K, Mertens V, Goethuys H, Haustermans K et al. Microscopic vascular invasion is the most relevant prognosticator after radical nephrectomy for clinically nonmetastatic renal cell carcinoma. *J Urol* 1997 ; 158 : 45–49
- [36] N. Nese, G. Martignoni, CD. Fletcher et al. Pure epithelioid pcomas (so-called epithelioid angiomyolipoma) of the kidney: a clinicopathologic study of 41 cases: detailed assessment of morphology and risk stratification. *Am J Surg Pathol* 2011; 35: 161– 76.

- [37] article urofrance oncogénétique chapitre I bases génétique de la carcinogenèse
- [38] Latif F, Tory K, Gnarr J, Yao M, Duh FM, Orcutt ML, et al. Identification of the von Hippel Lindau disease tumor suppressor gene. *Science* 1993;260(5112):1317—20.
- [39] Seizinger BR, Rouleau GA, Ozelius LJ, Lane AH, Farmer GE, Lamiell JM, et al. Von Hippel-Lindau disease maps to the region of chromosome 3 associated with renal cell carcinoma. *Nature* 1988;332:268-9.
- [40] Stebbins CE, Kaelin Jr WG, Pavletich NP. Structure of the VHL-ElonginC-ElonginB complex: implications for VHL tumor suppressor function. *Science* 1999;284:455-61.
- [41] friedrich C.A. (1999) Von Hippel Lindau syndrome. *cancer supp.*86 : 2478-2482
- [42] Kaelin Jr WG. The von Hippel-Lindau tumour suppressor protein: O₂ sensing and cancer. *Nature Reviews Cancer* 2008;8:865-73.
- [43] Singla, V. and Reiter, J. F. (2006) The primary cilium as the cell's antenna: signaling at a sensory organelle. *Science*, **313**, 629-633.
- [44] Yoder, B. K. (2007) Role of primary cilia in the pathogenesis of polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*, **18**, 1381-1388.
- [45] Grosfeld, A., Stolze, I. P., Cockman, M. E., Pugh, C. W., Edelmann, M., Kessler, B., Bullock, A. N., Ratcliffe, P. J. and Masson, N. (2007) Interaction of hydroxylated collagen IV with the von hippel-lindau tumor suppressor. *J Biol Chem*, **282**, 13264-13269.
- [46] Hoffman, M. A., Ohh, M., Yang, H., Klco, J. M., Ivan, M. and Kaelin, W. G., Jr. (2001) von Hippel- Lindau protein mutants linked to type 2C VHL disease preserve the ability to downregulate HIF. *Hum Mol Genet*, **10**, 1019-1027.

- [47] Kurban, G., Hudon, V., Duplan, E., Ohh, M. and Pause, A. (2006) Characterization of a von Hippel Lindau pathway involved in extracellular matrix remodeling, cell invasion, and angiogenesis. *Cancer Res*, **66**, 1313–1319.
- [48] Ohh, M., Yauch, R. L., Lonergan, K. M. et al. (1998) The von Hippel–Lindau tumor suppressor protein is required for proper assembly of an extracellular fibronectin matrix. *Mol Cell*, **1**, 959–968.
- [49] Tang, N., Mack, F., Haase, V. H., Simon, M. C. and Johnson, R. S. (2006) pVHL function is essential for endothelial extracellular matrix deposition. *Mol Cell Biol*, **26**, 2519–2530.
- [50] Roe, J. S., Kim, H., Lee, S. M., Kim, S. T., Cho, E. J. and Youn, H. D. (2006) p53 stabilization and transactivation by a von Hippel–Lindau protein. *Mol Cell*, **22**, 395–405.
- [51] Roe, J. S. and Youn, H. D. (2006) The positive regulation of p53 by the tumor suppressor VHL. *Cell Cycle*, **5**, 2054–2056.
- [52] Kaelin WG Jr. Molecular basis of the VHL hereditary cancer syndrome. *Nat Rev Cancer* 2002; **2**: 673–82.
- [53] van Slegtenhorst M, de Hoogt R, Hermans C et al: Identification of the tuberous sclerosis gene TSC1 on chromosome 9q34. *Science* 1997; **277**: 805 – 808.
- [54] The European Chromosome 16 Tuberous Sclerosis Consortium: Identification and characterization of the tuberous sclerosis gene on chromosome 16. *Cell* 1993; **75**: 1305–1315.
- [55] Birchenall–Roberts MC, Fu T, Bang OS, et al. Tuberous sclerosis complex 2 gene product interacts with human SMAD proteins: a molecular link of two tumor suppressor pathways. *J Biol Chem* 2004; **279**: 25605–25613

- [56] Fingar DC, Blenis J. Target of rapamycin (TOR): an integrator of nutrient and growth factor signals and coordinator of cell growth and cell cycle progression. *Oncogene* 2004;23:3151–3171
- [57] Tapon N, Ito N, Dickson BJ, Treisman JE, Hariharan IK. The *Drosophila* tuberous sclerosis complex gene homologs restrict cell growth and cell proliferation. *Cell* 2001;105:345–355
- [58] El-Hashemite N, Zhang H, Henske EP, Kwiatkowski DJ. Mutation in TSC2 and activation of mammalian target of rapamycin signalling pathway in renal angiomyolipoma. *Lancet* 2003;361:1348–1349
- [59] Verhoef S, Bakker L, Tempelaars AM et al: High rate of mosaicism in tuberous sclerosis complex. *Am J Hum Genet* 1999; 64: 1632– 1637.
- [60] Goncharova EA, Goncharov DA, Eszterhas A, et al. Tuberin regulates p70 S6 kinase activation and ribosomal protein S6 phosphorylation: a role for the TSC2 tumor suppressor gene in pulmonary lymphangioleiomyomatosis (LAM). *J Biol Chem* 2002;277:30958–30967
- [61] Inoki K, Li Y, Xu T, Guan KL. Rheb GTPase is a direct target of TSC2 GAP activity and regulates mTOR signaling. *Genes Dev* 2003;17:1829–1834
- [62] Sancak O, Nellist M, Goedbloed M, et al. Mutational analysis of the TSC1 and TSC2 genes in a diagnostic setting: genotype–phenotype correlations and comparison of diagnostic DNA techniques in tuberous sclerosis complex. *Eur J Hum Genet* 2005;13:731–741.
- [63] Jones AC, Shyamsundar MM, Thomas MW, et al. Comprehensive mutation analysis of TSC1 and TSC2 and phenotypic correlations in 150 families with tuberous sclerosis. *Am J Hum Genet* 1999;64:1305–1315.

- [64] Jansen FE, Braun KP, van Nieuwenhuizen O, et al: Diffusion-weighted magnetic resonance imaging and identification of the epileptogenic tuber in patients with tuberous sclerosis. *Arch Neurol* 60:1580–1584, 2003
- [65] Yuen, J. S., Cockman, M. E., Sullivan, M., Protheroe, A., Turner, G. D., Roberts, I. S., Pugh, C. W., Werner, H. and Macaulay, V. M. (2007) The VHL tumor suppressor inhibits expression of the IGF1R and its loss induces IGF1R upregulation in human clear cell renal carcinoma. *Oncogene*, **26**, 6499–6508.
- [66] Knauth, K., Cartwright, E., Freund, S., Bycroft, M. and Buchberger, A. (2009) VHL mutations linked to type 2C von Hippel–Lindau disease cause extensive structural perturbations in pVHL. *J Biol Chem*, **284**, 10514–10522.
- [67] Schmidt L, Warren MB, Nickerson ML, Weirich G, Matrosova V, Toro JR et al. Birt–Hogg–Dubé syndrome, a genodermatosis associated with spontaneous pneumothorax and kidney neoplasia, maps to chromosome 17p11.2. *Am J Hum Genet* 2001;69:876–82.
- [68] Khoo SK, Bradley M, Wong FK, et al. Birt–Hogg–Dube syndrome: mapping of a novel hereditary neoplasia gene to chromosome 17p12–q11.2. *Oncogene* 2001;20:5239–42.
- [69] Nickerson ML, Warren MB, Toro JR, Matrosova V, Glenn G, Turner M, et al. Mutations in a novel gene lead to kidney tumors, lung wall defects, and benign tumors of the hair follicle in patients with Birt–Hogg–Dubé syndrome. *Cancer Cell*. 2002;2:157–64.
- [70] Hudon, V., Sabourin, S., Dydensborg, A. B., Kottis, V., Ghazi, A., Paquet, M., Crosby, K., Pomerleau, V., Uetani, N., Pause, A. **Renal tumour suppressor function of the Birt–Hogg–Dube syndrome gene product folliculin.** *J. Med. Genet.* 47: 182–189, 2010.

- [71] Baba M, Hong SB, Sharma N, Warren MB, Nickerson ML, Iwamatsu A, et al. Folliculin encoded by the BMD gene interacts with a binding protein, Fnip1, and AMPk, and is involved in AMPk and mTor signaling. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006;103:15552—7.
- [72] Kunogi M, Kurihara M, Ikegami T, Kobayashi T, Shindo N, Jumasaka T, et al. Clinical and genetic spectrum of Birt—Hogg—Dubé syndrome patients in whom pneumothorax and/or multiple lung cysts are the presenting feature. *J Med Genet*. 2010;47:281—7.
- [73] Vocke C, Yang Y, Pavlovich CP, Schmidt LS, Nickerson ML, Torres– Cabala CA, et al. High frequency of somatic frameshift BHD gene mutations in Birt–Hogg–Dubé–associated renal tumors. *J Natl Cancer Inst* 2005;25:5933—41.
- [74] Lim DH, Rehal PK, Nahorski MS, Macdonald F, Claessens T, Van Geel M, et al. A new locus–specific database (LSDB) for mutations in the folliculin (FLCN) gene. *Hum Mutat*. 2010;31:E1043—51.
- [75] Wei MH, Blake PW, Shevchenko J, Toro JR. The folliculin mutation database: an online database of mutations associated with Birt—Hogg—Dubé syndrome. *Hum Mutat*. 2009;20: E880—90.
- [76] Steensel M, Verstraeten V, Frank J, Kelleners–Smeets N, Poblete– Gutiérrez P, Marcus–Soekarman D, et al. Novel mutations in the BHD gene and absence of loss of heterozygosity in fibrofolliculomas of Birt—Hogg—Dubé patients. *J Invest Dermatol*. 2007;127:588—93.
- [77] Toro JR, Pautler S, Stewart L, Glenn G, Weinreich M, Toure O, et al. Lung cysts, spontaneous pneumothorax, and genetic associations in 89 families with Birt—Hogg—Dubé syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175:1044—53.

- [78] Toro JR, Wei MH, Glenn GM, Weinreich M, Toure O, Vocke C, et al. BHD mutations, clinical and molecular genetic investigations of Birt-Hogg-Dubé syndrome: a new series of 50 families and a review of published reports. *J Med Genet*. 2008;45:321–31.
- [79] TOMLINSON IP, ALAM NA, ROWAN AJ et al. Multiple Leiomyoma Consortium. Germline mutations in FH predispose to dominantly inherited uterine fibroids, skin leiomyomata and papillary renal cell cancer. *Nat Genet*, 2002 ;30 : 406–410.
- [80] Kiuru M, Launonen V, Hietala M, et al. Familial cutaneous leiomyomatosis is a two-hit condition associated with renal cell cancer of characteristic histopathology. *Am J Pathol* 2001; 159:825–829.
- [81] Wei MH, Toure O, Glenn GM, et al. Novel mutations in FH and expansion of the spectrum of phenotypes expressed in families with hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer. *J Med Genet* 2006;43:18–27.
- [82] ALAM NA, ROWAN AJ, WORTHAM NC et al. Genetic and functional analyses of FH mutations in multiple cutaneous and uterine leiomyomatosis, hereditary leiomyomatosis and renal cancer, and fumarate hydratase deficiency. *Hum Mol Genet*, 2003 ; 12 : 1241–1252.
- [83] GARDIE B, LEFÈVRE S, LADROUE C et al. Premières mutations germinales du gène FH dans les familles françaises atteintes par la léiomyomatose cutané-utérine avec cancer papillaire du rein. Assises Nationales de Génétique, Montpellier, 26–28 janvier 2006. *Médecine-Sciences*, 2006 ; 22 : 178–179.
- [84] ISAACS JS, JUNG YJ, MOLE DR et al. HIF overexpression correlates with biallelic loss of fumarate hydratase in renal cancer : novel role of fumarate in regulation of HIF stability. *Cancer Cell*, 2005 ;8 : 143–153.

- [85] KIURU M, LAUNONEN V, HIETALA M et al. Few FH mutations in sporadic counterparts of tumor types observed in hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer families. *Cancer Res*, 2002 ; **62** : 4554–4557.
- [86] Schmidt L, Duh FM, Chen F, et al. Germline and somatic mutations in the tyrosine kinase domain of the MET protooncogene in papillary renal carcinomas. *Nat Genet* 1997; 16:68–73.
- [87] Schmidt L, Junker K, Nakaigawa N. et al. (1999) Novel mutations of the MET proto-oncogene in papillary renal carcinomas. *Oncogene* 18: 2343–2350
- [88] Nickerson M.L, Weirich G, Zbar B, Schmidt L.S (2000) signature based analysis of MET proto-oncogene mutations using DHPLC. *Hum.Mutation* 16: 68–76
- [89] Olivero M, Vanlente G, Bardelli A et al; (1999) Novel mutation in the ATP-binding site of the MET oncogene tyrosine kinase in a HPRCC family. *Int.J.Cancer* 82: 640–643
- [90] Jeffers M, Fiscella M, Webb C.P et al. (1998) The mutationally activated Met receptor mediates motility and metastasis *Proc.Natl.Acad.Sci.USA* 95 : 14417–14422
- [91] Fischer J, Palmedo G, Von Knobloch R. et al. (1998) Duplication and overexpression of the mutant allele of the Met proto-oncogene in multiple hereditary papillary renal cell tumours. *Oncogene* 17: 733–739
- [92] Zhuang Z, Park W-S, Pack S et al.(1998) trisomy 7-harboring non-random duplication of the mutant MET allele in hereditary papillary renal carcinomas. *Nature Genet.* 20: 66–69
- [93] COHEN AJ, LI FP, BERG S et al. Hereditary renal-cell carcinoma associated with a chromosomal translocation. *N Engl J Med*, 1979 ;**301** : 592–595.
- [94] BONNE AC, BODMER D, SCHOENMAKERS EF et al. Chromosome 3 translocations and familial renal cell cancer. *Curr Mol Med*, 2004 ;**4** : 849–854.

- [95] BODMER D, VAN DEN HURK W, VAN GRONINGEN JJ et al. Understanding familial and non-familial renal cell cancer. *Hum Mol Genet*, 2002. ; 11 2489–2498
- [96] Van den Berg A, Buys C.H.C.M (1997) Involvement of multiple loci on chromosome 3 in renal cell cancer development. *Genes. Chrom.Canc.* 19: 59–76
- [97] neumann H.P.H.,bender B.U.,berger D.P. et al. (1998) prevalence, morphology and biology of renal cell carcinoma in Von Hippel Lindau disease compared to sporadic renal cell carcinoma.*j.urol.*160: 1248–1254
- [98] richard S., olschwang S., Chauveau D., Resche F. (1995) la maladie de Von Hippel Lindau. *Medecine/sciences.* 11 : 43–51
- [99] Richard S., Giraud S., Hammel P. et al. (1998) une maladie génétique à impact tissulaire multiple : la maladie de Von Hippel lindau. *La presse méd.*27 : 1112–1120
- [100] Zbar B. (2000) Inherited epithelial tumors of the Kidney: old and new disease. *Cancer boil.* 10: 313–318
- [101] Kaelin WG Jr. Molecular basis of the VHL hereditary cancer syndrome. *Nat Rev Cancer* 2002; 2: 673–82.
- [102] Zbar B, Kishida T, Chen F, et al. Germline mutations in the Von Hippel–Lindau disease (VHL) gene in families from North America, Europe, and Japan.*Hum Mutat* 1996; 8: 348–57.
- [103] Hes F, Zewald R, Peeters T, et al. Genotype–phenotype correlations in families with deletions in the von Hippel–Lindau (VHL) gene. *Hum Genet* 2000; 106: 425–31.
- [104] Molinié V., cochand–priollet B., Staroz F. et al. (1998) classification des tumeurs primitives du rein de l'adulte. *Ann.Pathol.* 18 : 29–47

- [105] Motzer R.J., Bander N.H., Nanus D.M. (1996) Renal-cell carcinoma. *N.Engl.J.Med.* 335 : 865–875
- [106] Shah D.R., Hoeksema J., Korbet S.M. (2000) Von Hippel–Lindau disease with multiple malignant renal tumors: the importance of genetic testing. *Clin.Nephrol.*53: 216–221
- [107] Vogelzang N.J., Stadler W.M. (1998) Kidney cancer. *Lancet* 352: 1691–1696
- [108] choyke P.J., Glenn G.M., Walther M.M., et al. (1995) Von Hippel Lindau disease: genetic, clinical and imaging features. *Radiology* 194: 629–642
- [109] Russell R Lonser, Gladys M Glenn, McClellan Walther, Emily Y Chew, Steven K Libutti, W Marston Linehan, Edward H Oldfield (2003) von Hippel–Lindau disease. *THE LANCET* • Vol 361
- [110] RICHARD S, DAVID Ph, MARSOT–DUPUCH K *et al.* Central nervous system hemangioblastomas, endolymphatic sac tumors and von Hippel–Lindau disease. *Neurosurg Rev* 2000; 23: 1–22.
- [111] WANEBO JE, LONSER RR, GLENN GM, OLDFIELD EH. The natural history of hemangioblastomas of the central nervous system in patients with von Hippel–Lindau disease. *J Neurosurg* 2003; 98: 82–94.
- [112] PletcherBA, TorielloHV, Noblin SJ et al. Indications for genetic referral: a guide for healthcare providers. *Genet Med*, 9 (2007): 385–389.
- [113] Lopez–Beltran A, Scarpelli M, Kirkali Z. 2004 WHO classification of the renal tumors of the adults. *Eur Urol* 2006;49: 798–805.
- [114] Dollfus H, Massin P, Taupin P, et al. Retinal hemangioblastoma in von Hippel–Lindau disease: a clinical and molecular study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002; 43: 3067–74

- [115] Webster AR, Maher ER, Moore AT. Clinical characteristics of ocular angiomas in von Hippel–Lindau disease and correlation with germline mutation. *Arch Ophthalmol* 1999; **117**: 371–78.
- [116] Melmon KL, Rosen SW. Lindau's disease. *Am J Med* 1964; **36**: 595–617.
- [117] Manski TJ, Heffner DK, Glenn GM, et al. Endolymphatic sac tumours: a source of morbid hearing loss in von Hippel–Lindau disease. *JAMA* 1997; **277**: 1461–66.
- [118] Napolioni V, Curatolo P. Genetics and molecular biology of tuberous sclerosis complex. *Curr Genomics* 2008;9: 475—87.
- [119] O'Callaghan FJ, Shiell AW, Osborne JP, Martyn CN. Prevalence of tuberous sclerosis estimated by capture–recapture analysis. *Lancet* 1998;351:1490.
- [120] Bourneville DM. Sclérose tubéreuse des circonvolutions cérébrales : idiotie et épilepsie hémiplégique. *Arch Neurol* 1880;1:81—91.
- [121] Gomez MR. History of tuberous sclerosis complex. In: Gomez MR, Sampson JR, Whittemore VH, editors. *Tuberous sclerosis complex*. 3rd ed., New York: Oxford University Press; 1999 .p. 3—9.
- [122] Crino PB, Nathanson KL, Henske EP. The tuberous sclerosis complex. *N Engl J Med* 2006;355:1345—56.
- [123] Roberds SL: TSC Clinical Consensus Conference Leads to New Diagnosis, Surveillance and Management Recommendations. In: *Perspective*. vol. 129: Tuberous Sclerosis Alliance; 2013: 6–8
- [124] Ewalt DH, Sheffield E, Sparagana SP, Delgado MR, Roach ES. Renal lesion growth in children with tuberous sclerosis complex. *J Urol* 1998;160:141—5.
- [125] Rakowski SK, Winterkorn EB, Paul E, Steele DJ, Halpern EF, Thiele EA. Renal manifestations of tuberous sclerosis complex : incidence, prognosis, and predictive factors. *Kidney Int* 2006;70:1777—82.

- [126] Casper KA, Donnelly LF, Chen B, Bissler JJ. Tuberous sclerosis complex: renal imaging findings. *Radiology* 2002;225:451—6.
- [127] Castagnetti M, Vezzu B, Laverda A, Zampieri S, Rigamonti W. Urological counseling and follow-up in pediatric tuberous sclerosis complex. *J Urol* 2007;178:2155—9.
- [128] Montete P. L'angiomyolipome du rein. *J Chir (Paris)* 1986;123:523–34.
- [129] Guiter J, Iborra F, Vavdin F, Robert M, Averous A, Grasset D, et al. Signification de l'extension ganglionnaire dans l'angiomyolipome du rein. *J Urol* 1988;9:365–6.
- [130] Felfel M. Apport de l'imagerie dans la sclérose tubéreuse de Bourneville. Thèse Med. Tunis: 328/01.
- [131] Glazier DB, Fleisher MH, Kummings KB, Barone JG. Cystic renal disease and tuberous sclerosis in infants. *Urology* 1996;48:613–5.
- [132] Steiner M, Goldman S, Fishman E, Marshall F. The natural history of renal angiomyolipoma. *J Urol* 1993;150:1782–6.
- [133] Stillwell TJ, Gomez MR, Kelalis PP. Renal lesions in tuberous sclerosis. *J Urol* 1987;138:477–81.
- [134] Stapleton FB, Johnson D, Kaplan GW, Griswold W. The cystic renal lesion in tuberous sclerosis. *J Pediatr* 1980;97:574–9.
- [135] Osterling JE, Fishman EK, Goldman SM, Marshall FF. The management of renal angiomyolipoma. *J Urol* 1986;135:1121–4.
- [136] Dickinson M, Ruckle H, Beagler M, Hadley HR. Renal angiomyolipoma: optimal treatment based on size and symptoms. *Clin Nephrol* 1998;49: 281–6.
- [137] Paivansalo M, Lahde S, Hyvarinen S, Kallioinen M, Jalovaara P. Renal angiomyolipoma. Ultrasonographic, CT, angiographic, and histologic correlation. *Acta Radiol* 1991;32:239—43.

- [138] Siegel CL, Middleton WD, Teefey SA, McClennan BL. Angiomyolipoma and renal cell carcinoma: US differentiation. *Radiology* 1996;198:789—93.
- [139] Helenon O, Merran S, Paraf F, Melki P, Correas JM, Chretien Y, et al. Unusual fat-containing tumors of the kidney: a diagnostic dilemma. *Radiographics* 1997;17:129—44.
- [140] Schuster TG, Ferguson MR, Baker DE, Schaldenbrand JD, Solomon MH. Papillary renal cell carcinoma containing fat without calcification mimicking angiomyolipoma on CT. *AJR Am J Roentgenol* 2004;183:1402—4.
- [141] Bosniak MA. Angiomyolipoma (hamartoma) of the kidney: a preoperative diagnosis is possible in virtually every case. *Urol Radiol* 1981;3:135—42.
- [142] Sherman JL, Hartman DS, Friedman AC, Madewell JE, Davis CJ, Goldman SM. Angiomyolipoma: computed tomographic–pathologic correlation of 17 cases. *AJR Am J Roentgenol* 1981;137:1221—6.
- [143] Bosniak MA, Megibow AJ, Hulnick DH, Horii S, Raghavendra BN. CT diagnosis of renal angiomyolipoma: the importance of detecting small amounts of fat. *AJR Am J Roentgenol* 1988;151:497—501.
- [144] Simpfendorfer C, Herts BR, Motta–Ramirez GA, Lockwood DS, Zhou M, Leiber M, et al. Angiomyolipoma with minimal fat on MDCT: can counts of negative–attenuation pixels aid diagnosis? *AJR Am J Roentgenol* 2009;192:438—43.
- [145] Patel U, Simpson E, Kingswood JC, Saggarr–Malik AK. Tuberosc sclerosis complex: analysis of growth rates aids differentiation of renal cell carcinoma from atypical or minimal fat-containing angiomyolipoma. *Clin Radiol* 2005;60:665—73 [discussion p. 663—4].
- [146] Jinzaki M, Tanimoto A, Narimatsu Y, Ohkuma K, Kurata T, Shinmoto H, et al. Angiomyolipoma: imaging findings in lesions with minimal fat. *Radiology* 1997;205:497—502.

- [147] Trigaux JP, Pauls C, Van Beers B. Atypical renal hamartomas: ultrasonography, computed tomography, and angiographic findings. *J Clin Ultrasound* 1993;21:41—4.
- [148] Kim JK, Park SY, Shon JH, Cho KS. Angiomyolipoma with minimal fat: differentiation from renal cell carcinoma at biphasic helical CT. *Radiology* 2004;230:677—84.
- [149] Ewalt DH, Sheffield E, Sparagana SP, Delgado MR, Roach ES. Renal lesion growth in children with tuberous sclerosis complex. *J Urol* 1998;160:141—5.
- [150] Rakowski SK, Winterkorn EB, Paul E, Steele DJ, Halpern EF, Thiele EA. Renal manifestations of tuberous sclerosis complex : incidence, prognosis, and predictive factors. *Kidney Int* 2006;70:1777—82.
- [151] Nelson CP, Sanda MG. Contemporary diagnosis and management of renal angiomyolipoma. *J Urol* 2002;168:1315—25.
- [152] Casper KA, Donnelly LF, Chen B, Bissler JJ. Tuberous sclerosis complex: renal imaging findings. *Radiology* 2002;225:451—6.
- [153] Yanai H, Sasagawa I, Kubota Y, Ishigooka M, Hashimoto T, Kaneko H, et al. Spontaneous hemorrhage during pregnancy secondary to renal angiomyolipoma. *Urol Int* 1996;56: 188—91.
- [154] Lemaitre L, Robert Y, Dubrulle F, Claudon M, Duhamel A, Danjou P, et al. Renal angiomyolipoma: growth followed up with CT and/or US. *Radiology* 1995;197:598—602.
- [155] Bennington LJ, Beckwith JB: Tumors of the kidney, renal pelvis, and ureter. Washington, Armed Forces Institute of Pathology, 1975
- [156] Mostofi FK, Sesterhenn IA, Sobin LH: Histological typing of kidney tumours. World Health Organization Geneva, 1981

- [157] Bonzanini M, Pea M, Martignoni Gmboni G, et al: Preoperative diagnosis of renal angiomyolipoma: Fine needle aspiration cytology and immunocytochemical characterization. *Pathology* 26:170–175, 1994
- [158] Abdelhak Khallouk, MD, Younes Ahallal, MD, Mbarek Doublali, MD, Mohamed Fadl Tazi, MD, Soufiane Mellas, MD, Mohamed Jamal el Fassi, MD, Moulay Hassan Farih, MD Concurrent Bilateral Renal Angiomyolipoma and Renal Cell Carcinoma in a Patient With Tuberous Sclerosis Complex. *Rev Urol.* 2009;11(4):216–218
- [159] E.S. Cibas, G.A. Goss, M.H. Kulke, G.D. Demetri, C.D. Fletcher, Malignant epithelioid angiomyolipoma ('sarcoma ex angiomyolipoma') of the kidney: a case report and review of the literature, *Am. J. Surg. Pathol.* 25 (2001) 121–126.
- [160] T. Al-Saleem, L.L. Wessner, B.W. Scheithauer, K. Patterson, E.S. Roach, S.J. Dreyer, K. Fujikawa, J. Bjornsson, J. Bernstein, E.P. Henske, Malignant tumors of the kidney brain, and soft tissues in children and young adults with the tuberous sclerosis complex, *Cancer* 83 (1998) 2208–2216.
- [161] E.C. Belanger, P.K. Dhamanaskar, K.T. Mai, Epithelioid angiomyolipoma of the kidney mimicking renal sarcoma, *Histopathology* 47 (2005) 433–435.
- [162] A.P. Christiano, X. Yang, G.S. Gerber, Malignant transformation of renal angiomyolipoma, *J. Urol.* 161 (1999) 1900–1901.
- [163] J.A. Ferry, R.A. Malt, R.H. Young, Renal angiomyolipoma with sarcomatous transformation and pulmonary metastases, *Am. J. Surg. Pathol.* 15 (1991) 1083–1088.
- [164] K.H. Huang, C.Y. Huang, S.D. Chung, Y.S. Pu, C.T. Shun, J. Chen, Malignant epithelioid angiomyolipoma of the kidney, *J. Formos. Med. Assoc.* 106 (2007) S51–S54.

- [165] H. L'Hostis, C. Deminiere, J.M. Ferriere, J.M. Coindre, Renal angiomyolipoma: a clinicopathologic immunohistochemical, and follow-up study of 46 cases, *Am. J. Surg. Pathol.* 23 (1999) 1011–1020.
- [166] W.C. Lin, J.H. Wang, C.J. Wei, C.C. Pan, C.Y. Chang, Malignant renal epithelioid angiomyolipoma with aggressive behavior and distant metastasis, *J. Chin. Med. Assoc.* 66 (2003) 303–306.
- [167] G. Martignoni, M. Pea, G. Rigaud, E. Manfrin, C. Colato, G. Zamboni, A. Scarpa, R. Tardanico, M. Roncalli, F. Bonetti, Renal angiomyolipoma with epithelioid sarcomatous transformation and metastases: demonstration of the same genetic defects in the primary and metastatic lesions, *Am. J. Surg. Pathol.* 24 (2000) 889–894.
- [168] A. Ong, P. Pinto, F. Kim, L. Kavoussi, Recurrent renal epithelioid angiomyolipoma, *Urology* 61 (2003) 1035iii–1035v.
- [169] R. Radin, Y. Ma, Malignant epithelioid renal angiomyolipoma in a patient with tuberous sclerosis, *J. Comput. Assist. Tomogr.* 25 (2001) 873–875.
- [170] N. Takahashi, R. Kitahara, Y. Hishimoto, A. Ohguro, Y. Hashimoto, T. Suzuki, Malignant transformation of renal angiomyolipoma, *Int. J. Urol.* 10 (2003) 271–273.
- [171] T. Yamamoto, K. Ito, K. Suzuki, H. Yamanaka, K. Ebihara, A. Sasaki, Rapidly progressive malignant epithelioid angiomyolipoma of the kidney, *J. Urol.* 168 (2002) 190–191.
- [172] S.K. Yip, C.S. Sim, B.S. Tan, Liver metastasis and local recurrence after radical nephrectomy for an atypical angiomyolipoma, *J. Urol.* 165 (2001) 898–899.

- [173] Pea M, Bonetti F, Martignoni G, Henske EP, Manfrin E, Colato C, et al. Apparent renal cell carcinomas in tuberous sclerosis are heterogeneous: the identification of malignant epithelioid angiomyolipoma. *Am J Surg Pathol* 1998;22(2):180—187.
- [174] H.K. Park, S. Zhang, M.K. Wong, H.L. Kim, Clinical presentation of epithelioid angiomyolipoma, *Int. J. Urol.* 14 (2007) 21–25.
- [175] Weinblatt, M. E., Kahn, E. and Kochen, J.: Renal cell carcinoma in patients with tuberous sclerosis. *Pediatrics*, **80**: 898, 1987
- [176] Stillwell, T. J., Gomez, M. R. and Kelalis, P. P.: Renal lesions in tuberous sclerosis. *J Urol*, **138**: 477, 1987
- [177] Tello, R., Blickman, J. G., Buonomo, C. and Herrin, J.: Meta analysis of the relationship between tuberous sclerosis complex and renal cell carcinoma. *Eur J Radiol*, **27**: 131, 1998
- [178] Truong LD, Choi YJ, Shen SS. Renal neoplasms associated with cystic renal diseases: pathogenetic and molecular links. *Adv Anat Pathol* 2003; 10:135–59.
- [179] Washecka R, Hanna M. Malignant renal tumors in tuberous sclerosis. *Urology* 1991;37:340–3.
- [180] Robertson FM, Cendron M, Klauber GT, Harris BH. Renal cell carcinoma in association with tuberous sclerosis in children. *J Pediatr Surg* 1996;31: 729–30.
- [181] Clarke A, Hancock E, Kingswood C, Osborne JP. End-stage renal failure in adults with tuberous sclerosis complex. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14:988–91.
- [182] Sampson JR. The kidney in tuberous sclerosis: manifestations and molecular genetic mechanisms. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11:34–7.

- [183] Sampson JR, Maheshwar MM, Aspinwall R et al: Renal cystic disease in tuberous sclerosis: role of the polycystic kidney disease 1 gene. *Am J Hum Genet* 1997;61:(4):843–851.
- [184] Diskin CJ, Stokes TJ, Dansby LM, Carter TB, Radeliff L, Monteil D. Diagnosis of tuberous sclerosis in a patient who presented with polycystic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:547–8.
- [185] Torres VE, King BF, Holley KE, Blute ML, Gomez MR. In: *Atteinte rénale au cours de la sclérose tubéreuse systémique. Actualités néphrologiques de l'Hôpital Necker*. Flammarion Médecine–Sciences; 1993. p. 41– 64.
- [186] Yates JR, Maclean C, Higgins JN et al: The Tuberous Sclerosis 2000 Study: presentation, initial assessments and implications for diagnosis and management. *Arch Dis Child* 2011;96:(11):1020–1025.
- [187] Rowley SA, O'Callaghan FJ, Osborne JP. Ophthalmic manifestations of tuberous sclerosis: a population based study. *Br J J Ophthalmol* 2001;85:420—3.
- [188] Birt AR, Hogg GR, Dubé WJ. Hereditary multiple fibrofolliculomas with trichodiscomas and acrochordons. *Arch Dermatol* 1977;113:1674–7.
- [189] Toro J.R., Glenn G., Duray P. et al. (1999) Birt–Hogg–Dubé syndrome, a novel marker of kidney neoplasia. *Arch. Dermatol.* 135: 1195–1202
- [190] Schmidt L, Warren MB, Nickerson ML, Weirich G, Matrosova V, Toro JR et al. Birt–Hogg– Dubé syndrome, a genodermatosis associated with spontaneous pneumothorax and kidney neoplasia, maps to chromosome 17p11.2. *Am J Hum Genet* 2001;69:876–82.
- [191] Khoo SK, Giraud S, Kahnoski K, Chen J, Motoma O, Nickolov R et al. Clinical and genetic studies of Birt–Hogg–Dube syndrome. *J Med Genet* 2002;39:906–12.

- [192] Vincent A, Farley M, Chan E, James W. Birt---Hogg---Dubé syndrome: a review of the literature and the differential diagnosis of firm facial papules. *J Am Acad Dermatol*. 2003;49: 698---705.
- [193] Kunogi M, Kurihara M, Ikegami T, Kobayashi T, Shindo N, Jumasaka T, et al. Clinical and genetic spectrum of Birt---Hogg---Dubé syndrome patients in whom pneumothorax and/or multiple lung cysts are the presenting feature. *J Med Genet*. 2010;47:281---7.
- [194] Toro JR, Pautler S, Stewart L, Glenn G, Weinreich M, Toure O, et al. Lung cysts, spontaneous pneumothorax, and genetic associations in 89 families with Birt---Hogg---Dubé syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175:1044---53.
- [195] Kluger N, Giraud S, Coupier I, Avril M, Dereure O, Guillot B, et al. Birt---Hogg---Dubé syndrome: clinical and genetic studies of 10 French families. *Br J Dermatol*. 2010;162:527---37.
- [196] Toro JR, Wei MH, Glenn GM, Weinreich M, Toure O, Vocke C, et al. BHD mutations, clinical and molecular genetic investigations of Birt---Hogg---Dubé syndrome: a new series of 50 families and a review of published reports. *J Med Genet*. 2008;45:321---31.
- [197] Nickerson ML, Warren MB, Toro JR, Matrosova V, Glenn G, Turner M, et al. Mutations in a novel gene lead to kidney tumors, lung wall defects, and benign tumors of the hair follicle in patients with Birt---Hogg---Dubé syndrome. *Cancer Cell*. 2002;2:157---64.
- [198] Hartman TR, Nicolas E, Klein-Szanto A, Al-Saleem T, Cash TP, Simon MC, et al. The role of the Birt---Hogg---Dubé protein in mTOR activation and renal tumorigenesis. *Oncogene*. 2009;28:1594---604.

- [199] Zbar B, Alvord G, Glenn G, Turner M, Pavlovich C, Schmidt L, et al. Risk of renal and colonic neoplasms and spontaneous pneumothorax in the Birt-Hogg-Dubé syndrome. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2002;11:393-400.
- [200] Adley BP, Smith ND, Nayar R, Yang XJ. Birt-Hogg-Dubé syndrome: clinicopathologic findings and genetic alterations. *Arch Pathol Lab Med* 2006;130: 1865-70.
- [201] Pavlovich CP, Walther MM, Eyler RA et al. Renal tumors in the Birt-Hogg-Dubé syndrome. *Am J Surg Pathol* 2002;26: 1542-52.
- [202] Kluijdt I, de Jong D, Teertstra HJ, et al. Early onset of renal cancer in a family with Birt-Hogg-Dubé syndrome. *Clin Genet* 2009; 75: 537-43.
- [203] Schmidt LS, Nickerson ML, Warren MB, et al. Germline *BHD*-mutation spectrum and phenotype analysis of a large cohort of families with Birt-Hogg-Dubé syndrome. *Am J Hum Genet* 2005; 76: 1023-33.
- [204] Leter EM, Koopmans AK, Gille JJP, et al. Birt-Hogg-Dubé syndrome: clinical and genetic studies of 20 families. *J Invest Dermatol* 2008; 128: 45-49.
- [205] Hornstein OP, Knickenberg M. Perifollicular fibromatosis cutis with polyps of the colon—a cutaneo-intestinal syndrome sui generis. *Arch Dermatol Res* 1975; 253: 161-75.
- [206] Chung JY, Ramos-Caro FA, Beers B, Ford MJ, Flowers F. Multiple lipomas, angioliipomas, and parathyroid adenomas in a patient with Birt-Hogg-Dubé syndrome. *Int J Dermatol* 1996; 35: 365-67.
- [207] Liu V, Kwan T, Page EH. Parotid oncocytoma in the Birt-Hogg-Dubé syndrome. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43: 1120-22.

- [208] Lindor NM, Hand J, Burch PA, Gibson LE. Birt-Hogg-Dube syndrome: an autosomal dominant disorder with predisposition to cancers of the kidney, fibrofolliculomas, and focal cutaneous mucinosis. *Int J Dermatol* 2001; **40**: 653-56.
- [209] Drummond C, Grigoris I, Dutta B. Birt-Hogg-Dube syndrome and multinodular goitre. *Austr J Dermatol* 2002; **43**: 301-04.
- [210] Vincent A, Farley M, Chan E, James WD. Birt-Hogg-Dube syndrome: two patients with neural tissue tumors. *J Am Acad Dermatol* 2003; **49**: 717-19.
- [211] Welsch MJ, Krunic A, Medenica MM. Birt-Hogg-Dube syndrome. *Int J Dermatol* 2005; **44**: 668-73.
- [212] Palmirotta R, Donati P, Savonarola A, Cota C, Ferroni P, Guadagni F. Birt-Hogg-Dube (BHD) syndrome: report of two novel germline mutations in the folliculin (*FLCN*) gene. *Eur J Dermatol* 2008; **18**: 382-86.
- [213] Godbolt AM, Robertson IM, Weedon D. Birt-Hogg-Dube syndrome. *Australas J Dermatol* 2003; **44**: 52-56.
- [214] Lamberti C, Schweiger N, Hartschuh W, et al. Birt-Hogg-Dube syndrome: germline mutation in the (C)8 mononucleotide tract of the *BHD* gene in a German patient. *Acta Derm Venereol* 2005; **85**: 172-73.
- [215] Imada K, Dainichi T, Yokomizo A, et al. Birt-Hogg-Dube syndrome with clear-cell and oncocytic renal tumour and trichoblastoma associated with a novel *FLCN* mutation. *Br J Dermatol* 2009; **160**: 1335-62.
- [216] Roth JS, Rabinowitz AD, Benson M, Grossman ME. Bilateral renal cell carcinoma in the Birt-Hogg-Dube syndrome. *J Am Acad Dermatol* 1993; **29**: 1055-56.
- [217] van Slegtenhorst M, Khabibullin D, Hartman TR, Nicolas E, Kruger WD, Henske EP. The Birt-Hogg-Dube and tuberous sclerosis complex homologs have

opposing roles in amino acid homeostasis in *Schizosaccharomyces pombe*. *J Biol Chem* 2007; **282**: 24583–90.

- [218] Vikhlyaeva EM, Khodzhaeva ZS, Fantschenko ND. Familial predisposition to uterine leiomyomas. *Int J Gynaecol Obstet* 1995; 51:127–131.
- [219] Kiuru M, Launonen V, Hietala M, et al. Familial cutaneous leiomyomatosis is a two-hit condition associated with renal cell cancer of characteristic histopathology. *Am J Pathol* 2001; 159:825–829.
- [220] TOMLINSON IP, ALAM NA, ROWAN AJ et al. Multiple Leiomyoma Consortium. Germline mutations in FH predispose to dominantly inherited uterine fibroids, skin leiomyomata and papillary renal cell cancer. *Nat Genet*, 2002 ;**30** : 406–410.
- [221] Launonen V, Vierimaa O, Kiuru M, et al. Inherited susceptibility to uterine leiomyomas and renal cell cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:3387–92.
- [222] Koski TA, Lehtonen HJ, Jee KJ, et al. Array comparative genomic hybridization identifies a distinct DNA copy number profile in renal cell cancer associated with hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer. *Genes Chromosomes Cancer* 2009;48:544–51.
- [223] Toro JR, Nickerson ML, Wei MH, et al. Mutations in the fumarate hydratase gene cause hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer in families in North America. *Am J Hum Genet* 2003;73: 95–106.
- [224] Merino MJ, Torres–Cabala C, Pinto P, Linehan WM. The morphologic spectrum of kidney tumors in hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma (HLRCC) syndrome. *Am J Surg Pathol* 2007;31: 1578–85.

- [225] Robert L. Grubb, III, Michael E. Franks, Jorge Toro, Lindsay Middleton, Lynda Choyke, Sarah Fowler, Carlos Torres–Cabala, Gladys M. Glenn, Peter Choyke, Maria J. Merino, Berton Zbar, Peter A. Pinto, Ramaprasad Srinivasan, Jonathan A. Coleman and W. Marston Linehan. Hereditary Leiomyomatosis and Renal Cell Cancer: A Syndrome Associated With an Aggressive Form of Inherited Renal Cancer (2007) THE JOURNAL OF UROLOGY: Vol. 177, 2074–2080
- [226] Zbar B, Tory K, Merino M, et al. Hereditary papillary renal cell carcinoma. J Urol 1994; 151:561–566.
- [227] Zbar B, Gleen G, Lubensky I. et al. (1995) Hereditary papillary renal cell carcinoma: clinical studies in 10 families. J. Urol. 153:907–912
- [228] Schmidt L, Duh FM, Chen F, et al. Germline and somatic mutations in the tyrosine kinase domain of the MET protooncogene in papillary renal carcinomas. Nat Genet 1997; 16:68–73.
- [229] Pfaffenroth EC, Linehan WM. Genetic basis for kidney cancer: opportunity for disease–specific approaches to therapy. Expert Opin Biol Ther 2008;8:779–90.
- [230] Coleman JA. Familial and hereditary renal cancer syndromes. Urol Clin North Am 2008;35:563–72, v. Review.
- [231] Rosner I, Bratslavsky G, Pinto PA, Linehan WM. The clinical implications of the genetics of renal cell carcinoma. Urol Oncol 2009;27: 131–136.
- [232] Schmidt LS, Nickerson ML, Angeloni D, et al. Early onset hereditary papillary renal carcinoma: germline missense mutations in the tyrosine kinase domain of the met proto–oncogene. J Urol 2004; 172:1256–61.
- [233] ZAMBRANO N.R., LUBENSKY I.A., MERINO M.J., LINEHAN W.M., WALTHER M.M. : Histopathology and molecular genetics of renal tumors toward unification of a classification system. J. Urol. 1999, 162 : 1246– 1258.

- [234] Cohen D, Zhou M. Molecular genetics of familial renal cell carcinoma syndromes. *Clin Lab Med* 2005;25:259–77.
- [235] Cohen AJ, Li FP, Berg S, et al. Hereditary renal–cell carcinoma associated with a chromosomal translocation. *N Engl J Med* 1979; 301:592–595.
- [236] Woodward ER, Skytte AB, Cruger DG, Maher ER. Population–based survey of cancer risks in chromosome 3 translocation carriers. *Genes Chromosomes Cancer* 2010;49:52–8.
- [237] Kuiper RP, Vreede L, Venkatachalam R, et al. The tumor suppressor gene *fbxw7* is disrupted by a constitutional *t*(3;4)(q21;q31) in a patient with renal cell cancer. *Cancer Genet Cytogenet* 2009;195:105–11.
- [238] GOTTLIEB E, TOMLINSON IPM. Mitochondrial tumour suppressors : a genetic and biochemical update. *Nat Rev Cancer*, 2005 ;5 : 857–866.
- [239] VANHARANTA S, BUCHTA M, MCWHINNEY SR et al. Early–onset renal cell carcinoma as a novel extraparaganglial component of *SDHB*–associated heritable paraganglioma. *Am J Hum Genet*, 2004 ;74 : 153–159.
- [240] CARPTEN JD, ROBBINS CM, VILLABLANCA A et al. *HPRT2*, encoding parafibromin, is mutated in hyperparathyroidism–jaw tumor syndrome. *Nat Genet*, 2002 ;32 : 676–680.
- [241] MALCHOFF CD, SARFARAZI M, TENDLER B et al. Papillary thyroid carcinoma associated with papillary renal neoplasia : genetic linkage analysis of a distinct heritable tumor syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000 ;85 : 1758–1764.
- [242] GIUFFRIDA FM, REIS AF. Genetic and clinical characteristics of maturity–onset diabetes of the young. *Diabetes Obes Metab*, 2005 ; 7 : 318–326.

- [243] REBOUISSOU S, VASILIU V, THOMAS C et al. Germline hepatocyte nuclear factor 1alpha and 1beta mutations in renal cell carcinomas. *Hum Mol Genet*, 2005 ;14 : 603–614.
- [244] KANE CJ, MALLIN K, RITCHEY J, et al. Renal cell cancer stage migration: analysis of the National Cancer Data Base. *Cancer* 2008 Jul;113(1):78–83.
- [245] KIM HL, BELLDEGRUN AS, Freitas DG, et al. Paraneoplastic signs and symptoms of renal cell carcinoma: implications for prognosis. *J Urol* 2003 Nov;170(5):1742–6.
- [246] BEST B.G. Renal cell carcinoma: a ten-year review, 1971–1980. *Br. J. Urol.*, 1987, 60, 100–102.
- [247] BOXER R.J., WAISMAN J., LIEBER M.M., et al. Renal cell carcinoma: computer analysis of 96 patients treated by nephrectomy. *J. Urol.*, 1979, 122, 598.
- [248] SKINNER D.G., COLVIN R.B., VERMILLON C.D. Diagnosis and management of renal cell carcinoma: a clinical and pathologic study of 309 cases. *Cancer*, 1971, 28, 1165–1177.
- [249] PRITCHETT T.R., LIESKOVSKY G., SKINNER D.G.: Clinical manifestations and treatment of renal parenchymal tumors. In: *Diagnosis and therapy of genitourinary Tumors*. Edited by D.G. Skinner and G. Lieskovsky. 1988, 19, 337–361.
- [250] ROBSON C.J. The natural history of renal cell carcinoma. *Prog. Clin. Biol. Res.*, 1982, 100, 447–452.
- [251] ATLAS I., KWAN D., STONE N. Value of serum alkaline phosphatase and radionuclide bone scans in patients with renal cell carcinoma. *Urology*, 1991, 38, 220.

- [252] RICHARD F., SCHAETZ A., CHATELAIN C. : Facteurs pronostiques du cancer du rein. In: Séminaires d'Uro-Néphrologie de la Pitié-Salpêtrière. Edité par C. Chatelain et Cl. Jacobs. Paris: Masson, 1988, 14, 157-175.
- [253] SANDOCK D.S., SEFTEL A.D., RESNICK M.I. The role of gamma-glutamyl transpeptidase in the preoperative metastatic evaluation of renal cell carcinoma. *J. Urol.*, 1997, 157, 798-799.
- [254] WEISSGLAS M., SCHAMHART D., LOWIK C., PAPAPOULOS S., VOS P., KURTH K.-H. Hypercalcemia and cosecretion of interleukin-6 and parathyroid hormone related peptide by a human renal cell carcinoma implanted into nude mice. *J. Urol.*, 1995, 153, 854-857.
- [255] LUBENSKY J.D., GANGAI M.P. The hypercalcemia of genitourinary malignancy. *J. Urol.*, 1979, 121, 259-261.
- [256] FAHN H.J., CHEN M.T., HUANG J.K., CHEN K.K., CHANG L.S. The incidence and prognostic significance of humoral hypercalcemia in renal cell carcinoma. *J. Urol.*, 1991, 145, 248-250.
- [257] O. Hélénon, D. Eiss, J. Hayoun, A. Vieillefond, S. Merran, J.-M. Correas Tumeurs du rein de l'adulte Radiodiagnostic – Urologie–Gynécologie 2008.
- [258] Kim JK, Kim TK, Ahn HJ, Kim CS, Kim KR, Cho KS. Differentiation of subtypes of renal cell carcinomas on helical CT scans. *AJR Am J Roentgenol* 2002;**178**:1499-506.
- [259] Kallman DA, King BF, Hattery RR, Charboneau JW, Ehman RL, Guthman DA, et al. Renal vein and inferior vena cava tumor thrombus in renal cell carcinoma: CT, US, MRI and venacavography. *J Comput Assist Tomogr* 1992;**16**:240-7.
- [260] Denys A, Hélénon O, Souissi M, Attlan E, Chrétien Y, Dufour B, et al. Doppler pulsé et couleur des masses rénales. Corrélation angiographique et anatomopathologique. *J Radiol* 1991;**72**:599-608.

- [261] Roy C, Sauer B, Lindner V, Lang H, Saussine C, Jacqmin D. MR imaging of papillary renal neoplasms: potential application for characterization of small renal masses. *Eur Radiol* 2007;**17**:193–200.
- [262] Crotty TB, Farrow GM, Lieber MM. Chromophobe cell carcinoma: Clinicopathological features of 50 cases. *J Urol* 1995;**154**:964–7
- [263] Eiss D, Larousserie F, Mejean A, Ghouadni M, Merran S, Correas JM, et al. Adénome oncocytaire du rein : redéfinition des critères diagnostiques en tomодensitométrie. *J Radiol* 2005;**86**(12Pt1):1773–82.
- [264] Davidson AJ, Hayes WS, Hartman DS, McCarthy WF, Davis Jr. CJ. Renal oncocytoma and carcinoma: failure of differentiation with CT. *Radiology* 1993;**186**:693–6.
- [265] Harmon WJ, King BF, Lieber MM. Renal oncocytoma: magnetic resonance imaging characteristics. *J Urol* 1996;**155**:863–7.
- [266] Hélénon O, Merran S, Melki P. Multimodality imaging of renal oncocytoma. *Radiology* 1994;**193**:397 (P).
- [267] Newhouse JH, Wagner BJ. Renal oncocytomas. *Abdom Imaging* 1998; **23**:249–55.
- [268] Hélénon O, Merran S, Paraf F, Melki P, Correas JM, Chrétien Y, et al. Unusual fat-containing tumors of the kidney: a diagnostic dilemma. *Radiographics* 1997;**17**:129–44.
- [269] Simpson E, Patel U. Diagnosis of angiomyolipoma using computed tomography–region of interest < or =–10 HU or 4 adjacent pixels < or =–10 HU are recommended as the diagnostic thresholds. *Clin Radiol* 2006;**61**:410–6.
- [270] De Luca S, Terrone C, Rossetti SR. Management of renal angiomyolipoma: a report of 53 cases. *BJU Int* 1999;**83**:215–8.

- [271] IkedaAK, Korobkin M, Platt JF, Cohan RH, Ellis JH. Small echogenic renal masses: how often is computed tomography used to confirm the sonographic suspicion of angiomyolipoma? *Urology* 1995;**46**:311–5.
- [272] HammadehMY. Calcification within angiomyolipoma. *Radiographics* 1998;**18**:4.
- [273] Merran S, Vieillefond A, Peyromaure M, Dupuy C. Renal angiomyolipoma with calcification: CT–pathology correlation. *Br J Radiol* 2004;**77**:782–3.
- [274] Jinzaki M, Tanimoto A, Narimatsu Y, Ohkuma K, Kurata T, Shinmoto H, et al. Angiomyolipoma: imaging findings in lesions with minimal fat. *Radiology* 1997;**205**:497–502.
- [275] BosniakMA, MegibowAJ, Hulnick DH, Horii S, Raghavendra BN. CT diagnosis of renal angiomyolipoma: the importance of detecting small amounts of fat. *AJR Am J Roentgenol* 1988;**151**:497–501.
- [276] Yoshimitsu K, Kakihara D, Irie H, TajimaT, NishieA, AsayamaY, et al. Papillary renal carcinoma: diagnostic approach by chemical shift gradient–echo and echo–planar MR imaging. *J Magn Reson Imaging* 2006;**23**:339–44.
- [277] Kim JK, Kim SH, Jang YJ, Ahn H, Kim CS, Park H, et al. Renal angiomyolipoma with minimal fat: differentiation from other neoplasms at double–echo chemical shift FLASH MR imaging. *Radiology* 2006;**239**:174–80.
- [278] BosniakMA. The current radiologic approach to renal cysts. *Radiology* 1986;**158**:1–0.
- [279] Bosniak MA. The use of the Bosniak classification system for renal cysts and cystic tumors. *J Urol* 1997;**157**:1852–3.
- [280] Lingard DA, Lawson TL. Accuracy of ultrasound in predicting the nature of renal masses. *J Urol* 1979;**122**:724–7.

- [281] Pollack HM, Banner MP, Arger PH, Peters J, Mulhern Jr. CB, Coleman BG. The accuracy of gray-scale renal ultrasonography in differentiating cystic neoplasm from benign cysts. *Radiology* 1982; **143**:741–5.
- [282] Marotti M, Hricak H, Fritzsche P, Crooks LE, Hedgcock MW, Tanagho EA. Complex and simple renal cysts: comparative evaluation with MR imaging. *Radiology* 1987; **162**:679–84.
- [283] O. Hélénon, E. Dekeyser, S. Merran, A. Vieillefond, A. Méjean, J.-M. Correas Kyste « solitaire » du rein. Classification des masses kystiques en imagerie. Radiodiagnostic – Urologie–Gynécologie (2008)
- [284] Bree RL, Raiss GH, Schwab RE. The sonographically ambiguous cystic renal mass: can surgery be avoided. *Radiology* 1984; **153**: 212–6.
- [285] Cercueil J, Mabilie JP, Durand C. Diagnostic d'une masse liquidienne du rein. Apport de l'échographie et de la tomодensitométrie. *Feuillets Radiol* 1990; **30**:473–87.
- [286] Tello R, Davison BD, O'Malley M, Fenlon H, Thomson KR, Witte DJ, et al. MR imaging of renal masses interpreted on CT to be suspicious. *AJR Am J Roentgenol* 2000; **174**:1017–22.
- [287] Marotti M, Hricak H, Fritzsche P, Crooks LE, Hedgcock MW, Tanagho EA. Complex and simple renal cysts: comparative evaluation with MR imaging. *Radiology* 1987; **162**:679–84.
- [288] Ljungberg B, Cowan NC, Hanbury DC, et al. EAU Guidelines on Renal cell carcinoma : The 2010 Update. *Eur Urol* 2010 ; **58**:398–406.

- [289] Lerner SE, Hawkins CA, Blute ML, Grabner A, Wollan PC, Eickholt JT, et al. Disease outcome in patients with low stage renal cell carcinoma treated with nephron sparing or radical surgery. *J Urol* 1996;155:1868–73.
- [290] Fergany AF, Hafez KS, Novick AC. Long-term results of nephron sparing surgery for localized renal cell carcinoma: 10-year followup. *J Urol* 2000;163:442–5.
- [291] Herr HW. Partial nephrectomy for unilateral renal cell carcinoma and a normal contralateral kidney: 10-year followup. *J Urol* 1999;161:33–4, discussion 34–5.
- [292] Becker F, Siemer S, Humke U, Hack M, Ziegler M, Stöckle M. Elective nephron sparing surgery should become standard treatment for small unilateral renal cell carcinoma: long term survival data of 216 patients. *Eur Urol* 2006;49:308–13.
- [293] ALLAF, ME; BHAYANI, SB; ROGERS, C; VARKARAKIS I; LINK, RE; INAGAKI, T; JARRET, TW; KAVOUSSI, LR. Laparoscopic partial nephrectomy: evaluation of long-term oncological outcome. *J Urol*, 172: 871–873. 2004.
- [294] GILL, I S.; ABREU, SC ; DESAI, MM. STEIMBERG AP ; RAMANI, AP; NG C; Banks, Novick AC; Kaouk, JH. Laparoscopic ice slush renal hypothermia for partial nephrectomy: the initial experience. *J Urol* 170: 52–56. 2003.
- [295] KANE, CJ; MITCHELL, JA; MENG, MV; ANAST, J; CARROLL PR; STOLLER, ML. Laparoscopic partial nephrectomy with temporary arterial occlusion: description of technique and renal functional outcomes. *Urology*, 63: 241–246. 2004.
- [296] LANDMAN, J; VENKATESH, R; LEE, D; VANLANGENDONCK, R; MORISSEY, K; ANDRIOLE, GL; CLAYMAN, RV; SUNDARAM CP. Renal hypothermia achieved by retrograde endoscopic cold saline perfusion: technique and initial clinical application. *Urology*, 61: 1023–1025. 2003.

- [297] NADU, A; KITREY, N, MOR, Y; GOLOMB, J. RAMON, J. Laparoscopic partial nephrectomy is it advantageous and safe to clamp the renal artery?. Urology, 66: 279–282. 2005
- [298] RAMANI, AP ; DESAI, MM ; STEIMBERG AP ; NG C; ABREU, SC; KAOUK, JH; FINELLI, A; NOVICK AC; GILL, I S. Complications of KAOUK, JH; FINELLI, A; NOVICK AC; GILL, I S. Complications of
- [299] GAUR D.D. : Laparoscopic operative retroperitoneoscopy : use of a new device. J. Urol., 1992 ; 148 : 1137–1139.
- [300] MCDOUGALL E.M., CLAYMAN R.V., FADDEN P.T. : Retroperitoneoscopy: the Washington University Medical School experience. Urology, 1994; 43 : 446–452.
- [301] ZLOTTA A.R., DJAVAN B., MATOS C., NOEL J.C., PENY M.O, SILVERMAN D.E, MARBERGER M., SCHULMAN C.C. : Percutaneous transperineal radiofrequency ablation of prostate tumour : safety, feasibility and pathological effects on human prostate cancer. Br. J. Urol., 1998, 81, 265–275.
- [302] ZLOTTA A.R., WILDSCHUTZ T., RAVIV G., PENY M.O., VANGANSBEKE D., NOEL J.C., SCHULMAN C.C. : Radiofrequency interstitial tumor ablation (RITA) is a possible new modality for treatment of renal cancer : ex vivo and in vivo experience. J. Endourol., 1997, 11, 251–258.
- [303] Hegarty NJ, Gill IS, Desai MM, Remer EM, O'Malley CM, Kaouk JH. Probe–ablative nephron–sparing surgery: cryoablation versus radiofrequency ablation. Urology 2006;68:7–13.
- [304] Auge BK, Santa-Cruz RW, Polascik TJ: Effect of freeze time during renal cryoablation: a swine model. J Endourol 2006;20:1101–5.

- [305] [124]: HAFEZ KS, NOVICK AC, BUTLER BP. Management of small solitary unilateral renal cell carcinomas: impact of central versus peripheral tumor location. J Urol. 1998;159:1156–60
- [306] MÉJEAN A, CORREAS JM, THIOUNN N, CHRETIEN Y, HELENON O, DUFOUR B, et al. Traitement conservateur des cancers du rein embolisation. Prog Urol 2006;16:101–4.
- [307] HAN HAO, CUIJIAN ZHANG , XUESONG LI , , WEI YU , ZHISONG HE AND LIQUN ZHOU. Kidney cancer management in 2007 : News and recommendations. Prog Urol 2008 ; 18(suppl4) : S81–S87
- [308] Negrier S, Escudier B, Lasset C et al. Recombinant human interleukin-2, recombinant human interferon alfa-2a, or both in metastatic renal-cell carcinoma. Groupe Français d'Immunothérapie. N Engl J Med. 1998;338:1272–8.
- [309] STAEHLER M, ROHRMANN K, HASEKE N et al. Targeted agents for the treatment of advanced renal cell carcinoma. Curr Drug Targets, 2005 ;6 : 835–846.
- [310] MOTZER RJ, MICHAELSON MD, REDMAN BG et al. Activity of SU11248, a multitargeted inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor and platelet-derived growth factor receptor, in patients with metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol, 2006 ; 24 : 16–24.
- [311] Escudier B, Bellmunt J, Négrier S et al. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma (AVOREN): final analysis of overall survival. J Clin Oncol. 2010;28:2144–50.
- [312] Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE et al. Bevacizumab plus interferon alfa compared with interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: CALGB 90206. J Clin Oncol. 2008;26:5422–8.

- [313] 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.
- [314] Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2009;27:3584–90.
- [315] Hudes G, Carducci M, Tomczak P et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2007;356:2271–81.
- [316] Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol*. 2010;28:1061–8.
- [317] Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P et al. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, doubleblind phase III trial. *Lancet* 2007;370:2103–11.
- [318] Escudier B, Eisen T, Stadler WM et al. Sorafenib for treatment of renal cell carcinoma: Final efficacy and safety results of the phase III treatment approaches in renal cancer global evaluation trial. *J Clin Oncol*. 2009;27:3312–8.
- [319] Motzer RJ, Escudier B, Oudard S et al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet*. 2008;372:449–56.
- [320] Rini BI, Escudier B, Tomczak P et al. Axitinib versus sorafenib as second-line therapy for metastatic renal cell carcinoma (mRCC): Results of phase III AXIS trial. *J Clin Oncol* 2011;29(suppl; abstr 4503).
- [321] Angevin E, Grünwald V, Ravaud A et al. A phase II study of dovitinib (TKI258), an FGFR- and VEGFR-inhibitor, in patients with advanced or metastatic renal cell cancer (mRCC). *J Clin Oncol* 29:2011 (suppl; abstr 4551).

- [322] Nosov D, Bhargava P, Esteves WB et al. Final analysis of the phase II randomized discontinuation trial (RDT) of tivozanib (AV-951) versus placebo in patients with renal cell carcinoma (RCC). *J Clin Oncol* 29: 2011 (suppl; abstr 4550).
- [323] PAVLOVICH CP, SCHMIDT LS. Searching for the hereditary causes of renal-cell carcinoma. *Nat Rev Cancer*, 2004 ;4 : 381–393.
- [324] TSUCHIYA MI, OKUDA H, TAKAKI Y et al. Renal cell carcinoma- and pheochromocytoma-specific altered gene expression profiles in VHL mutant clones. *Oncol Rep*, 2005 ;13 : 1033–1041.
- [325] OKIMOTO K, SAKURAI J, KOBAYASHI T et al. A germline in the Birt-Hogg-Dubé (BHD) gene gives rise to the nihon rat model of inherited renal cancer. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004 ;101 : 2023– 2027.
- [326] Jacob CI, Dover JS. Birt-Hogg-Dube syndrome: treatment of cutaneous manifestations with laser skin resurfacing. *Arch Dermatol* 2001; 137: 98–99.
- [327] LINGAAS F, COMSTOCK KE, KIRKNESS EF et al. A mutation in the canine *BHD* gene is associated with hereditary multifocal renal cystadenocarcinomas and nodular dermatofibrosis in the German Shepherd dog. *Hum Mol Genet*, 2003 ; 12 : 3043–3053.
- [328] TOGASHI Y, KOBAYASHI T, MOMOSE S et al. Transgenic rescue from embryonic lethality and renal carcinogenesis in the Nihon rat model by introduction of a wild-type Bhd gene. *Oncogene*, 2006 ;*in press*.
- [329] OLSCHWANH S., BOISSON C., RICHARD S., RESCHE F., THO THOMAS G. DNA-based presymptomatic diagnosis for the von Hippel- Lindau disease by linkage analysis. *Eur. J. Hum. Genet.*, 1995, 3, 108–115.
- [330] WAGNER J.R., LINEHAN W.M. Molecular genetics of Renal cell carcinoma. *Sem. Urol. Oncol.*, 1996, 14, 244–249.