



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

Année 2007

Thèse N° 005/07

Adénocarcinome rénal à propos de 15 cas

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 16/02/2007

PAR

Mlle. BENLEMLIH Amal

Née le 05 Juillet 1981 à Fès

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Adénocarcinome – Rein – Cancer

JURY

M. M. H. FARIH	PRESIDENT
Professeur de l'Enseignement Supérieure d'Urologie	
M. M. J. EL FASSI	RAPPORTEUR
Professeur Agrégé d'Urologie	
Mme. A. AMARTI RIFFI	JUGES
Professeur de l'Enseignement Supérieure d'Anatomie Pathologique	
M. Kh. MAZAZ	
Professeur Agrégé de Chirurgie Générale	
Mlle. S. TIZNITI	
Professeur Agrégée de Radiologie	

ANNEE: 2007 N° 005/07

Adénocarcinome rénal à propos de 15 cas

Mlle. BENLEMLIH Amal



جامعة سيدي محمد بن عبد الله
كلية الطب و الصيدلة بفاس

أطروحة رقم 05

سنة 2007

سرطان الكلية بصدد 15 حالة

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم: 2007/02/16

من طرف

الآنسة. بنلمليح أمل
المزودة في 05 يوليوز 1981 بفاس

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية :
أدينوكارسينوم – كلية – سرطان.

اللجنة

الرئيس	السيد. مولاي حسن فرح
المشرف	الآنسة. أملاك السالك العالي في المسالك البولية
أعضاء اللجنة	السيد. محمد جمال الفاسي
	أستاذ مبرز في المسالك البولية
	السيدة. عفاف عمارتي الريفي
	أستاذة السالك العالي في التشريح الدقيق
	السيد. خالد معزاز
	أستاذ مبرز في الجراحة العامة
	الآنسة. سهام تزنيبي
	أستاذة مبرزة في علم الأشعة

Dédicace

A mon grand-père Moulay MHAMED SQUALLI HOUSSAINI

A mon grand-père Sidi ABDERRAHMANE BENLEMLIH

A ma grand-mère Lala MEFTAHA SQUALLI HOUSSAINI

A mon très cher oncle ALI

*J'airai tant aimé que vous soyez présents.
Vous me manquez beaucoup
Que Dieu ait vos âmes dans sa sainte miséricorde*

A ma grand-mère Lala NOUFISSA SQUALLI HOUSSAINI

*Tu as su me donner l'amour et l'affection
Toujours présente dans les moments les plus difficiles.
Ton intelligence ta douceur et ta finesse d'esprit me marqueront à
jamais.
Lmima et basidi je vous aime à jamais*

A mon cher père Haj MOHAMMED

A ma chère mère Lala MALIKA

*Vous avez su me donner l'amour et l'éducation,
qui m'ont permis de réaliser mon rêve.
Toujours présents, rassurants et disponibles,
Avec tout mon amour.*

A mes frères, Youssef, Ahmed et Abderrahamane

*Avec tout mon amour et mon affection,
Je vous souhaite tout le bonheur du monde.*

***A ma petite sœur ZINEB et son mari mon cher MOHAMMED
ALAOU***

*En témoignage de profonds sentiments fraternels
et de l'espoir de bonheur et de prospérité.*

A mes Oncles, Tantes, Cousins (es)

Veillez trouver dans ce travail l'expression de mon respect le plus profond et mon affection la plus sincère.

A toute ma famille

En témoignage de mes sentiments les plus sincère.

A tous mes amis :

En souvenir des moments agréables passés ensemble, veuillez trouver dans ce travail l'expression de ma tendre affection et mes sentiments les plus respectueux avec mes vœux de succès, de bonheur et de bonne santé

***Au personnel de service d'urologie de CHU Hassan II de Fès
Et en particulier le major du service
Monsieur Bougrin***

*En témoignage de nos sincères remerciements et
profonde estime pour votre aide.*

Remerciements

*A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE.
MONSIEUR LE PROFESSEUR My Hassan Farih
Professeur de l'enseignement supérieur d'urologie*

*Pour le très grand honneur que vous nous faites en acceptant de juger et
de présider notre thèse.*

*Nous vous conservons toujours notre profonde reconnaissance en
souvenir de votre modestie de savoir.*

*Nous vous prions de trouver, ici, le témoignage de notre profond respect
et de notre haute estime.*

*A NOTRE MAITRE ET RAPPORTEUR DE THESE
MONSIEUR LE PROFESSEUR EL FASSI MOHAMMED
JAMAL
Professeur agrégée d'Urologie*

*Qui nous a fait l'honneur de nous confier le sujet de cette thèse.
Vous avez inspiré le sujet de ce travail, nous avons pu apprécier vos
qualités de chirurgien et d'enseignant,
pour vos conseils et votre grande disponibilité, recevez ici
le témoignage de ma sincère reconnaissance.*

*A NOTRE MAITRE ET JUGE DE THÈSE,
Madame le professeur AMARTI RIFFI AFAF
Professeur de l'enseignement supérieur d'anatomie pathologique*

*Vous nous faites l'honneur de juger ce travail,
Nous vous exprimons nos sentiments respectueux et notre gratitude.*

*A NOTRE MAITRE ET JUGE DE THÈSE,
Monsieur le professeur MAZAZ KHALID
Professeur agrégé de Chirurgie Générale*

*Vous nous faites l'honneur de juger ce travail,
Nous vous exprimons nos sentiments respectueux et notre gratitude.*

*A NOTRE MAITRE ET JUGE DE THÈSE,
Mademoiselle le professeur TIZNITI SIHAM
Professeur agrégée de Radiologie*

*Vous nous faites l'honneur de juger ce travail,
Nous vous exprimons nos sentiments respectueux et notre gratitude.*

LISTE DES ABREVIATIONS

ADK	:Adénocarcinome.
AFU	:Association française d'urologie.
BHD	:Birt–Hogg–Dube.
CC	:Chirurgie conservatrice.
CCR	:Carcinome à cellules rénales.
CPT	:Carcinome tubulo–papillaires.
ECOG	:Eastern Cooperative Oncology Group performance Status.
EORTC	:Organisation européenne de recherche sur la traitement des cancers.
IFN	:Interféron.
IL	:Interleukine.
IRM	:Imagerie par résonance magnétique.
LOH	:Loss of heterozygosity.
NE	:Néphrectomie élargie.
NP	:Néphrectomie partielle.
NTE	:Néphrectomie totale élargie.
PS	:Performance status.
SEER	:Surveillance Epidemiology and End Results.
STB	:Sclérose tubéreuse de Bourneville.
SWOG	:South West Oncology Group.
TDM	:Tomodensitométrie.
TEP	:Tomographie par émission de positons.
UH	:Unités Hounsfield.
UISS	:UCLA Integrated Staging System.
VCI	:Veine cave inférieure.
VEGF	:Vascular endothelial growth factor.
VHL	:Von hippel–lindau.



Université Sidi Mohamed Benabdellah
Faculté de médecine et de pharmacie de Fès

DOYEN HONORAIRE :

Pr. Maaouni Abdelaziz.

Administration :

Doyen :

Pr. My Hassan Farih.

Vice doyen chargé des affaires pédagogiques :

Pr. Elamine Elalami Mohamed Nouredine

Vice doyen chargé de la recherche :

Pr. Belahsen Mohammed Faouzi

Secrétaire général :

Pr. Lahrichi Anissa

Liste des enseignants

Professeurs de l'enseignement supérieur

AMARTI RIFFI AFAF	Anatomie pathologique
AMEZIANE LOTFI	Traumatologie-orthopédie
BANANI ABDELAZIZ	Gynécologie Obstétrique
BENJELLOUN MOHAMED CHAKIB	Pneumo-phtisiologie
BOUHARROU ABDELHAK	Pédiatrie
CHAKOUR KHALID	Anatomie
CHAOUI EL FAIZ MOHAMMED	Neurochirurgie
CHERKAOUI MALKI MOHAMMED	Radiologie
EL ALAMI EL AMINE MOHAMED NOUR-DINE	ORL
FARIH MOULAY HASSAN	Urologie
HIDA MOUSTAPHA	Pédiatrie
IBRAHIMI SIDI ADIL	Gastro-entérologie
KANJAA NABIL	Anesthésie réanimation
MELHOUF MY ABDELILAH	Gynécologie Obstétrique
NEJJARI CHAKIB	Epidémiologie clinique
TAHRI HICHAM	Ophtalmologie
ZTOT SAMIR	Cardiologie

Professeurs agrégés

AKOUDAD HAFID	Cardiologie
ATMANI SAMIR	Pédiatrie
BELAHSEN MOHAMMED FAOUZI	Neurologie
BONO WAFAA	Médecine interne
BOUABDALLAH YOUSSEF	Chirurgie pédiatrique
BOUGUERN HAKIMA	Gynécologie Obstétrique
BOUTAYEB FAWZI	Traumatologie-orthopédie
CHAARA HEKMAT	Gynécologie Obstétrique
EL ABKARI MOHAMMED	Gastro-entérologie
EL BIAZE MOHAMMED	Pneumo-phtisiologie
EL FASSI MOHAMMED JAMAL	Urologie
ELMRINI ABDELMAJID	Traumatologie-orthopédie

HARANDOU MUSTAPHA
KHATOUF MOHAMMED
MAZAZ KHALID
MERNISSI FATIMA ZAHRA
OUDIDI ABDELLATIF
TIZNITI SIHAM

Anesthésie réanimation
Anesthésie réanimation
Chirurgie Générale
Dermatologie
ORL
Radiologie

Professeurs assistants

AFIFI MY ABDERRAHMAN
AMARA BOUCHRA
AMRANI HASSANI MONCEF
BENAJAH DAFR-ALLAH
BENNANI BAHIA
BOUARHROUM ABDELLATIF
BOUCHIKHI CHEHRAZED
BOUJRAF SAID
CHABIR RACHIDA
CHAOUKI SANA
CHIKRI MOHAMED
DAOUDI ABDELKRIM
EL ARQAM LARBI
ER-RASFA MOURAD
FILALI ANSARY NADIA
HARZY TAOUFIK
HASSOUNI KHALID
LAHRICHI ANISSA
LOUCHI ABDELLATIF
MESSOUAK OUAF AE
MIKOU OUAF AE
MUSTAPHA MAHMOUD
OUSADDEN ABDELMALEK
RAMMOUZ ISMAIL
SQALLI HOUSSAINI NADIA

Chirurgie pédiatrique
Pneumo-phtisiologie
Hématologie Biologique
Gastro-entérologie
Microbiologie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Gynécologie Obstétrique
Biophysique
Physiologie
Pédiatrie
Biochimie
Anatomie
Pédiatrie
Pharmacologie
Médecine interne
Rhumatologie
Radiothérapie
Chimie
Chirurgie Générale
Neurologie
Dermatologie
Microbiologie
Chirurgie Générale
Psychiatrie
Radiologie

Enseignants missionnaires

F. FERNET	Médecine du travail
L. DUBOURG	Physiologie
M. Lhéritier	Histologie
P. BRINGUIER	Biologie Cellulaire
Y. ROSSETTI	Physiologie
F. TARGE	Embryologie
F. DE MONBRISON	Parasitologie
G. Bricca	Pharmacologie
J. GAUTHEY	Français Médical
L. BENALI	Médecine légale
M. MARIE-CARDINE	Psychologie Médicale
R. ITTI	Biophysique
S. TIGAUD	Microbiologie Bactériologie
J. TROUILLAS	Embryologie
Y. MOREL	Biochimie

TABLE DE MATIERES

1^{ère} partie : étude théorique

INTRODUCTION	1
RAPPELS	2
I–Rappel anatomique	2
II–Rappel histologique	15
ETUDE EPIDEMIOLOGIQUE	19
I–Epidémiologie descriptive	19
1–Données brutes	19
2–Variations géographiques	19
3–Variations selon l'âge	20
4–Sex ratio	20
5–Fréquence selon la localisation	20
II– Facteurs de risques	20
1–Exposition à la fumée de tabac	20
2–Expositions d'origine professionnelle.....	21
3–Facteurs nutritionnels	22
4–Obésité	22
5–Les facteurs hormonaux	22
6–La dysplasie multikystique acquise des dialysés	23
7–Le cancer sur rein natif chez le transplanté	23
8–Diabète et hypertension	23
9–Les formes familiales de cancer du rein	24

9-1-Le cancer de rein dans la maladie de VHL.....	24
9-2-Les cancers du rein dans les syndromes tumoraux familiaux hors VHL.....	24
9-2-1-La sclérose tubéreuse de Bourneville.....	24
9-2-2-le syndrome de Birt-Hogg-Dube	24
9-2-3-la léiomyomatose cutanée familiale	25
9-3-Le cancer du rein familial en dehors des phacomatoses...	25
9-3-1- Les adénocarcinomes non-papillaire.....	25
9-3-2-Les adénocarcinomes papillaires.....	25
GENETIQUE.....	26
I-Adénocarcinome rénal à cellules claires	26
1-Formes familiales	26
1-1-Maladie de Von Hippel-Lindau	26
1-2-Cancer du rein commun familial à cellules claires.....	29
2-Formes sporadiques	30
II-Carcinome tubulo-papillaire	31
1- Formes familiales	31
2- Formes sporadiques	32
III-Carcinome à cellules chromophobes	32
IV-Carcinome de Bellini (carcinome des tubes collecteurs).....	32
ANATOMO-PATHOLOGIE.....	33
I-Les carcinomes à cellules rénales conventionnelles	33
II-Les tumeurs papillaires (ou chromophiles).....	35
III-Les carcinomes à cellules chromophobes.....	37
IV-Les carcinomes des tubes collecteurs ou de Bellini	38

V–Carcinome à cellules rénales non classées	39
VI–Différenciation sarcomatoïde	39
CLASSIFICATION TNM	40
I–Règles de classifications	40
II–Classification	40
FACTEURS PRONOSTIQUES	42
I–Etat général	42
II–Facteurs pronostiques histopathologiques	42
1 –La classification TNM	42
2– Le grade de FUHRMAN.....	43
3– Type cellulaire	44
4– Envahissement veineux microscopique	44
III– Facteurs pronostiques génétiques et moléculaires	44
1 –Ploïdie	44
2–Marqueurs de la prolifération	44
3–Marqueurs de l'apoptose	45
DIAGNOSTIC	46
I–Clinique	46
1 –Découverte fortuite.....	46
2–Signes urologiques	46
3–Signes généraux	47
4–Syndromes paranéoplasiques.....	47
5–Métastases révélatrices	48
II– L'examen clinique	48
1 –Interrogatoire	48

2-Examen physique.....	49
3-Signe biologiques	49
III-Imagerie.....	49
A-Moyens	50
1-Echographie rénale	50
2-La tomodensitométrie.....	51
3-Imagerie par résonance magnétique.....	54
4-Echographie doppler couleur ou énergie.....	57
5-L'artériographie	57
6-La TEP (tomographie par émission de positons)	58
7-Cavographie	59
8-L'UIV.....	59
B-Characterisation du CCR	59
1-Diagnostic de la forme typique	59
2-Les formes de diagnostic difficile	60
2-1-CCR de petite taille (<4 cm).....	60
2-2-CCR solide hypovasculaire	60
2-3-CCR kystique	61
2-4-CCR hémorragique.....	61
3-Les formes atypiques rares du CCR	61
3-1-CCR multiples et bilatéraux	61
3-2-CCR à composante graisseuse	62
TRAITEMENT.....	64
A-Cancer du rein localisé.....	64
I-Néphrectomie totale élargie	64

1-Principe	64
2-Voies d'abord chirurgicale	64
3-Voies d'abord laparoscopique	65
4-Place de la lymphadénectomie	66
5-Place de la surrénalectomie_	67
II- Chirurgie conservatrice	67
1-Points techniques	67
2-Voie d'abord laparoscopique	68
3-Indications	69
4-Résultats de la CC dans les indications électives	70
5-Limites de la CC	70
III-Nouveaux traitements conservateurs	71
1-Cryoablation	71
2-Ablation par radiofréquence (RFA)	72
3-Autres	73
IV- Conclusion des indications thérapeutiques du CCR localisé....	73
B- Cancer du rein au stade localement avancé	74
I-Envahissement veineux	74
1-Envahissement de la veine rénale.....	75
2- Envahissement de la veine cave inférieure.....	75
2-1-Bourgeon sous-hépatique	75
2-2-Bourgeon rétro-hépatique.....	76
2-3-Bourgeon sus-hépatique ou de l'oreillette droite.....	76
3-cas particulier : résection du carrefour réno-cave	77
4-Répercussions hémodynamiques	77

II– Extension aux organes de voisinage	77
III– Indications	78
IV– Résultats	78
C– Cancer du rein métastatique	79
I–La chirurgie	80
II– Hormonothérapie	81
III–Chimiothérapie.....	81
IV– Radiothérapie	81
V–Immunothérapie :situation actuelle	081
1–Interféron alpha	82
2–Interleukine–2	82
3–Traitements combinés	83
4–Immunothérapie à base d’IL2 associée à l’IFN	83
5– Immunothérapie à base d’IL2 associée à l’IFN et au 5– Fluorouracile	83
6–Récapitulation.....	84
VI– Immunothérapie :perspectives futures	84
VII– Nouvelles molécules	85
1–La protéine HSP–96.....	85
2–L’antigène G250	85
3–Les nouveaux anti–Angiogéniques	86
3–1–Inhibiteurs des récepteurs tyrosine–kinase.....	87
3–1–1– Le SU11248	87
3–1–2– Le BAY 43–9006	88
3–1–3– Le PTK787/ZK222584	89

3-2-Anticorps monoclonaux humanisés.....	89
3-3-Les produits commercialisés.....	90
3-3-1-Le Sutent®	90
3-3-2-Le Nexavar®	90
SUIVI THERAPEUTIQUE	91
 <u>2ème partie : étude pratique :</u>	
NOTRE ETUDE	93
I-Matériels et méthodes	93
II- Résultats.	93
 <u>3ème partie :</u>	
DISCUSSION.....	97
CONCLUSION.....	105
RESUME	106
BIBLIOGRAPHIE.....	109

1^{ère} partie : étude théorique

2^{ème} partie : étude pratique :

3ème partie :

INTRODUCTION :

L'adénocarcinome rénal ou carcinome à cellules rénales occupe le 3^e rang des cancers urogénitaux après celui de la vessie et de la prostate. Il suscite un intérêt particulier du fait de sa symptomatologie polymorphe, de sa survenue à tout âge, de son évolutivité insidieuse et déroutante.

C'est l'un des cancers qui ont bénéficié pendant ces dernières décennies des progrès réalisés dans le domaine des explorations radiologiques, de la génétique et de la prise en charge thérapeutique. En effet l'avènement des techniques d'imagerie moderne, la tomodensitométrie et l'imagerie par résonance magnétique, a facilité le diagnostic topographique et l'appréciation de l'extension locorégionale de la tumeur.

Le traitement de l'adénocarcinome rénal a aussi considérablement évolué avec le développement de la laparoscopie, des traitements mini-invasifs (radiofréquence et cryothérapie), et de la récente mise sur le marché de traitement antiangiogénique.

À partir d'une étude rétrospective sur les cas pris en charge dans le service d'urologie du CHU HASSAN II de Fès, nous analyserons les aspects épidémiologiques, diagnostiques, thérapeutiques et les complications de cette pathologie.

RAPPELS

I– Rappel anatomique:^[189]

A –Généralités:

Le rein est un organe vital assurant la fonction d'épuration du sang des substances nuisibles provenant de la dégradation et du métabolisme des différentes substances organiques, surtout protéiques, ainsi que le maintien de l'équilibre électrolytique sanguin, moyennant excrétion et réabsorption.

De même, le rein exerce des fonctions endocrines sur la pression sanguine artérielle (système rénine–angiotensine) et sur l'hématopoïèse (érythropoïétine).

Les reins se situent dans l'espace rétropéritonéal. Ils sont au nombre de deux, droit et gauche, situés de part et d'autre du rachis lombaire.

B– Propriétés anatomiques communes au deux reins:

1–Configuration extérieure: (Schéma 1)

a–Forme et aspect :

On compare la forme du rein à celle d'un haricot avec un allongement vertical et un aplatissement d'avant en arrière. Le rein est rouge brun, ferme et présente extérieurement :

- deux faces convexes, respectivement antéro–externe et postéro–intene.
- deux pôles, supérieur et inférieur.
- un bord externe convexe.
- un bord interne concave et creusé à sa partie moyenne par une échancrure:
le hile rénal, formant lui même l'orifice d'une cavité interne ; le sinus rénal.

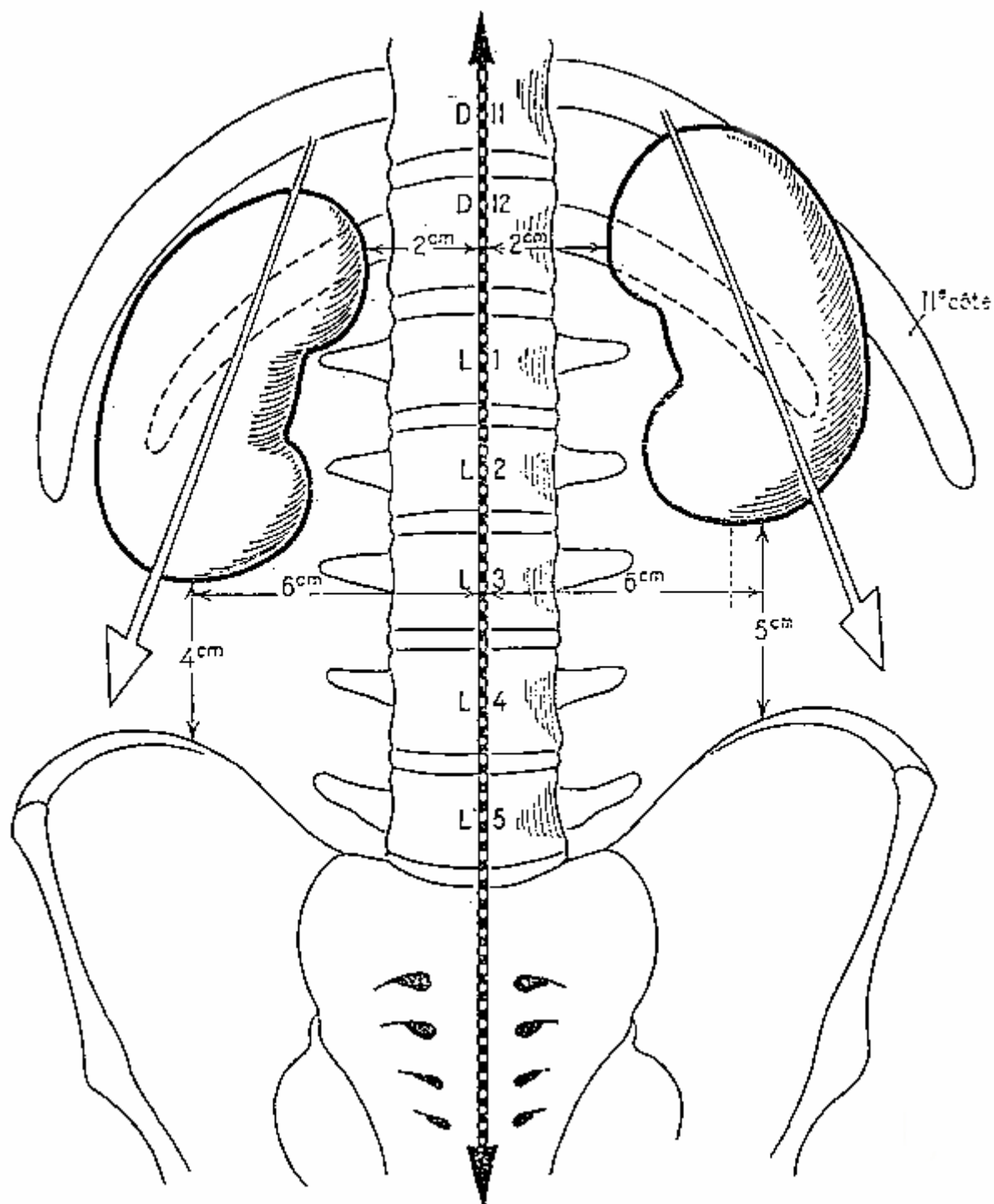


schéma 1: SITUATION. ORIENTATION.

b- Dimensions moyennes:

- Longueur = 12 cm.
- Largeur = 6 cm.
- Epaisseur = 3 cm.
- Poids = 130-140 g.

c- Direction et orientation:

Le grand axe vertical du rein est légèrement oblique de haut en bas et de dedans en dehors. Le pôle inférieur de l'organe est ainsi plus écarté de la ligne médiane que le pôle supérieur.

En outre, leur axe transversal n'est pas situé dans un plan frontal mais fortement oblique en arrière et en dehors, si bien que le sinus du rein regarde en avant, la face antérieure étant orientée en avant et en dehors, la face postérieure en arrière et en dedans.

2-Configuration intérieure: (Schéma 2)

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

a-La capsule propre du rein:

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

b-Le sinus du rein:

Est ouvert au hile, profond de 3 cm environ et :

- contient dans du tissu cellulo-graisseux les vaisseaux et nerfs du rein, les calices et une plus ou moins grande partie du bassin.
- sa paroi présente 6 à 8 saillies coniques dites les papilles, au sommet desquelles de petits orifices, en pomme d'arrosoir, forment « l'area cribosa ».

c-Le parenchyme rénal:

Il est formé par deux parties bien distinctes sur une coupe frontale:

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

-La substance corticale: périphérique, elle entoure les pyramides de Malpighi et se compose de deux parties:

*Les pyramides de FERREIN, finement striées, très nombreuses, au niveau des bases des pyramides de Malpighi.

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

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

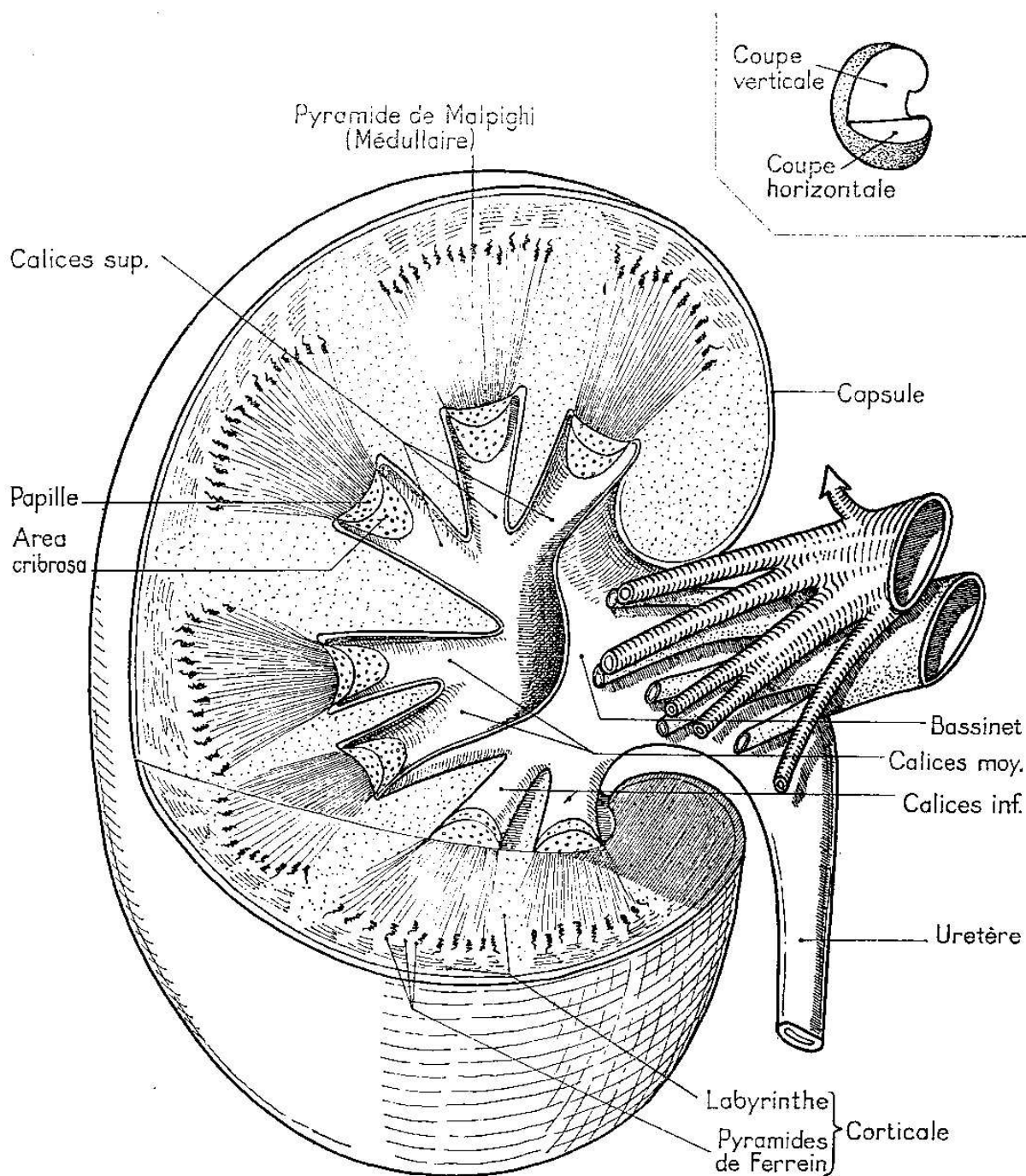


schéma 2 : CONFIGURATION INTERNE .

3-Rapports péritonéaux et fixité: (Schéma 3)

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

La loge rénale est entièrement fermée puisque les deux feuillets sont unis autour du rein et adhèrent en dedans aux éléments du pédicule rénal.

C- Caractéristiques anatomiques propres à chaque rein:

I-Rapports du rein droit par l'intermédiaire de la loge rénale:

a-La face postérieure:

Ses rapports essentiels sont:

- La paroi thoracique ;
- la plèvre ;
- la paroi lombaire.

b- La face antérieure :

Ses rapports sont:

- En haut: la face inférieure du lobe droit du foie qui présente l' empreinte rénale.
- En bas:

* L'angle colique droit, accolé par le fascia de Toldt droit devant le pôle inférieur du rein.

* un appendice rétro-caecal long, qui peut atteindre le rein.

- En dedans: la partie externe du 2ème duodénum (D2), accolé par le fascia (Treitz).

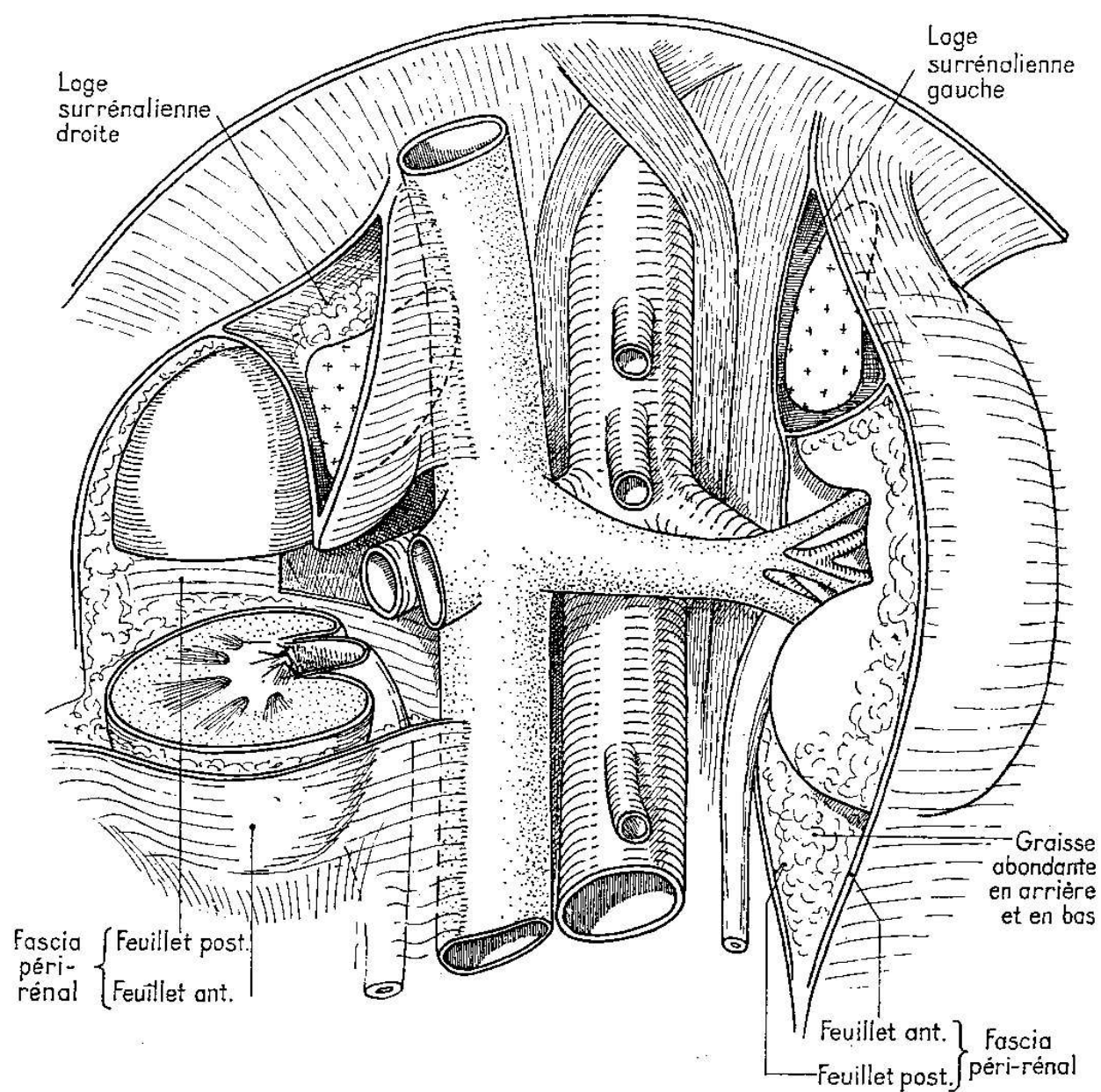


schéma 3 :RAPPORTS PERITONEAUX ET FIXITE. - La loge rénale .

c-Le bord externe:

Il répond:

- En arrière: au diaphragme.
- En avant: au bord antérieur du foie.

d-Le bord interne:

Il répond essentiellement à la veine cave inférieure unie au hile par la veine rénale droite. Ainsi, au dessus du hile la veine cave inférieure est particulièrement proche du rein qu'en dessous.

e-Le pôle supérieur :

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

f-Le pôle inférieur:

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

2-Rapports du rein gauche par l'intermédiaire de la loge rénale:

a-La face postérieure:

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

b-La face antérieure :

La racine du mésocôlon transverse permet de distinguer trois parties :

- La partie moyenne: au niveau même de la racine et juste au-dessous, elle répond au côlon transverse et à son méso.
- La partie supérieure: au-dessus du mésocôlon transverse, elle répond au pancréas, à l'arrière-cavité des épiploons et au pédicule splénique.
- La partie inférieure: au dessous du mésocôlon transverse répond au mésocôlon descendant accolé par le fascia de Toldt gauche et aux anses grêles parfois.

c-Le bord externe:

Il répond de haut en bas:

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

d-Le bord interne:

Il répond essentiellement à l'aorte plus à distance que n'est la veine cave inférieure du rein droit, unie au hile par le pédicule rénal gauche, plus long qu'à droite.

Au-dessus du hile, le rapport est représenté par la surrénale gauche dans la loge rénale.

Au-dessous du hile, les rapports sont l'uretère gauche, les vaisseaux spermatiques ou utéro-ovariens gauches: l'angle duodéno-jéjunal et le 4^{ème} duodénum (: D4) plus en dedans.

e-Le pôle supérieur:

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

f-Le pôle inférieur:

Est recouvert par le mésocôlon descendant.

D-Vascularisation, innervation et drainage lymphatique du rein: (Schémas 4-5)

Leur étude est d'une importance capitale car leur disposition conditionne la chirurgie du rein, qu'il s'agisse:

- d'interventions d'exérèse, pour le contrôle des éléments du pédicule.
- de chirurgie conservatrice.
- de transplantation.
- d'intervention de dérivation telle qu'une anastomose veineuse spléno-rénale.

1 – Les artères rénales:

Les artères rénales au nombre de deux (:une pour chaque rein), naissent des faces latérales de l'aorte. Leur diamètre est considérable (=6 à 8 mm) et leur longueur varie de 3 à 4 cm à gauche et de 5 à 6 cm à droite.

Chaque artère rénale se dirige obliquement en arrière et en bas à 45° vers le hile du rein puis se divise à environ un centimètre du hile.

Un peu avant de pénétrer dans le sinus, le tronc rénal se divise et se subdivise en ses branches terminales.

Au cours de son trajet, l'artère rénale fournit les collatérales suivantes:

- l'artère surrénale inférieure;
- des artérioles pour la graisse péri-rénale;
- des rameaux pour les ganglions lymphatiques et le plexus solaire;
- des artérioles pour le bassinnet et les calices;
- les artères urétérales antérieure et postérieure.

La vascularisation artérielle du rein est caractérisée par la distribution terminale des artères, sans anastomose entre les différents territoires: ce fait est important car l'obstruction d'une branche entraîne l'infarctus du territoire correspondant.

2-Les veines rénales:

Dans le parenchyme rénal, le réseau veineux est constitué par les veines droites et les veines interlobulaires qui forment la voûte veineuse sus-pyramidale, et par les veines péripyramidales ou lobaires qui cheminent à la surface des pyramides de Malpighi et émergent dans le sinus.

Les veines rénales ramènent le sang des reins à la veine cave inférieure et se situent à la hauteur du disque L1-L2. Elles sont le plus souvent uniques (: 90% des cas), plus rarement dédoublées, exceptionnellement triples. Les veines rénales ont un calibre d'environ 10mm et sont le plus souvent avalvulées. Comme les artères,

les veines sont plus développées en avant du bassinnet qu'en arrière de lui. Les veines sont largement anastomosées entre elles dans le parenchyme et dans le sinus où elles se disposent en réseau péricaliciel puis péripyélique.

Au niveau du hile, il existe deux ou trois gros troncs antérieurs. Il peut exister aussi quelques branches grêles rétroartérielles ou rétropyéliques.

3-Les vaisseaux lymphatiques du rein:

Les lymphatiques du rein forment dans le sinus et le pédicule rénal trois réseaux : devant, entre et derrière les vaisseaux.

Ils se terminent dans les ganglions latéro-aortiques droits et gauche situés entre les origines des artères rénales et mésentérique inférieure.

Ces lymphatiques sont en connexion avec les lymphatique surrénaliens et génitaux surtout à gauche et avec les lymphatiques du foie et du côlon droit à droite.

4-Nerfs du rein [57] :

Ils appartiennent aux systèmes sympathique et parasympathique. Ils se détachent du plexus coélique, du plexus périaortique, du tronc et des ganglions sympathiques lombaires.

Après un trajet variable, avec de larges anastomoses, les filets nerveux gagnent soit l'artère rénale en un plan péri artériel, suivant ses branches de division dans le hile, soit, accessoirement, la capsule du rein.

Ils fourniraient des rameaux intraparenchymateux pour les glomérules et les tubules.

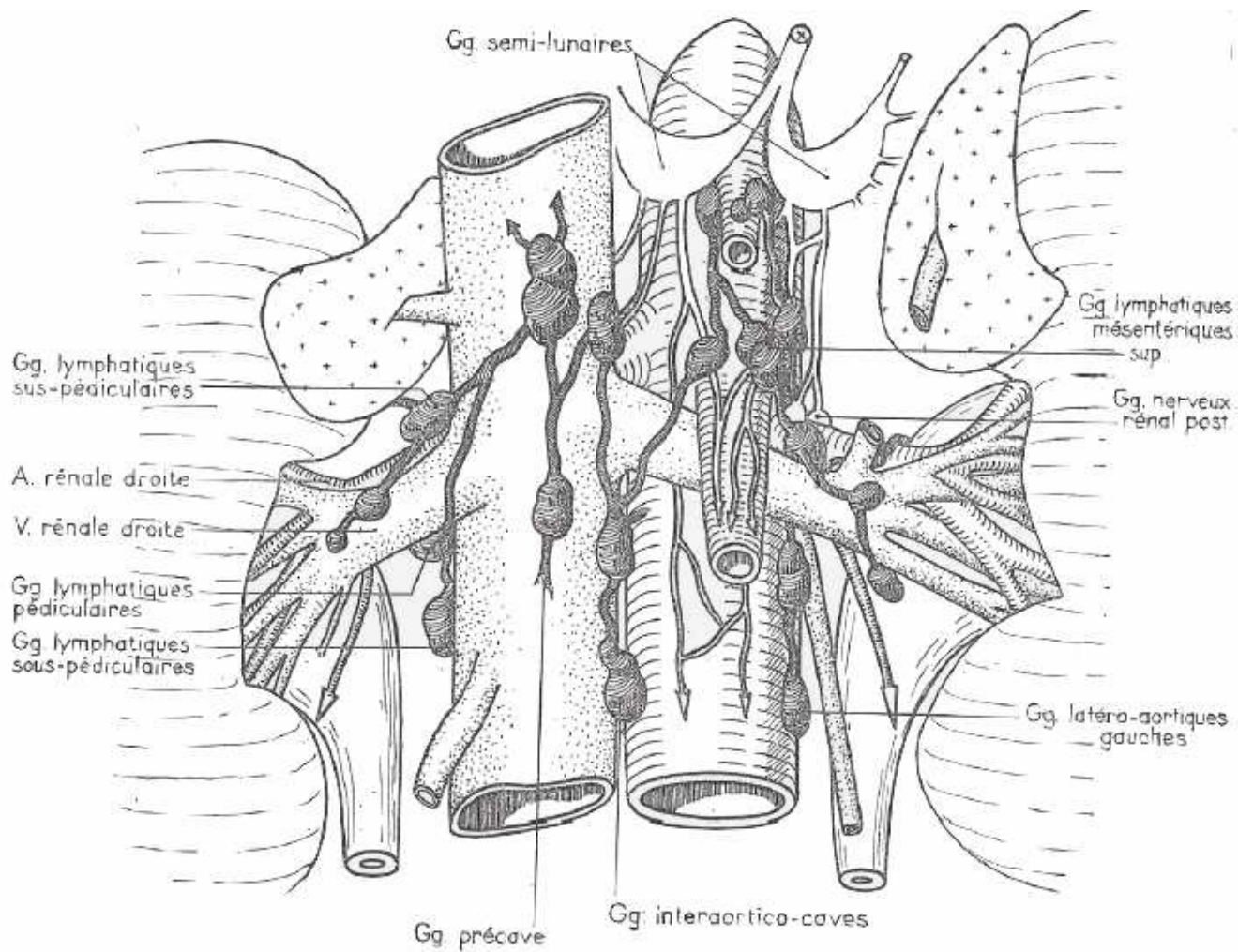


schéma 4 : pédicules rénaux.

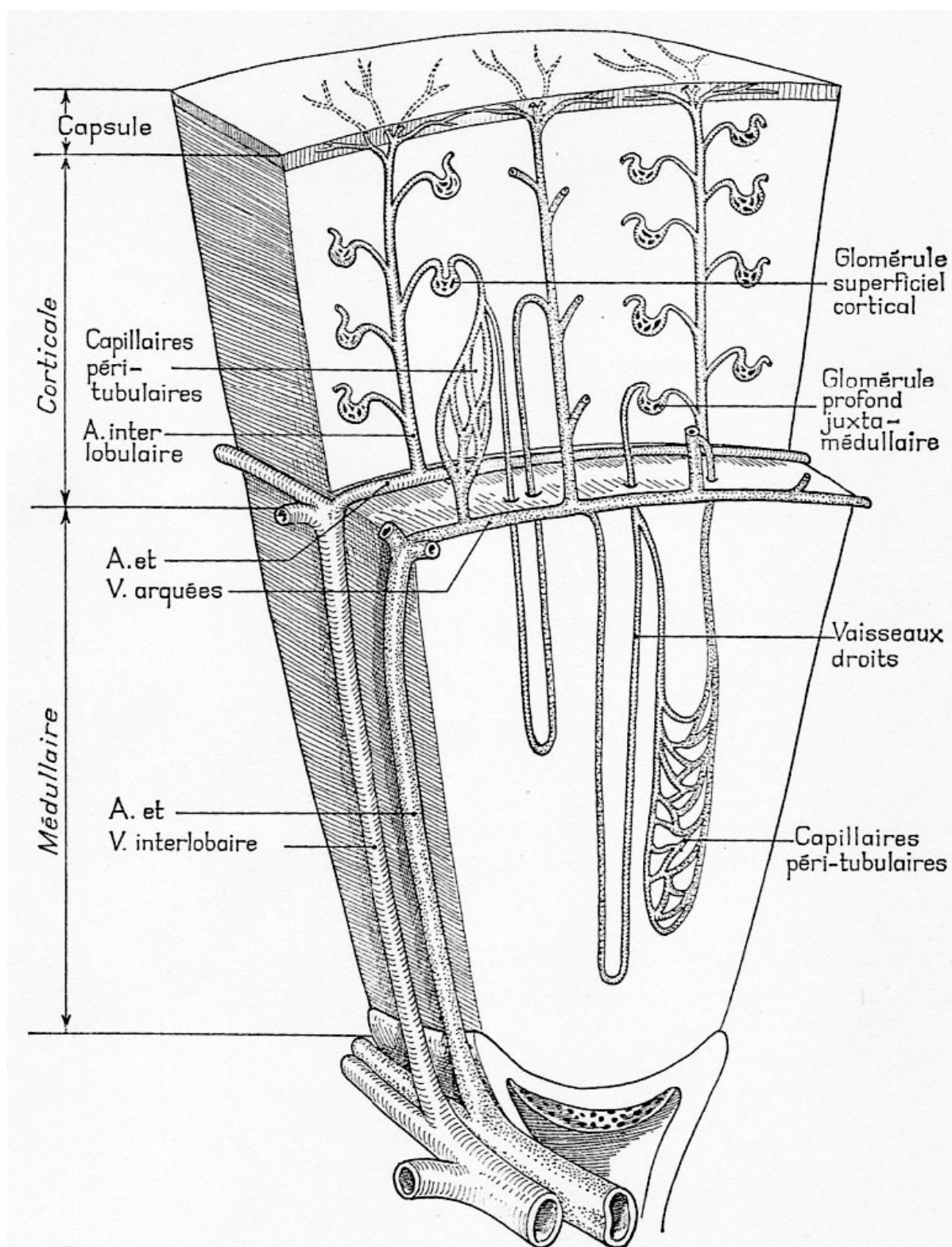


schéma 5 : VAISSEAUX DU REIN :DISPOSITION GENERALE INTRA-RENALE.

II– Histologie du rein:[241]

A–Néphron :

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

On décrit deux catégories de néphrons (fig 1):

–Les néphrons à anse courte descendant dans la partie profonde de la médullaire externe, ils présentent des glomérules situés dans le cortex superficiel et moyen.

–Et les néphrons à anse longue pénétrant dans la médullaire, présentent des glomérules plus volumineux situés le plus souvent dans le cortex profond juxtamédullaire.

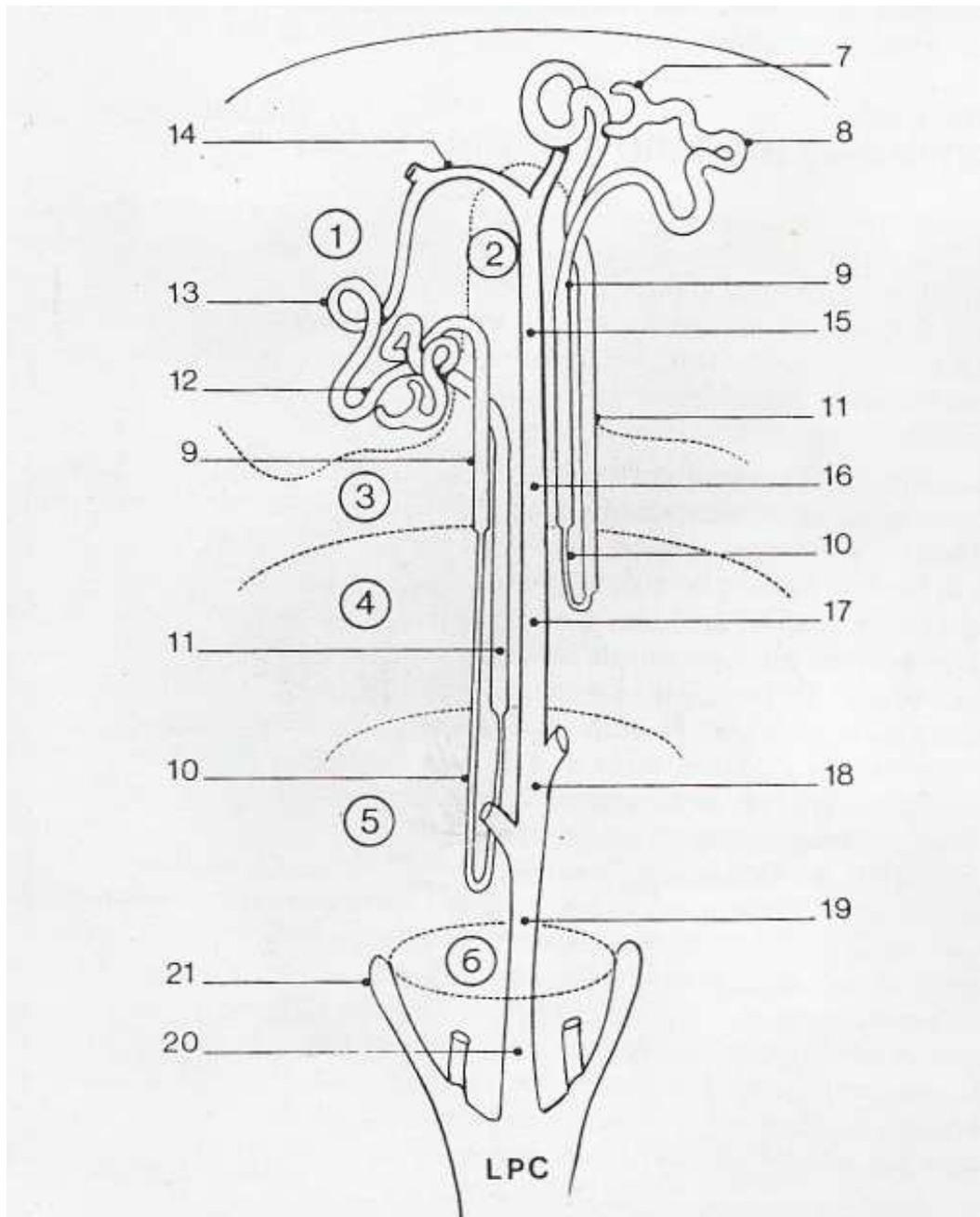
La corticale rénale (fig 1) est constituée par le labyrinthe, ou pars convoluta, entourant les pyramides de Ferrein (ou rayons médullaires ou pars radiata).

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

B–Glomérules [233] :

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

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



1 Disposition schématique des néphrons profonds (à gauche) et superficiels (à droite).
 1. Labyrinthe de la corticale ; 2. rayon médullaire de la corticale ; 3. couche externe (OS) de la médulla externe ; 4. couche interne (IS) de la médulla externe ; 5. médulla interne ; 6. pyramide de Malpighi ; 7. capsule de Bowman ; 8. tube contourné proximal ; 9. tube droit proximal ; 10. tube intermédiaire ou anse fine de Henle ; 11. tube droit distal ; 12. macula densa ; 13. tube contourné distal ; 14. tube connecteur ; 15. tube collecteur cortical ; 16, 17. tube collecteur de la médulla externe dans sa portion OMCD_o (16) et dans sa portion OMCD_i (17) ; 18, 19. tube collecteur de la médulla interne dans son tiers initial ou portion IMCD_i (18) et dans ses deux tiers terminaux ou portion IMCD_t (19) ; 20. tube de Bellini ; 21. fornix. LPC : lumière d'un petit calice.

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

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

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

C-Tubule [36,153]:

1-Tube proximal :

Il est formé par une partie initiale contournée (pars convoluta) située dans le labyrinthe cortical et par une partie droite (pars recta) située dans les rayons médullaires. Il mesure chez l'homme 14 mm de longueur.

En microscopie électronique, les caractéristiques principales de la pars convoluta sont la bordure en brosse apicale, le système vacuolaire lysosomal et les processus interdigités latérobasaux. Alors que la pars recta est constituée de cellules ne comportant pas d'invagination basolatérale.

2-Anse fine de Henle ou tube intermédiaire :

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

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

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

Les cellules présentent de nombreux prolongements cytoplasmiques latéraux basaux interdigités avec les prolongements cytoplasmiques des cellules voisines. Les mitochondries sont nombreuses, allongées et situées près de la membrane plasmique dans les prolongements cytoplasmiques latéraux.

4-Tube contourné distal :

Il est localisé dans le cortex et commence après la lamina densa. Les cellules sont moins hautes qu'au niveau du tube droit distal et les noyaux plus près du pôle apical. Ce pôle apical comporte des microvillosités courtes plus nombreuses et des petites vésicules. Des prolongements cytoplasmiques basolatéraux interdigités sont bien développés et contiennent des mitochondries allongées.

5-Tube connecteur :

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

6-Canaux collecteurs :

Ils dérivent du bourgeon urétéral et drainent l'urine du tube connecteur de la corticale à l'extrémité de la papille rénale où s'abouchent les tubes de Bellini au niveau de l'area cribrosa. L'épithélium est constitué de deux types de cellules: les cellules claires ou principales et des cellules sombres ou intercalaires.

ETUDE EPIDEMIOLOGIQUE

I- Epidémiologie descriptive :

1-Données brutes :

Avec 8293 nouveaux cas estimés en France en 2000, dont 64 % survenant chez l'homme, le cancer du rein représente 3 % de l'ensemble des cancers incidents et se situe, par sa fréquence, au 11^{ème} rang des cancers.

Ce cancer se situe au 13^{ème} rang des décès par cancer (3607 décès dont 65 % chez l'homme) et représente 2,4 % de l'ensemble des décès par cancer. Les taux de mortalité standardisés sont de 4,6 chez l'homme et de 1,7 chez la femme [249].

L'incidence autopsique est de 1,5% [40].

2-Variations géographiques :

Il existe d'importantes variations géographiques de l'incidence. En effet les taux d'incidences les plus élevés sont retrouvés dans le nord-est de la France (Haut-Rhin, Bas-Rhin) et les plus bas dans les départements du Sud

(Isère, Tarn, Hérault). Les taux français sont proches de ceux observés en Europe du Nord, tant pour l'incidence que la mortalité. L'Irlande présente des taux notablement inférieurs à ceux des autres pays européens. L'Italie et la Suisse ont un taux d'incidence supérieur, sans pour autant montrer de surmortalité significative [249].

Sur les différents continents, la tendance générale est à l'augmentation de l'incidence, quelles que soient les régions, les groupes ethniques ou le sexe [160].

Une augmentation forte de l'incidence est également retrouvée aux Etats-Unis dans les résultats du « SEER program » [31]. Ce programme présente les données épidémiologiques provenant de 11 registres de population et de 3 registres hospitaliers couvrant environ 14 % de la population des États-Unis depuis 1973.

Cet augmentation s'accompagne toutefois d'une amélioration de la survie tant aux Etats-Unis que dans divers pays européens [31].

3-Variations selon l'âge :

En 2000, l'âge médian du diagnostic était de 67 ans chez l'homme et de 70 ans chez la femme.

Le taux d'incidence s'élève à partir de 35 ans pour atteindre son maximum à 70 ans. Après 75 ans, l'incidence décroît mais la mortalité reste croissante [249].

L'adénocarcinome rénal peut se rencontrer chez l'enfant, représentant moins de 7 % des tumeurs malignes primitives du rein de l'enfant [126].

4-Sex ratio :

L'incidence est plus élevée chez l'homme avec un sex. ratio de 2 hommes pour 1 femme, faisant suspecter l'implication de facteurs hormonaux ainsi que d'agents chimiques carcinogènes [92].

5-Fréquence selon la localisation :

Le cancer du rein atteint avec la même fréquence aussi bien le côté droit que le côté gauche, comme le montrent les données de la littérature [1,77,164,256].

II- Facteurs de risques :

1-Exposition à la fumée de tabac :

Outre ses effets néphrotoxiques généraux [179], la consommation de tabac est l'un des facteurs de risque de CCR les plus cités [58,86,158].

Le lien de causalité entre consommation de tabac et CCR est aujourd'hui bien établi. Le tabac serait à l'origine d'environ 20 à 30% des CCR chez les hommes, et de 10 à 20% chez les femmes [158].

Les hydrocarbures aromatiques polycycliques, tels que le benzo α pyrène, présents dans la fumée de cigarette constituent des agents génotoxiques potentiels. La biotransformation de tous ces composés en métabolites génotoxiques,

notamment sous l'effet des enzymes du métabolisme des xénobiotiques, constitue une étape essentielle dans l'acquisition de leurs propriétés cancérogènes. Les métabolites ainsi formés pourraient, en passant dans l'urine, constituer un risque génotoxique pour les cellules tubulaires [30].

2– Expositions d'origine professionnelle :

À la différence du cancer de la vessie, le CCR n'est pas considéré comme une tumeur liée à des expositions chimiques en milieu professionnel. Cependant, à la suite de nombreuses études épidémiologiques entreprises depuis près d'un quart de siècle, un excès de risque a été rapporté chez des travailleurs exposés de façon prolongée à certains types d'agents chimiques [58,158].

Les professions exposées sont celles du textile, des entreprises de nettoyage à sec ou de peintures, des cokeries ou bien encore des industries pétrochimiques et métallurgiques [8,190].

Depuis quelques années, une attention particulière a été portée sur l'étude des relations pouvant exister entre l'exposition à un solvant organique chloré, le trichloroéthylène, et le risque de CCR qui, en 1995, a été classé par l'International Agency for Research on Cancer comme cancérogène probable pour l'espèce humaine [106]. L'augmentation chez l'Homme de l'incidence du CCR en relation avec l'exposition au trichloroéthylène a fait l'objet de nombreuses études contradictoires [25,250]. Son action potentiellement néphrocancérogène pourrait être a priori la conséquence de ses effets génotoxiques et néphrotoxiques [25].

L'existence de ces données fonctionnelles ne doit cependant pas faire oublier que ses effets néphrocancérogènes chez l'homme restent à démontrer de manière certaine.

3– Facteurs nutritionnels :

Les facteurs nutritionnels ont été les moins étudiés dans l'étiologie du CCR [114]. Néanmoins, certaines associations ont été mises en évidence. Ces facteurs de risque liés à l'alimentation sont notamment des apports énergétiques importants, de faibles apports en vitamine E et en magnésium ou bien encore la consommation de viande grillée [146]. A l'inverse, une alimentation riche en fruits, en crucifères et en légumes verts aurait un effet protecteur [254]. Le café, le thé et l'alcool ne semblent pas être des facteurs de risque du CCR [259]. La consommation d'alcool n'augmenterait pas le risque de CCR [188].

4–Obésité :

Serait un facteur de risque du CCR surtout chez les femmes [260]. Le facteur étiologique communément utilisé est l'indice de masse corporelle .

Le mécanisme général conduisant à l'existence d'une association entre risque de CCR et obésité n'est pas élucidé, mais il semblerait que la fréquence des variations pondérales puisse jouer un rôle important [144]. Il a aussi été suggéré que l'obésité puisse être associée à une élévation de la concentration en oestrogènes circulants et moduler ainsi le risque de CCR. Cependant, il n'existe pas, au sein de la population féminine, suffisamment d'arguments épidémiologiques pour étayer cette hypothèse [32,145].

5–Les facteurs hormonaux :

Plusieurs éléments semblent en faveur d'une influence hormonale de l'induction du cancer du rein :

- Incidence plus élevée chez l'homme.
- Existence de récepteurs hormonaux dans la cellule rénale normale et tumorale.
- Risque accru chez la femme multipare.
- Risque moindre en cas de première grossesse ou de premières règles tardives .

-Effet protecteur des contraceptifs oraux en dehors de leur association au tabac. [145].

6-La dysplasie multikystique acquise des dialysés :

L'incidence du cancer du rein dans cette affection serait 5 à 7 fois plus élevée que dans la population générale [76].

Le cancer survient à un âge plus précoce (4ème décade) avec un sex. ratio à nette prédominance masculine (7/1). Il est multifocal dans 50% et bilatéral dans 9% des cas avec une histologie tubulopapillaire prédominante [76,105,157].

7-Le cancer sur rein natif chez le transplanté :

Le risque de développé une tumeur maligne est 100 fois plus élevé que dans la population générale. Cependant aucun élément favorisant n'a été retrouvé que se soit la durée de prise en charge en dialyse, la date de transplantation rénale ou le type d'immunosuppression [60]. Ce qui justifie la pratique d'un dépistage régulier soit par une échographie ou un scanner, en particulier spir l  [60].

8-Diabète et hypertension :

  partir d'une étude récente rétrospective portant sur 153 862 patients, il se confirme qu'en comparaison à la population générale les patients diabétiques ont un risque significativement augmenté de cancer de rein [143]. Il est important, néanmoins, de moduler ces résultats en fonction des corrélations étroites qui existent entre le diabète et l'ob s t  [133].

L'hypertension artérielle ne serait pas un facteur de risque indépendant, cependant son association à un index de masse corporelle élevée est responsable d'un risque relatif de 1,9 chez l'homme et 3,2 chez la femme [42].

9-Les formes familiales de cancer du rein :

9-1-Le cancer de rein dans la maladie de Von Hippel-Lindau :

C'est la forme de cancer familial de l'adulte la plus fréquente. On estime que près de 10 % des maladies de VHL sont diagnostiquées après le diagnostic d'un adénocarcinome rénal.

L'âge de survenue se situe dans la 4^{ème} décennie mais des formes de survenue plus jeune (16 à 20 ans) ont pu être décrites [118]. Il n'y a pas de prédominance de sexe [38,39,127].

Une des principales caractéristiques de cette forme de cancer est la fréquence de la bilatéralité (60 à 75 %) et de la multifocalité (60%) le plus souvent synchrones [127,150].

Sur le plan histologique, on retrouve essentiellement des adénocarcinomes à cellules claires, habituellement de bas grade, et souvent découverts à un stade précoce du fait de la surveillance de ces patients [118,226,245].

9-2-Les cancers du rein dans les syndromes tumoraux familiaux hors VHL

9-2-1-La sclérose tubéreuse de Bourneville :

Les manifestations rénales sont détectées chez 94 % des patients atteints de STB. Elles constituent la deuxième cause de mortalité après l'atteinte neurologique [251]. L'atteinte peut se manifester sous trois formes : l'angiomyolipome, les kystes rénaux et le cancer du rein.

9-2-2-Le syndrome de Birt-Hogg-Dube :

Les tumeurs observées sont surtout les oncocytomes, tumeurs bénignes cutanées, pneumothorax spontanés, parfois adénocarcinomes du rein. Un diagnostic génétique est possible se basant sur la détection du gène BHD situé au niveau du locus 17p 11.2 du chromosome 17.

9-2-3-La léiomyomatose cutanée familiale :

Les tumeurs observées sont les carcinomes tubulo-papillaires du rein, léiomyomes cutanés et viscéraux, léiomyosarcomes.

Sur le plan clinique, les carcinomes à cellules rénales associés à la léiomyomatose cutanée familiale se distinguent des autres cancers du rein héréditaires (VHL, BDH) dans la mesure où ils sont le plus souvent unifocaux, et tubulo-papillaires, particulièrement agressifs avec risque de métastases précoces [147,186].

9-3-Le cancer du rein familial en dehors des phacomatoses [160]:

9-3-1-Les adénocarcinomes non-papillaires :

Ils présentent les mêmes caractéristiques cliniques que le cancer du rein survenant dans le cadre de la maladie de VHL . Mais leur survenue est plus précoce avec une fréquence élevée des formes bilatérales et multifocales.

9-3-2-Les adénocarcinomes papillaires :

Les formes familiales sont exceptionnelles.

GENETIQUE

La génétique des tumeurs du rein concerne à la fois les formes héréditaires et les formes sporadiques de l'affection.

Les formes héréditaires, bien que rares (1 à 2 % des cas), méritent d'être connues du fait de leurs particularités cliniques et évolutives et en raison de la surveillance voire du conseil génétique à mettre en oeuvre chez les apparentés.

Dans les tumeurs sporadiques, les recherches actuelles s'orientent vers l'établissement d'une carte moléculaire corrélée à l'histoire naturelle des cancers. Ceci a pour objectif de déterminer des cibles potentielles de traitement fondées sur les gènes et leur fonctions, qui pourront à l'avenir permettre d'utiliser le concept de pharmaco-génomique. La recherche d'altérations génétiques dans les tumeurs sporadiques a également pour but une caractérisation génotypique des tumeurs, permettant de compléter la classification histologique.

I– Adénocarcinome rénal à cellules claires:

1– Formes familiales :

Les formes familiales représentent environ 1 à 2% des cancers du rein [67]. On distingue 2 types de cancers du rein familiaux à cellules claires chez l'adulte: le cancer du rein dans le cadre de la maladie de Von Hippel–Lindau qui est le plus fréquent et le cancer du rein "commun" qui n'est rattaché à aucun syndrome particulier.

1–1–Maladie de Von Hippel–Lindau :

Cette phacomatose héréditaire est très rare. Son incidence est de 1/36000 naissances, et sa prévalence est de 1/53000 habitants. Elle affecte sans doute près de 1500 patients en France [135,203].

Il s'agit d'une maladie à transmission autosomique dominante, à forte pénétrance (95% à 60 ans), pour laquelle un seul gène est en cause, le gène VHL situé sur le bras court du chromosome 3 [135,203].

a) Diagnostic :

Cette maladie associe des hémangioblastomes de la rétine et du système nerveux central (60 à 80%), des adénocarcinomes et des kystes rénaux (30 à 60%), des kystes et des tumeurs pancréatiques (30 à 70%), des phéochromocytomes (10 à 20%), des tumeurs du sac endolymphatique (2 à 11%), des cystadénomes de l'épididyme (20–50%). Chaque type de tumeur a un âge spécifique de début [48].

Les critères diagnostiques de la maladie de von Hippel–Lindau sont :

–Antécédent familial de VHL et 1 localisation de la maladie.

–Pas d'antécédent familial et 2 localisations de la maladie.

L'hémangioblastome rétinien est quasi pathognomonique de l'affection.

L'absence d'antécédent familial chez des sujets atteints de la maladie de VHL peut être expliquée par l'existence d'une mutation «de novo». Ceci se rencontre dans 20% des cas [204].

b)Aspects génétiques :

- ♦ Le gène VHL et ses mutations [48] :

Le gène VHL (3p25–p26) est le seul à être impliqué dans la maladie de VHL. C'est un gène suppresseur de tumeur, identifié en 1993, il est exprimé dans tous les tissus et à tous les stades de développement. Il code pour la protéine pVHL qui a pour principale fonction la régulation négative de la production du VEGF, facteur clé de l'angiogenèse. Les fonctions de la protéine pVHL ne se limitent pas uniquement au processus de l'angiogenèse mais interviennent également dans la différenciation et le contrôle de la prolifération cellulaire.

Les altérations germinales du gène VHL sont à l'origine de la maladie de VHL, alors que les altérations somatiques sont responsables de la majorité des adénocarcinomes à cellules claires sporadiques et des hémangioblastomes sporadiques.

La mutation causale du gène VHL est identifiable chez presque tous les patients atteints de cette affection. Il s'agit le plus souvent de mutations ponctuelles (75% des cas) portant sur la séquence codante, mais des micro-délétions, des micro-insertions ou des délétions étendues ont également été observées. Plus de 150 mutations différentes ont été répertoriées sur l'ensemble des 3 exons .

♦ **Corrélations génotype-phénotype [48] :**

Il existe une corrélation entre le type de mutation germinale du gène VHL et le type de localisation de la maladie. En revanche cette corrélation n'est pas absolue en ce qui concerne la sévérité des lésions chez des individus porteurs de la même mutation.

c) Particularités pronostiques des tumeurs rénales familiales :

Les patients atteints de VHL vivent en moyenne jusqu'à 40 à 50 ans. Le pronostic de la maladie de VHL a été amélioré par la réduction de la mortalité due aux hémangioblastomes cérébelleux.

Il est actuellement fonction de l'évolution du cancer du rein dont la survenue est plus tardive dans l'histoire de la maladie et représente 30 à 50% des décès en raison de la prise en charge souvent tardive. En ce qui concerne le potentiel métastatique des cancers du rein, il semble qu'il soit inférieur à celui des formes sporadiques: avec une fréquence des cas métastatiques de l'ordre de 8% contre 50% en général dans les formes sporadiques [49].

d) Indications du dépistage génétique :

Un typage génétique du ou des sujets atteints puis des membres de la famille permet la mise en évidence de mutations du gène VHL et l'identification des sujets prédisposés à cette maladie. En ce qui concerne les enfants, l'âge de 5 ans peut être proposé pour demander le diagnostic génétique, dans la mesure où les manifestations les plus précocement observées se situeraient à cet âge.

Enfin, une recherche de mutation constitutionnelle du gène VHL devrait également être proposée à tout patient porteur d'une tumeur évoquant une maladie de VHL même en l'absence d'antécédent familial notamment en ce qui concerne le rein, devant un adénocarcinome à cellules claires bilatéral ou multiple ou encore à début précoce avant 45 ans.

1-2-Cancer du rein commun familial à cellules claires :

Différents cas de formes familiales de cancer du rein survenant en dehors de la maladie de VHL ou de tout autre syndrome héréditaire ont été publiés [49]. Ces tumeurs ont en commun l'âge de survenue précoce (45 ans en moyenne), la bilatéralité, la multifocalité et les récurrences fréquentes.

a)Aspects génétiques :

Il existerait une prédisposition génétique à transmission autosomique dominante à pénétrance variable en fonction de l'âge. Dans certaines familles, des anomalies cytogénétiques constitutionnelles à type de translocation ont été retrouvées. Elles ont fait supposer que le gène en cause pouvait se situer aux points de cassure de la translocation (chromosome 3 ou 8 notamment) [49].

b) Dépistage :

Toute forme familiale de cancer du rein à cellules claires nécessite une recherche de mutation du gène VHL. Une fois la maladie de VHL éliminée, le diagnostic peut être retenu de cancer du rein commun familial à cellules claires.

Il est alors indiqué de pratiquer un caryotype constitutionnel afin de rechercher une éventuelle anomalie (notamment une translocation) impliquant le chromosome 3p. Les méconnaissances du mode de transmission, le (ou les) gène(s) impliqués, et la rareté des anomalies observées en cytogénétique, conduisent à une surveillance clinique de tous les membres de la famille. Certains ont proposé de pratiquer dès l'âge de 30 ans une échographie rénale tous les 2 à 3 ans [141].

2– Formes sporadiques :

La susceptibilité aux carcinogènes environnementaux a été étudiée dans de nombreux cancers au cours de ces dernières années. Au sujet des adénocarcinomes à cellules claires, les résultats préliminaires concernent les polymorphismes de plusieurs enzymes du métabolisme de détoxification des carcinogènes.

Le gène VHL peut également être impliqué dans les cancers du rein non familiaux et son altération représenterait une étape précoce de la carcinogenèse rénale [261].

En revanche des mutations du gène VHL observées dans les formes sporadiques sont différentes des mutations germinales de la maladie de VHL : les mutations sont réparties de manière plus régulière sur les 3 exons du gène, ne touchent pratiquement jamais la région correspondant à la liaison avec l'élongine et intéressent plus souvent l'exon 2 que dans les formes héréditaires [17,204].

II– Carcinome tubulo–papillaire:

Représentent 10% des formes sporadiques de cancers du rein [261].

1–Formes familiales :

1–1– Aspects cliniques :

Les formes familiales de CTP sont rares et leur fréquence de survenue n'est pas connue. Comme pour les autres formes familiales de cancer du rein, l'âge de survenue est plus précoce que dans les formes sporadiques et la localisation volontiers multifocale et bilatérale [261].

1–2– Aspects génétiques :

Un locus de prédisposition a été identifié sur le chromosome 7 en position 7q31– q34 et s'est révélé être le siège du proto-oncogène c– MET (7q31.1–q34) [214] pour lequel des mutations constitutionnelles ont été observées chez les sujets atteints dans 80% des familles étudiées [213].

Dans certaines familles l'oncogène MET n'est pas impliqué, ce qui suggère au moins un autre gène de prédisposition. Le locus 1q21 présent sur le chromosome 1 pourrait ainsi être le siège d'un gène encore inconnu impliqué dans les familles où existent à la fois des carcinomes papillaires de la thyroïde et des carcinomes tubulo–papillaires rénaux [155].

1–3–Implications pratiques :

Lorsqu'on peut rechercher et mettre en évidence une mutation de l'oncogène met dans la famille, le dépistage génétique peut être proposé aux apparentés afin de pratiquer un dépistage clinique pour les sujets porteurs. Dans le cas contraire, il faut envisager une surveillance clinique de tous les membres de la famille.

2-Formes sporadiques :

La trisomie 7 et 17 et la perte du chromosome Y chez l'homme sont les altérations cytogénétiques les plus fréquemment observées. Des mutations de l'oncogène MET n'ont été observées dans les CTP sporadiques que dans 13% des cas suggérant l'implication plus fréquente d'autres gènes dans les formes sporadiques [214].

Par ailleurs, une translocation somatique entre le chromosome 1 et le X, t(X ;1)(p 11.2;q21) a été rapportée dans certains CTP.

III- Carcinome à cellules chromophobes:

Aucune formes familiales de carcinome rénal à cellules chromophobes n'a été décrites jusqu'à nos jours dans la littérature.

En ce qui concerne les formes sporadiques, les altérations génétiques identifiables sur des caryotypes de cellules tumorales concernent le plus souvent les chromosomes 1, 2, 6, 10, 13 et 17.

Des pertes d'hétérozygotie en 3p ont été observées dans 25% des cas [119] alors que des mutations du gène VHL semblent des événements rares [119,221].

IV-Carcinome de Bellini (carcinome des tubes collecteurs):

Cette forme histologique représente 0,4 à 2,6% des carcinomes du rein [261]. Les études génétiques sont exceptionnelles, probablement en raison de la rareté de ces tumeurs et aucune altération spécifique n'a été décrite. Les monosomies 18 et 21, et la perte du chromosome Y sont les anomalies prédominantes [261].

Des LOH en 19p (60% des cas), 8p (48%), 6p (45%), 21q (40%) et 13q (50%) ont également été décrites. En revanche le chromosome 3p ne semble pas fréquemment impliqué.

ANATOMO-PATHOLOGIE :

L'ADK rénal ou carcinome à cellules rénal représente 89 % des cancers du rein. Le reste des cancers du rein est représenté par les sarcomes, les tumeurs blastémateuses, les tumeurs neuroectodermiques, les lymphomes et les métastases rénales.

L'examen anatomo-pathologique est réalisé sur la pièce de néphrectomie totale ou partielle, il repose sur un examen macroscopique minutieux associé à des prélèvements dirigés sur une pièce opératoire permettant le diagnostic histologique et l'établissement d'un certain nombre de facteurs pronostiques [133].

L'anatomie pathologique des cancers du rein a régulièrement évolué depuis le début du XIXème siècle. Cette évolution a été émaillée de difficultés diagnostiques et terminologiques comme en atteste la multitude de synonymes attribués aux carcinomes à cellules rénales [55,175] ; tels qu'hypernéphrome, tumeurs de Grawitz, épithélioma à cellules claires ou encore adénocarcinome.

Les deux synonymes les plus utilisés sont l'ADK et les tumeurs de Grawitz.

À la suite des conclusions du Workshop « Impact Of Moléculaire Génétiques on the classification of renal cell tumor » à Heidelberg en octobre 1996, l'Union Internationale Contre le Cancer (UICC) and the American Joint Committee on Cancer (AJCC) proposent une nouvelle classification des carcinomes à cellules rénales en 1997 [229]. Cette nouvelle classification tient compte des caractéristiques morphologiques mais également génétiques ainsi que du potentiel évolutif de chacune de ces tumeurs [170].

I-Les carcinomes à cellules rénales conventionnelles (claires et/ou acidophiles) :

Cette tumeur représente 70 % des carcinomes à cellules rénales. Le sex. ratio est de 2 hommes pour 1 femme, avec un pic d'incidence à la sixième décade.

1 – Aspect macroscopique :

Il s'agit le plus souvent d'une tumeur de taille volumineuse (8cm en moyenne), sans localisation préférentielle au sein du parenchyme rénal. La tumeur est typiquement sphérique, la limite entre la tumeur et le tissu rénal est en générale bien définie en tout cas au début, avec formation d'une pseudocapsule, qui lors de la croissance tumorale peut être envahie par extension directe ou par des petits nodules satellites.

La surface de la tumeur est lisse et brillante. À la coupe, la couleur jaune-châmois est caractéristique, les tumeurs volumineuses sont marquées par des remaniements sous la forme de territoires de nécrose parfois pseudokystique, d'hémorragie rouge sombre, de travées de fibrose et de calcifications.

Les CCR peuvent prendre une forme particulière à prédominance kystique, uni ou multikystique, cette forme représente 5 % des CCR.

2 – Aspect microscopique :

La couleur jaune de la tumeur s'explique par un contenu cytoplasmique riche en lipides, mais également en glycogène. Ce contenu lipidique sera dissous et sera à l'origine de l'aspect optiquement vide, clair des cellules.

À ces cellules claires se mêlent des cellules à cytoplasme acidophile (rouge en coloration hématoxyline-éosine) en proportion variable. Les noyaux présentent une taille et une forme variables selon les tumeurs, un aspect qui donne lieu à la cotation pronostique à quatre degrés de Fuhrman [70]. L'architecture de ces cellules peut être de type acineux, tubulaire, voire kystique ou en nappes au sein d'un stroma peu abondant mais comportant un très riche réseau de structures vasculaires extrêmement fines et communicantes [171,175,252].

Les formes kystiques sont une réelle entité anatomoclinique qui peuvent poser des problèmes d'interprétation diagnostique car les cellules tumorales peuvent

n'être localisées qu'à une petite partie du kyste. Enfin, quelle que soit l'architecture, les remaniements observés en macroscopie existent aussi à l'examen histologique.

3– Grade nucléaire :

Afin de permettre une meilleure évaluation de ce type de tumeurs aux formes hétérogènes, un grade purement nucléaire, simple et reproductible a été proposé en 1982 par Fuhrman [70].

Ce grade tient compte uniquement de l'aspect des noyaux, sans intégrer l'architecture tumorale, le type cellulaire ou le contenu cytoplasmique. Le grade nucléaire le plus élevé est le seul pris en compte.

Quatre grades de gravité croissante sont décrits:

- Grade I : Les noyaux sont réguliers et de petite taille. Les nucléoles ne sont pas visibles.
- Grade II : Les noyaux sont irréguliers et plus volumineux. Les nucléoles sont visibles (x400).
- Grade III : Les noyaux sont volumineux et nettement irréguliers. Les nucléoles sont visibles à un plus faible grossissement (x 100).
- Grade IV : Les cellules sont géantes, monstrueuses et multinucléées.

En pratique, les carcinomes à cellules rénales sont principalement de grade II ou III (71% selon l'enquête épidémiologique AFU) [43]. Cette classification est parfaitement adaptée aux carcinomes à cellules rénales.

II–Les tumeurs papillaires (ou chromophile) :

Ces tumeurs représentent 10% des carcinomes à cellules rénales. Elles sont plus fréquentes chez l'homme que chez la femme (sex. ratio : 8 / 1). L'âge moyen se situe dans la sixième décennie.

Elles représentent le type histologique le plus fréquemment retrouvé chez les hémodialysés ayant développé une dysplasie multikystique acquise.

Elles se distinguent par des anomalies cytogénétiques différentes des autres CCR et une agressivité moindre que les carcinomes à cellules claires [154,252].

1 – Aspect macroscopique :

Il s'agit le plus souvent de tumeur de petite taille d'au moins 0.5 cm de grand axe, ce qui la différencie de l'adénome cortical rénal qui, à l'échelon histologique, présente le même aspect [88].

Elle est de couleur beige ou jaune, à prédominance solide, bien circonscrite par une pseudocapsule fibreuse épaisse, limitée au cortex et de consistance molle. Il peut exister des territoires de nécrose et d'hémorragie au sein du tissu tumoral. Enfin, il faut souligner que ces tumeurs sont plus souvent multifocales (39%) que les autres types de CCR, avec un pourcentage non négligeable de bilatéralité (4%) et d'association à des adénomes corticaux rénaux [5,175].

2 – Aspect microscopique :

Une tumeur est considérée comme un CCR papillaire lorsqu'elle présente une architecture papillaire ou tubulopapillaire prédominante et dépourvue de cellules à cytoplasme clair [5].

Ces papilles consistent en un axe conjonctivovasculaire tapissé de cellules néoplasiques. Les cellules néoplasiques sont acidophiles ou basophiles, selon la quantité abondante ou non du cytoplasme.

Les atypies nucléaires sont variables mais le noyau est en général de petite taille avec des atypies discrètes, mais parfois plus marquées [5,175,252].

III–Les carcinomes à cellules chromophobes :

Ces tumeurs ont été identifiées en 1985 par THOENES [235]. Elles représentent 5% des carcinomes à cellules rénales et sont plus fréquents chez la femme. La moyenne d'âge est la sixième décade.

Ces carcinomes se caractérisent par un aspect morphologique particulier et par un pronostic plus favorable que les autres CCR. Mais, il est possible que l'évolution soit péjorative avec survenue de métastases. [175,200,234,236, 252] .

1– Aspect macroscopique:

Le plus souvent unilatéral, il se présente comme une tumeur pouvant atteindre une taille considérable, de 2 à 22 cm (en moyenne 8 cm), bien limitée, de couleur claire, beige, homogène sans territoire de nécrose ou d'hémorragie [171,175,230,252].

2– Aspect microscopique :

L'architecture est en général solide, parfois trabéculaire ou alvéolaire. Les cellules ont un aspect très particulier, avec une variation de teinte du cytoplasme liée au rapport entre la quantité de microvésicules et de mitochondries.

Le cytoplasme abondant, est tantôt acidophile pâle (riche en microvésicules), tantôt acidophile (plus riche en mitochondries) condensé en périphérie, avec des limites bien définies lui donnant un aspect de cellule végétale. Ces microvacuoles cytoplasmiques apparaissent colorées en bleu par la coloration au fer colloïdal de Hale. Le noyau est central ou excentré, à contours souvent discrètement irréguliers, avec un nucléole à peine perceptible [175,252].

Ce type de CCR ne doit pas être confondu avec un oncocytome et le diagnostic différentiel se fait à partir de données morphologiques aidées de la coloration de Hale, qui n'apparaît positive qu'au niveau apical pour les oncocytomes alors qu'elle l'est de façon diffuse et homogène dans l'ensemble du cytoplasme pour les CCR chromophobes [37].

IV–Les carcinomes des tubes collecteurs ou de Bellini :

Ces tumeurs sont rares (1%) et d'évolution très péjorative. Elles sont à nette prédominance masculine et l'âge moyen est de 55 ans.

1– Aspect macroscopique :

La tumeur est généralement plus petite que les CCR conventionnelles, d'environ 5 cm en moyenne et de couleur blanc gris. Elle est en général mal limitée et se situe dans la région médullaire pour s'étendre au sein du cortex.

Parfois, la tumeur prend un aspect multikystique par dilatation des canaux qui la constituent [175,252].

2– Aspect microscopique :

ce sont essentiellement des tumeurs d'architecture ductulaire et papillaire. Les cellules qui composent ces papilles sont cubiques et bombent dans la lumière, donnant un aspect en « clou de tapissier ». Elles peuvent être claires, basophiles ou granuleuses et comportent des noyaux atypiques, intégrant cette tumeur dans un haut grade nucléaire de malignité. On retrouve parfois des dépôts de mucine aussi bien dans le cytoplasme que dans la lumière des tubes; cette caractéristique peut aider au diagnostic.

Le stroma est un des éléments caractéristiques de cette tumeur ; en effet elle s'entoure d'un stroma à réaction desmoplastique et inflammatoire qui s'étend de proche en proche vers les tubes adjacents.

Le spectre histologique de cette tumeur est très varié et on isole des formes à cellules fusiformes, voire d'allure sarcomatoïde, ainsi que des formes kystiques de bas grade de malignité dont le pronostic serait meilleur.

De même, le carcinome médullaire du rein, isolé chez des sujets de race africaine atteints de drépanocytose, est à intégrer dans le cadre des carcinomes des tubes collecteurs de haut grade de malignité.

On retrouve enfin des cellules atypiques aux noyaux hyperchromatiques qui colonisent les tubes à distance de la tumeur, donnant une allure de tubes « dysplasiques ».

Ces tumeurs sont d'évolution très péjorative, à l'exception de la forme kystique. Les carcinomes de Bellini sont souvent des tumeurs de haut grade, de haut stade et de mauvais pronostic.

V–Carcinome à cellules rénales non classées :

C'est un diagnostic que l'on pose lorsque le néoplasme ne répond pas aux critères macroscopiques et microscopiques des autres types histologiques. Il présente environ 4 à 5% des CCR. [133].

VI– Différenciation sarcomatoïde :

Cette différenciation peut être présente dans n'importe quel type de CCR, raison pour laquelle elle ne présente plus un type particulier de CCR dans la nouvelle classification [120,230], mais indique le caractère agressif, de pronostic défavorable du carcinome dont elle dérive.

Elle constitue des territoires blanchâtres, nécroticohémorragiques et mal limités. À l'échelon microscopique, les cellules néoplasiques, souvent atypiques, comportent un cytoplasme fusiforme, rappelant celui des sarcomes. Ces cellules conservent un caractère immunohistochimique de type épithélial, qui permet leur diagnostic différentiel avec un sarcome, tout comme l'existence de zone de transitions avec les territoires carcinomateux [252].

CLASSIFICATION TNM DES CANCERS DU REIN :

La classification utilisée actuellement est celle adoptée en 1997 dans la 4^e édition du «TNM atlas» de l'UICC [229] puis actualisée en 2003 dans sa 6^e édition.

I-Règles de classification :

Cette classification s'applique uniquement aux adénocarcinomes. Une confirmation histologique est indispensable.

Si un curage ganglionnaire est pratiqué, l'analyse pathologique doit ramener au moins 8 ganglions (modification de la 6^e édition 2003). Les ganglions lymphatiques régionaux sont les ganglions hilaires, para-aortiques et para-caves.

Le côté ne modifie pas la classification N.

Les catégories pT et pN correspondent aux catégories T et N après l'analyse histologique.

II-Classification :

T – Tumeur primitive

-Tx Tumeur primitive non évaluable.

-T0 Pas de tumeur primitive décelable.

-T1 Tumeur inférieure à 7cm dans sa plus grande dimension limitée au rein :

T1a: Tumeur de 4 cm ou moins dans sa plus grande dimension limitée au rein.

T1b: Tumeur de plus de 4 cm et de moins de 7 cm dans sa plus grande dimension limitée au rein. (modification de la 6^e édition 2003).

-T2 Tumeur de plus de 7 cm dans sa plus grande dimension limitée au rein.

-T3 Tumeur étendue aux veines rénales ou envahissant la glande surrénale ou les tissus péri-rénaux mais sans franchissement du fascia de Gérota.

T3a: Tumeur envahissant la glande surrénale ou les tissus péri-rénaux mais sans franchissement du fascia de Gérota.

T3b : Tumeur avec extension macroscopique dans la ou les veine(s) rénale(s) ou dans la veine cave sous-diaphragmatique.

T3c : Tumeur avec extension macroscopique dans la veine cave sus-diaphragmatique.

-T4 Tumeur dépassant le fascia de Gérota.

N – Adénopathies régionales

-Nx Adénopathies régionales non évaluables.

-No Pas d'adénopathie régionale métastatique.

-N1 Adénopathie métastatique unique.

-N2 Adénopathies métastatiques multiples.

M – Métastases

-Mx Métastases non évaluables.

-M0 Absence de métastase

-M1 Présence de métastase(s).

FACTEURS PRONOSTIQUES :

Différents facteurs pronostiques ont été identifiés: la taille de la tumeur [91,242], le grade nucléaire [84,128,242], le type histologique avec présence d'une inflexion sarcomatoïde [20,73], l'existence de nécrose tumorale [20,73], l'atteinte de la voie excrétrice, l'état général (ECOG-PS), l'expression du gène Ki-67 [129] et la ploïdie cellulaire [148].

I-Etat général [160]:

Il semble nécessaire de connaître l'état général du patient. Ainsi, l'évaluation du performance status soit par l'index de Karnofsky soit par la classification ECOG est un facteur pronostique important.

L'avantage de la classification ECOG est d'être simple et facilement utilisable : elle classe les patients selon les critères suivants :

- 0 – vie normale,
- 1 – patients en arrêt de travail mais non alités,
- 2 – patients alités moins de 50% de son temps,
- 3 – patients alités plus de 50% de son temps,
- 4 – patients grabataires.

II-Facteurs pronostiques histopathologiques :

1-La classification TNM :

Est incontestablement le premier outil pronostique simple et fiable dont nous disposons à l'heure actuelle. Des travaux sont cependant nécessaires pour continuer d'améliorer sa pertinence pronostique.

La taille tumorale est la principale caractéristique qui distingue les tumeurs T1 des tumeurs T2 depuis la classification TNM 1987. Cependant le seuil optimal a été le sujet de beaucoup de controverses. Différentes valeurs furent proposées et c'est

finalement le seuil de 4 cm qui a été choisi dans la version 2003 principalement du fait que c'est également le seuil communément admis pour l'indication de chirurgie partielle [89]. D'ores et déjà des séries n'ont pas trouvé de différence de survie entre les tumeurs T1b et les tumeurs T2.

Plusieurs autres variables importantes de l'actuelle classification TNM doivent être évaluées par de larges études. Tout d'abord il est fortement suggéré que les tumeurs T3a par envahissement de la graisse et les tumeurs T3a par envahissement de la surrénale ont des devenir différents. Ainsi Han de l'UCLA propose que les tumeurs T3a surrénaliennes soient classées T4 [94]. De plus un nombre croissant de publications suggère que l'envahissement de la voie excrétrice est un facteur pronostique indépendant et que de telles tumeurs devraient probablement être classées T3 [181]. Enfin il n'est pas clair que les tumeurs T3b avec ou sans envahissement cave aient vraiment le même pronostic et la sous classification T3b/T3c mérite également d'être revue [121].

2- Le grade de Fuhrman :

C'est le deuxième facteur pronostique incontournable dans le cancer du rein. Il a été décrit en 1982 et c'est maintenant un facteur pronostique largement admis [70]. Il a été reconnu comme facteur pronostique indépendant dans la plupart des modèles pronostiques [68].

Cependant il pose le problème de sa subjectivité et de sa reproductibilité. D'une part il existe des variations intra et inter observateur [3] et d'autre part les pathologistes ont sans doute varié et amélioré leur façon de grader avec le temps [149]. Cela pose bien sûr le problème de la validité de toutes les études rétrospectives qui s'étalent sur de longues périodes de temps.

3– Type cellulaire :

De façon simplifiée, l'agressivité des CCR apparaît décroissante dans l'ordre suivant : canal collecteur < cellules conventionnelles < papillaires < chromophobes, en soulignant cependant le caractère péjoratif d'une éventuelle composante sarcomatoïde associée [64,78,170].

4– Envahissement veineux microscopique :

Dans les différentes séries étudiées, la fréquence de l'angio-invasion variait de 22 à 36,5 %, tous stades confondus. Elle apparaît liée à la progression métastatique ainsi qu'à la survie [132,246].

III– Facteurs pronostiques génétiques et moléculaires :

1– Ploïdie :

La cytométrie permet de mesurer le contenu en ADN (ploïdie) du tissu tumoral et son index de prolifération (cellules en phase S). Si l'aneuploïdie représente un marqueur tumoral pour certains carcinomes (en particulier d'origine mammaire et colorectale), les études réalisées quant à sa place dans le CCR sont contradictoires. [54,78].

2– Marqueurs de la prolifération :

Il n'est pas possible en l'état actuel des connaissances de faire des recommandations sur la valeur et l'utilisation des facteurs pronostiques biologiques [161]. Les études sont nombreuses, souvent rétrospectives, les échantillons ne sont pas nécessairement grands et les variables ne sont pas nécessairement comparées aux facteurs pronostiques les plus robustes. On retiendra simplement à titre d'indication trois marqueurs prometteurs : **KI67** qui est un marqueur de prolifération cellulaire [205], **CD44** qui est un facteur d'adhésion cellulaire [183] et **VEGF** qui est un facteur de croissance vasculaire [107]. VEGF est potentiellement la plus intéressante des molécules car elle peut aussi être une cible thérapeutique [257].

3- Marqueurs de l'apoptose [54,78] :

L'hyperexpression de la protéine p53 et Bcl2 a été décrite dans quelques études mais ne semble pas se comporter comme un facteur pronostique indépendant.

D'autres molécules comme la cycline A et la p21 sont encore en phase d'évaluation.

DIAGNOSTIC :

I–Clinique :

1–Découverte fortuite :

L'utilisation de plus en plus répandue de l'échographie, de la TDM abdominale et plus récemment de l'imagerie par résonance magnétique a permis d'augmenter à près de 60 % le diagnostic des cancers du rein à un stade pré symptomatique [151].

2–Signes urologiques :

–**Hématurie** : C'est le symptôme urologique le plus fréquent (35 à 40% des cas). L'hématurie représente 48% des formes symptomatiques dans l'enquête épidémiologique de l'AFU [43]. Elle est isolée dans 20% des cas . L'hématurie est classiquement isolée, totale, macroscopique, indolore et intermittente. Elle garde toute sa valeur d'alarme lorsqu'elle survient chez un malade sous anti-coagulants et justifie une exploration complète de l'appareil urinaire [41].

–**Douleur** : représente le mode de découverte dans 10 % des cas, peut être liée à des hémorragies intratumorales, à des compressions, à une migration d'un caillot dans l'uretère ou à des envahissements nerveux [133].

–**La masse lombaire** : elle est de plus en plus rarement un mode de découverte, 2 à 5 % à l'heure actuelle.

–**Varicocèle** : d'apparition récente est typique et exceptionnelle.

–**L'hématome spontané rétropéritonéal** doit faire évoquer systématiquement un cancer du rein [133].

3-Signes généraux :

L'asthénie, l'amaigrissement, l'anorexie ou le fébricule sont associés à un signe urologique dans 1 cas sur 2, mais ils peuvent être isolés et constituer le mode de découverte dans 10% des cas. Ces symptômes sont le témoin d'une tumeur agressive ou d'une forme métastatique.

4-Syndromes paranéoplasiques :

Ils surviennent dans moins de 5% des cas. Ces divers syndromes paranéoplasiques peuvent accompagner d'autres symptômes ou être révélateurs [53,80,82,134]. Tous ces syndromes paranéoplasiques sont réversibles après néphrectomie en l'absence de métastases.

Ces syndromes sont la conséquence, soit d'une production d'hormones spécifiques par la tumeur, soit de la réponse immune à la tumeur [133] :

-L'**hypercalcémie** est liée à la production de substance parathormone like par la tumeur primitive ou par un des sites métastatiques. En dehors du syndrome paranéoplasique, elle peut être secondaire à une atteinte métastatique osseuse.

-L'**hypertension artérielle** peut être secondaire au carcinome rénal, soit par compression de l'artère rénale ou de ses branches, soit par sécrétion tumorale de rénine [41].

-La **polyglobulie** est liée à la production accrue d'érythropoïétine, soit par la tumeur, soit par le tissu rénal sain en réponse à l'hypoxie induite par la tumeur. On la retrouve dans 4 % des cas. Il s'agit en fait d'une érythrocytose puisqu'il n'y a ni élévation des globules blancs, ni élévation des plaquettes.

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

une éventualité à connaître pour ne pas faire récuser un traitement chirurgicale sur la constatation d'une hépatomégalie diffuse [41].

–La **fièvre au long cours** est un signe très important. Elle se situe entre 37°5 et 38° C, et peut être dû à une sécrétion de substances pyrogènes par la tumeur ou à une réponse immune par libération de cytokines. On la retrouve dans 5 à 20 % des cas. Elle est le seul signe chez 2 % des malades.

–L'**anémie** est retrouvée chez 40 % des patients, probablement dû à une sécrétion par la tumeur, soit d'une substance toxique entraînant une sidération médullaire, soit d'anticorps antiérythrocytaires.

–Les **autres syndromes paranéoplasiques** comportent [41] :

- * des formes neurologiques à type de polyneuropathie ;
- * d'autres formes endocriniennes : hypersécrétion de gonadotrophine, d'ACTH ou de prolactine.
- * un syndrome inflammatoire chronique (50%).

5–Métastases révélatrices :

Les métastases sont synchrones dans 15 à 25% des cas. Leur fréquence dépend du mode de découverte. En effet, les métastases sont présentes dans 28% des formes symptomatiques et 9% des formes fortuites [206].

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

II– L'examen clinique :

1–Interrogatoire :

Évalue l'état général du patient et l'évolution des signes cliniques perçus par le patient. Il recherche des antécédents familiaux de cancer du rein ou la notion de formes héréditaires comme la maladie de von Hippel–Lindau.

2-Examen physique :

Une masse lombaire doit être recherchée par la palpation bimanuelle avec perception d'un contact lombaire. Une varicocèle d'apparition récente doit faire évoquer une extension de la tumeur du rein à la veine rénale, à gauche, et à la veine cave inférieure, à droite. Un syndrome cave inférieur est le reflet d'un envahissement de la veine cave inférieure.

La dissémination à distance est recherchée par la palpation du creux sus-claviculaire gauche, la palpation du foie, l'examen pulmonaire, la palpation des reliefs osseux... Enfin, un examen général complète l'examen physique afin d'évaluer le terrain pour orienter la prise en charge ultérieure.

3-Signes biologiques :

Il n'existe à l'heure actuelle aucun marqueur reconnu et validé pouvant être utilisé de manière routinière comme marqueur tumoral [161]. Aussi, aucun examen biologique n'est actuellement retenu comme facteur pronostique.

Une hypercalcémie et une augmentation des phosphatases alcalines et plus généralement du bilan hépatique, peuvent être l'expression d'un syndrome paranéoplasique ou d'extension métastatique.

III-Imagerie :

L'aspect du CCR en imagerie n'est pas univoque, il peut varier considérablement d'une tumeur à l'autre notamment en fonction de la taille et de l'architecture macro-histologique de la tumeur, de sa vascularisation et de la présence de remaniements nécrotico-hémorragiques au sein de la tumeur [160]. Aussi, peut-on distinguer en imagerie une forme typique de CCR et de nombreuses formes atypiques posant des problèmes de diagnostic différentiel, notamment avec certaines lésions bénignes ou secondaires.

À partir de là, le bilan d'extension préthérapeutique fait intervenir TDM et IRM dont les indications sont encore à structurer en routine clinique.

A- Moyen :

1-Echographie rénale :

Sa disponibilité, son innocuité, ses excellents résultats en font l'examen de choix dans la détection des masses rénales.

Les développements récents comme la sonde à large bande, l'imagerie linéaire (mode harmonique) et les produits de contrastes échographiques ont accru les performances de cette technique en particulier pour la détection des petites tumeurs et le diagnostic différentiel des masses suspectes [23,95,113].

TECHNIQUE : l'examen ne nécessite pas de technique particulière , mais doit évaluer de façon rigoureuse la totalité du volume des reins, leurs contours, la graisse péri-rénale et les loges surrénaliennes . L'obésité peut limiter l'exploration.

RESULTATS : Elle permet de différencier les masses solides des formations kystiques et d'apprécier l'échogénicité d'une tumeur solide par rapport au rein et à son sinus, son homogénéité et la présence de calcification.

L'échographie a une sensibilité de 80% pour les tumeurs de plus de 3 cm et de 60% pour les tumeurs de moins de 3 cm , mais une faible spécificité [6,194]. L'échographie permet de commencer d'emblée **le bilan d'extension**.

Si l'atteinte de la veine rénale est parfois difficile à affirmer, la veine cave inférieure est mieux explorée par l'échographie chez un patient bien échogène, en particulier dans son segment rétrohépatique. L'extension cave se traduit par une masse échogène endoluminale partiellement ou totalement occlusive avec déformation du bord antérieur de la veine cave et élargissement localisé de celle-ci. Lorsque le thrombus est partiellement occlusif, sa mobilité peut être appréciée.

En revanche, l'analyse de la veine cave inférieure sous-rénale est d'appréciation plus difficile en imagerie noir et blanc et nécessite une évaluation

doppler. Le codage couleur facilite la localisation exacte de l'extrémité supérieure du thrombus grâce aux flux circulants emplissant la lumière encore perméable de la veine cave.

La présence d'une néovascularisation au sein du thrombus néoplasique est parfois visible en doppler couleur.

Quand le niveau supérieur de thrombus n'est pas individualisable, on peut pratiquer une échographie cardiaque ou au mieux une échographie transoesophagienne. Cette dernière permet aussi, si nécessaire, de monitorer le bourgeon en peropératoire.

Une compression de la veine cave par une hypertrophie ganglionnaire rétropéritonéale peut être difficile à distinguer d'un thrombus cave. L'extension ganglionnaire est sous évaluée par l'examen échographique. Lorsqu'elle est visible, il s'agit de masses polycycliques d'échogénicité variable, échogène à hypoéchogène, autour des hiles rénaux et au niveau du rétropéritoine.

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

Le diagnostic différentiel avec des localisations secondaires rénales d'un autre cancer est impossible en échographie, ces dernières étant totalement aspécifiques. Seul le caractère multifocal et bilatéral peut faire évoquer le diagnostic dans un contexte néoplasique.

2-La tomodensitométrie :

La TDM des masses rénales permet [102]:

- la détection et la caractérisation tissulaire en utilisant une technique optimisée et les multiples phases de l'acquisition.
- la stadification des lésions, pour établir un pronostic et pour aider au choix de la technique chirurgicale et la voie d'abord.
- la description de la vascularisation, artérielle et veineuse.

TECHNIQUE : Dans l'exploration d'une tumeur rénale le scanner doit utiliser une épaisseur de coupe n'excédent pas 5 mm et comporter au moins trois acquisitions distinctes:

- une acquisition avant toute injection de contraste (recherche des calcifications de plages graisseuses....), c'est aussi le temps de référence pour les analyses ultérieures des densités.
- une acquisition précoce après injection IV du produit de contraste, appelée phase corticomédullaire ou artérielle (entre 30 et 50 sec après le début de l'injection) .
- une phase néphrographique ou tubulaire (entre 90 et 120 sec après injection).

Une quatrième acquisition plus tardive, à la phase excrétoire (entre 3 et 4 min. après injection) est optionnelle.

RESULTATS : Le diagnostic du 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.

Une tumeur de très grande taille refoulant les organes de voisinage pose le problème de son origine, en particulier surrénalienne.

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

L'absence de rehaussement de la densité, après injection de produit de contraste sur les coupes réalisées tardivement, oriente vers une infection ou une hémorragie récente (environ 30 à 50 UH pour l'infection, alors qu'une hémorragie récente a une densité plus élevée de 70 à 80 UH). Cependant, la densité spontanée du sang se modifie dans le temps : elle diminue et devient plus hétérogène.

Le scanner détecte une lésion sur deux parmi les masses rénales inférieures ou égales à 5mm de diamètre et 75% des masses de moins de 15 mm. Les meilleures performances sont obtenues en scanner spiralé en associant les acquisitions obtenues après contraste à la phase artérielle et tubulaire [97,122,195,243].

BILAN D'EXTENSION LOCOREGIONALE : Le scanner n'est pas capable de détecter un micro-envahissement de la graisse péri-rénale .

L'extension veineuse à la veine rénale peut être visualisée directement sous la forme d'un bourgeon tumoral intraluminal élargissant le calibre du vaisseau. Il s'agit d'une masse intraluminale, hypodense, homogène ou non, se rehaussant après injection de produit de contraste de façon similaire au rehaussement du processus tumoral. Son diagnostic est plus difficile à droite qu'à gauche du fait de l'obliquité de la veine rénale droite. La localisation du thrombus reste imprécise dans le plan axial.

Le scanner multibarrette, grâce à une exploration multiphasique et une bonne résolution spatiale longitudinale, ainsi que la possibilité de reconstruction dans tout les plans de l'espace est aujourd'hui l'examen de première intention pour apprécier

l'envahissement cave, la collatéralité, et le plus souvent son extension. En effet, son coût plus faible, sa plus grande disponibilité, sa facilité de réalisation, sa meilleure résolution spatiale lui font pour l'instant prendre l'avantage sur l'IRM [103].

L'extension ganglionnaire est recherchée au niveau des hiles rénaux et des chaînes lomboaortiques. Classiquement, il s'agit de nodules situés autour des gros vaisseaux rétropéritonéaux de densité tissulaire et se rehaussant après injection de produit de contraste. Ils sont volontiers multiples, formant, lorsqu'ils sont volumineux et regroupés, des masses à contours polycycliques refoulant les structures vasculaires. Un ganglion supérieur à 1,5 cm de diamètre est considéré comme suspect de métastase.

L'extension aux organes de voisinage est parfois difficile à affirmer, et est basée sur l'étude du liseré graisseux entre la tumeur et l'organe voisin.

3-Imagerie par résonance 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 et d'autre part, dans la détection et la caractérisation des petites masses suspectes indéterminées en TDM.

En effet, l'IRM peut apporter des informations au moins égales à celles du scanner, avec même une supériorité incontestable dans certains cas particuliers et principalement :

- les tumeurs kystiques
- l'extension veineuse
- les contre-indications à l'injection d'iode et la femme enceinte.[102]

CRITERES DE QUALITES :[102] sont moins standardisés que pour le scanner.

Les séquences comprennent :

- une exploration en pondération T2 (type Fast Spin Echo) par une acquisition axiale et coronale.
- une exploration en pondération T1 avant et après injection de produit de contraste, si possible en apnée et saturation de graisse.
- une séquence avec saturation du signal de la graisse peut être réalisée afin de caractériser une composante graisseuse intra lésionnelle.

RESULTAT DE L'IRM : Les critères séméiologiques sont voisins de ceux de la TDM, fondés sur l'analyse du signal et la cinétique de la prise de contraste. Le cancer rénal dans sa forme classique est caractérisé en T1 par un isosignal ou un signal légèrement inférieur à celui du cortex rénal, parfois discrètement hétérogène avec des zones en hypersignal au sein de la tumeur dues à une composante hémorragique. En T2, il a un signal intense, le plus souvent hétérogène, traduisant la présence de zones nécrotiques ou plus rarement un iso- ou hyposignal par rapport au parenchyme environnant. Ces deux dernières formes sont plus fréquentes dans les petites lésions. L'injection de produit de contraste entraîne un rehaussement de signal. Les séquences dynamiques après injection montrent, dans les tumeurs hypervascularisées, un rehaussement de signal intense et précoce avec interruption de la différenciation corticomédullaire et plus tardivement un rehaussement de signal moins intense et hétérogène.

Pour la détection des petites tumeurs, les performances de l'IRM se sont considérablement améliorées. La sensibilité, tous types de lésions confondus, varie de 91,1 à 93,8 % pour la TDM et de 91,6 à 93,5 % pour l'IRM, mais avec de meilleures performances de l'IRM pour des lésions de petite dimension (inférieures à 3 cm) [22,216,217].

Les cancers de petite taille ont la particularité d'être homogènes, bien limités et peu vascularisés, par opposition aux cancers de grande taille généralement hétérogènes et hypervascularisés [22]. Ce caractère hypovasculaire se traduit par un rehaussement très faible ou absent en phase précoce après injection et faible en phase retardée. L'association d'une saturation de la graisse est actuellement la technique la plus sensible pour détecter et caractériser les lésions rénales.

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

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

Le rôle principal de l'IRM dans le cadre du bilan d'extension d'une tumeur rénale est l'appréciation de l'envahissement veineux. Le problème majeur est de localiser le pôle supérieur du thrombus (par rapport aux veines sus-hépatiques, à l'oreillette droite et en intracardiaque) et l'éventuelle extension tumorale ou surtout crurorique sous-rénale. L'avantage de l'IRM est de réaliser des séquences dans le plan frontal et sagittal. L'IRM a une efficacité de 100 % pour l'envahissement de la veine cave, de 80 % pour l'envahissement de la veine rénale et de 80 % pour l'atteinte de l'oreillette.

La séquence d'angio-IRM avec injection de produit de contraste associant une phase précoce artérielle puis tardive, veineuse [33], est actuellement proposée avec des résultats satisfaisants à la fois pour les veines rénales et la veine cave inférieure (sensibilité et spécificité de 100 %).

L'IRM distingue un thrombus tumoral d'un thrombus cruorique, qui est fréquemment retrouvé en amont dans la veine cave inférieure sous-rénale. Ces thrombus cruoriques sont de signal faible à intermédiaire et ne sont pas rehaussés après injection. Quoi qu'il en soit, l'IRM est la meilleure méthode de détection et d'évaluation d'un thrombus veineux, avec une efficacité extrêmement élevée et des valeurs prédictives négatives voisines de 98-99%.

4- Echographie doppler couleur ou énergie :

Cet examen complète utilement l'examen échographique de base. Il permet la mise en évidence de vaisseaux circulants, anarchiques avec shunts artério-veineux au sein d'une masse solide ou des parois d'un kyste atypique, en particulier si on utilise des produits de contraste échographique [102].

Cependant, pour les petites tumeurs iso- ou hypo-échogènes par rapport au parenchyme normal, elle n'améliore que peu la capacité de les identifier bien que dans certains cas la visualisation de vaisseaux anormaux puisse orienter le diagnostic [95].

L'échographie Doppler permet une exploration veineuse complémentaire de qualité s'il y'a une suspicion d'extension à la veine rénale ou à la veine cave [102].

5-L'artériographie :

Elle n'est plus utilisée ni pour la détection, ni pour la caractérisation des masses rénales. Ses indications actuelles sont:

- La cartographie artérielle avant la chirurgie conservatrice.
- L'embolisation pré-opératoire dans les grosses tumeurs hypervasculaires.

6-La TEP (tomographie par émission de positons) :

La TEP, de plus en plus couplée à un scanner-X, bénéficie actuellement d'un développement considérable en raison de la découverte de nouvelles indications en cancérologie [102].

La TEP est une modalité d'imagerie médicale qui permet de détecter de manière très sensible des accumulations de traceur dans des lésions de petite taille. La molécule la plus largement utilisée est le fluorodéoxyglucose (FDG) marqué au fluor 18 [51].

L'examen TEP au 18F-FDG a déjà prouvé son intérêt dans le diagnostic et la stadification d'un certain nombre de cancers non urologiques.

En matière de cancer de rein, il n'y a pas de consensus sur les indications, mais l'intérêt de la TEP a pu être expérimenté avec succès [222] :

- dans le diagnostique de certaine formes tumorales atypiques, ou la fixation est en faveur d'une tumeur maligne [12,199].
- dans la recherche de récidence de la fosse lombaire ou pour différencier une récidence d'une fibrose post-radiothérapique [100,199] .
- dans le diagnostic d'un envahissement ganglionnaire.
- dans le diagnostic de métastases à distance [192,218] ou elle a l'avantage de permettre une évaluation du corps entier en un seul examen.

Dans ces différentes études, la sensibilité de la TEP varie entre 83 et 89% et la spécificité de 75 à 100%.

Actuellement tous les cancers fixant le FDG peuvent potentiellement bénéficier de ce type d'examen, après avis d'un comité multidisciplinaire. Les indications restent en général conditionnées par la présence d'un point d'appel clinique ou d'un doute sur l'imagerie conventionnelle [24].

7-Cavographie :

Cet examen a été détrôné par l'écho-Doppler, le scanner ou l'IRM qui explorent les veines caves avec moins de morbidité et un meilleur rendement.

8-L'UIV :

N'est plus actuellement utilisé dans le bilan des tumeurs rénales. Les signes urographiques de tumeurs sont liés au syndrome de masse qui entraîne étirement, écrasement et déformation des calices mais n'ont pas de spécificité sauf s'il existe un envahissement des cavités. La présence de calcification était également considérée comme liée avant tout au processus tumoraux dans les pays occidentaux [172].

B- Caractérisation du CCR :

1-Diagnostic de la forme typique :

La forme typique en imagerie du CCR correspond dans la très grande majorité des cas à un carcinome conventionnel à cellules claires de grande taille (>4cm). La tumeur est encapsulée (bien limitée) et hétérogène car elle comporte une double composante: solide, tissulaire hypervascularisée, et nécrotique ou nécroticohémorragique, avasculaire. L'injection de produit de contraste montre typiquement un rehaussement de densité précoce et intense de la composante tumorale vascularisée.

Un niveau de rehaussement supérieur ou égal à 84 unités Hounsfield à la phase artérielle caractérise le CCR conventionnel avec une spécificité de 100% et une sensibilité de 76% [175] . Certains éléments très caractéristiques mais inconstants peuvent également être associés : la présence de calcifications intratumorales (environ 30% des CCR) et l'envahissement de la veine rénale et de la veine cave inférieure (23 et 7% des cas respectivement).

Ces deux éléments, à eux seuls, sont quasi pathognomoniques d'un CCR devant une tumeur rénale solide quels que soient ses caractéristiques de rehaussement après contraste. En dehors des calcifications intratumorales mal caractérisées en IRM, l'ensemble de ces caractéristiques peuvent être retrouvées aussi bien en IRM qu'en TDM si la technique d'examen est adéquate.

2-Les formes de diagnostic difficile :

2-1-CCR de petite taille (<4 cm) :

Contrairement au CCR de grande taille qui dans sa forme typique est hétérogène et hypervascularisé (85% des cas des CCR ≥ 3 cm), le petit cancer du rein est souvent homogène (56% des cas des CCR <3cm) et le siège d'un niveau de rehaussement très variable [178].

L'aspect échographique des petits CCR est également peu spécifique et parfois trompeur. Les formes hyperéchogènes pouvant simuler l'aspect d'un petit angiomyolipome en échographie, représentent jusqu'à 32% des petits CCR dans certaines séries [109].

2-2- CCR solide hypovasculaire :

Le caractère hypovasculaire de certains CCR (carcinomes papillaires le plus souvent) peut se traduire par un rehaussement de densité faible et généralement tardif, voire même infra significatif après injection de produit de contraste [163,178]. La réalisation de coupes tardives (au moins à la phase excrétoire au-delà de 3 min.) après injection de contraste est ici essentielle pour démontrer le caractère solide et vascularisé de ces tumeurs parfois prises à tort pour des kystes banals.

L'IRM peut être utile dans cette indication car elle permet mieux que le scanner de caractériser la nature tissulaire de la lésion et détecte avec une plus grande sensibilité une prise de contraste tumorale faible et retardée.[160]

2-3- CCR kystique :

Le diagnostic d'une tumeur kystique repose avant tout sur la mise en évidence d'une composante solide (paroi, cloison, végétation ou nodule mural) vascularisée (rehaussement significatif après contraste) qui doit faire classer la lésion dans une des deux catégories suspectes (types III et IV) de la classification de Morton Bosniak (tableau 1) [47] . Les lésions de la catégorie IV représentent la forme typique du CCR kystique dont la spécificité est de 100% [96]. Si le scanner, méthode de référence dans le diagnostic des masses kystiques, permet d'aboutir au diagnostic de cancer kystique ou de lésion kystique chirurgicale dans la majorité des cas, l'IRM peut jouer un rôle complémentaire très utile dans les cas difficiles (types III) et notamment pour la démonstration d'une prise de contraste suspecte qui est difficile à interpréter au scanner en raison de la présence de calcifications.[160].

2-4- CCR hémorragique :

L'hémorragie aiguë est un mode de découverte classique du CCR [224,232].

Toute hémorragie périrénale spontanée doit faire suspecter une origine tumorale et en premier lieu un CCR. La tumeur, qui peut être de petite taille [219], est souvent difficile à mettre en évidence et à distinguer des remaniements hémorragiques qui peuvent la masquer à la phase aiguë. Aussi est-il souvent nécessaire de réaliser un deuxième scanner après quelques semaines d'évolution pour aboutir à un diagnostic de certitude et mieux évaluer la taille et le stade de la tumeur.

3-Les formes atypiques rares du CCR

3-1 – CCR multiples et bilatéraux

Le CCR multiple et bilatéral est rare (environ 2%) surtout dans sa forme sporadique. Il soulève le problème d'une forme familiale de CCR, notamment chez un sujet jeune [71].

La découverte de tumeurs rénales bilatérales synchrones doit également faire envisager la possibilité de localisations tumorales secondaires métastatiques ou lymphomateuses.

Tableau 1: Classification des masses kystiques du rein d'après Bosniak.

Catégorie	Signes tomodensitométriques	Diagnostics
TYPE I	Densité hydrique (> -10 , < 20 UH) Homogène Limites régulières sans paroi visible Absence de rehaussement*	Kyste simple
TYPE II	Cloison(s) fine(s) (≤ 2) Fine calcification pariétale Kyste hyperdense (> 50 UH)** Limites régulières sans paroi visible Absence de réhaussement*	Kyste remanié
TYPE III	Cloisons nombreuses et/ou épaisses Paroi épaisse et régulière Limites irrégulières Calcifications épaisses et/ou irrégulières Contenu dense (> 20 , < 50 UH) sans rehaussement*	Kyste remanié Néphrome kystique Cancer kystique
TYPE IV	Paroi épaisse et irrégulière Végétations ou nodule mural Rehaussement* de la paroi ou des végétations	Cancer nécrosé Cancer kystique

* Variation de densité < 10 UH d'une lésion > 10 mm après injection de produit de contraste.

** Petit (< 3 cm) kyste sous capsulaire, spontanément hyperdense (50–90 UH), homogène, aux limites régulières, non modifié après injection de contraste.

3-2- CCR à composante graisseuse :

Il s'agit d'une forme exceptionnelle de cancer qui a récemment fait remettre en question les critères diagnostiques des angiomyolipomes bénins.

La présence de graisse intratumorale a en effet été décrite dans des cas isolés de carcinomes à cellules claires ou de type papillaire chez l'adulte et de néphroblastomes chez l'enfant. Au total, une quinzaine de cas de CCR à composante graisseuse ont été rapportés. Dans ces publications les différents mécanismes à l'origine de la formation de graisse intratumorale détectable en TDM ont été précisés: métaplasie osseuse du stroma avec formation de moelle adipeuse, accumulation de lipides provenant de la nécrose tumorale. Si le diagnostic

d'angiomyolipome ne doit pas être remis en question devant l'immense majorité des tumeurs rénales à composante graisseuse démontrées en TDM, la présence de certains éléments atypiques suspects peut faire remettre en question le diagnostic de bénignité et envisager une exérèse [122] ; il s'agit notamment de la présence de calcifications intra tumorales associées à la graisse et lorsqu'une petite quantité de graisse est présente au sein d'une tumeur de grande taille très infiltrante ou au contraire encapsulée mais pauvrement vascularisée ou massivement nécrosée. La présence de volumineuses adénopathies régionales ou d'un envahissement de la veine rénale par la tumeur doit également suggérer la malignité.

TRAITEMENT :

A–Cancer du rein localisé :

I–Néphrectomie totale élargie :

1–Principe :

L'intervention consiste à exciser en monobloc le rein et la surrénale dans le fascia de Gérota après ligature première des vaisseaux du rein, ne laissant donc dans le champ opératoire que le diaphragme en haut, le plan musculaire postérieur, les gros vaisseaux en arrière et en bas et le péritoine pariétal latéralement.

Le rationnel de cette stratégie, est d'éviter une possible dissémination de cellules tumorales lors de la manipulation de la tumeur.

2–Voies d'abord chirurgicale :

Le contrôle premier du pédicule et la découverte possible peropératoire d'une extension veineuse, a longtemps fait préférer une voie d'abord **transpéritonéale**. Elle peut être médiane, souscostale ou bi-souscostale.

Afin de limiter les risques digestifs (ileus post-opératoire, occlusion) certains auteurs ont proposé un abord strictement extra-péritonéal, **lombotomie**, le plus souvent centrée sur la 11ème côte [61]. Elle impose la dissection de la loge rénale avant de pouvoir contrôler le pédicule vasculaire.

Aucune différence en terme de survie à 5 ans, n'a été constaté entre ces 2 voies [14,115,231]. Par ailleurs, l'étude randomisée de Battaglia et al [14], a montré en faveur de la lombotomie : une durée d'intervention significativement plus faible, des pertes sanguines significativement moindres, une durée d'hospitalisation plus courte et un taux de complications péri-opératoires plus faible . Une étude à plus grande échelle, prévoyant l'inclusion de 1000 malades (pT1–pT3), coordonnée par l'EORTC est en cours, et prévoit outre l'analyse de la morbidité, une étude de la qualité de vie [168].

La thoraco-phréno-laparotomie est rarement utilisée, essentiellement dans les volumineuses tumeurs du pôle supérieur, ou dans certains cas de thrombus cave.

3- Voies d'abord laparoscopique :

Elle tend à devenir la technique de référence et est recommandée comme le standard de traitement des tumeurs rénales ne dépassant pas les limites du fascia de Gérota [169].

Deux voies d'abord sont possibles :

- **Retro-péritonéale (lomboscopie)** : elle utilise l'espace para rénal. Celui ci est abordé par une courte incision cutanée sous costale postérieure, puis du plan aponévrotique. L'introduction d'un doigt par cette incision permet le début de décollement du péritoine en avant pour créer l'espace qui est ensuite développé par différents moyens (insufflation, ballon de distension,...). 4 ou 5 trocars sont nécessaires.
- **Trans-péritonéale (coelioscopie)** : l'espace de travail est crée par l'insufflation de CO2 dans la cavité péritonéale, après introduction en «open coelio» d'un premier trocar en position ombilicale ou para-ombilicale ou insufflation à l'aiguille de Veress. 4 ou 5 trocars sont nécessaires.

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.

La voie rétro-péritonéale permet un contrôle pédiculaire et une néphrectomie plus rapide [169] et des risques de complications viscérales et pancréatico-spléniques moindres [169,253].

La voie trans-péritonéale offre un espace de travail plus large, une reconnaissance des structures anatomiques évidente et une libération du rein tumoral plus facilement, surtout dans les volumineuses tumeurs.

Il n'y a aucune différence significative entre les deux voies d'abord concernant le niveau de perte sanguine, le délai de reprise du transit intestinal, les douleurs post-opératoire et la durée d'hospitalisation [156,169].

4-Place de la lymphadénectomie:

On distingue en pratique 3 types de curages lymphatiques [225,255] :

- Le curage hilaire, limité aux ganglions du hile.
- Le curage régional : il s'étend aux ganglions para-caves à droite et para-aortiques à gauche. Il n'est pas indiqué dans les petites tumeurs où le risque d'atteinte ganglionnaires est faible ni lors d'atteintes ganglionnaires de gros volume où le risque de métastases viscérales est important.
- La lymphadénectomie étendue : elle correspond, à droite, à l'exérèse des ganglions pré-caves, latéro-caves, rétro-caves et inter-aortico-caves depuis les piliers du diaphragme jusqu'à la bifurcation aortique ; et, à gauche, à l'exérèse des ganglions latéro-aortiques, pré-aortiques, et rétro-aortiques.

La fréquence de l'envahissement ganglionnaire est de 2 à 9% dans les maladies localisée contre 45% en cas de maladie localement avancée ou métastatique. La probabilité de survie en présence d'un envahissement ganglionnaire est de 11 à 30% [130].

Il n'existe à ce jour pas de standard reconnu quant à la réalisation du curage. L'état des lieux est le suivant :

Dans la maladie localisée, la plupart des séries modernes ne montrent pas de différence en terme de récurrence locale, qu'un curage soit réalisé ou non, ce taux étant de toute façon faible (2 à 3%) [182]. La seule étude prospective randomisée réalisée à ce jour sur l'intérêt du curage (EORTC), bien qu'il s'agisse de résultats

préliminaires ne montrait pas de différence en terme de progression ou de survie à 5 ans qu'un curage soit réalisé ou non [20].

Du fait de la progression des moyens d'imagerie, le curage a peu de chance d'améliorer la stadification quand le scanner préopératoire est normal (3.3% de ganglions positifs dans l'étude EORTC quand la TDM pré-op était négatif). Cependant du fait des faux positifs de l'imagerie, le curage quand il est possible peut apporter des informations pronostiques en cas d'anomalie des ganglions.

5-Place de la surrénalectomie :

La surrénalectomie fait partie intégrante de la néphrectomie élargie. Cependant, la diminution de volume des lésions actuellement rencontrées a entraîné une diminution de la fréquence de l'atteinte surrénalienne : 5,6% des cas actuellement [43].

Une conservation surrénalienne peut donc être envisagée en dehors des cas suivants [60] :

- anomalie morphologique de la surrénale sur le scanner préopératoire ou à l'exploration peropératoire.
- tumeur de stade T3 – T4 quelle que soit sa topographie.

Il n'y a pas d'argument pour recommander la surrénalectomie systématique dans les tumeurs T1-2 y compris au niveau du pôle supérieur du rein [60].

II- Chirurgie conservatrice :

1-Points techniques :

Le préalable indispensable à la pratique d'une CC est un examen d'imagerie de grande qualité : tomodensitométrie ou imagerie par résonance magnétique avec étude des vaisseaux et des rapports entre plan profond et tumeur.

Sur le plan technique on distingue trois manières de procéder [209]:

-La néphrectomie partielle polaire : c'est la technique la plus satisfaisante sur le plan carcinologique, permettant une marge de sécurité en tissu sain de 10 mm. Elle est particulièrement bien indiquée pour les lésions de siège polaire.

-La résection cunéiforme : il s'agit d'effectuer l'exérèse d'un cylindre parenchymateux contenant la zone pathologique. La marge de sécurité est de 5 à 10 mm. Elle est bien adaptée aux tumeurs corticales et peut également être utilisée pour des tumeurs hilaires.

-L'énucléation : simple énucléation tumorale sans marge de sécurité, elle ne respecte pas les règles carcinologiques mais présente l'avantage d'être de réalisation simple et économique en parenchyme.

Les règles essentielles de la CC sont au nombre de quatre : mobilisation du rein, respect d'une marge saine, fermeture de la voie excrétrice, hémostasie. Le contrôle des saignements doit donc être un impératif sauf, parfois, pour l'exérèse de petites tumeurs très exorénales.

Le taux de complications diminue avec l'expérience [237].

La mortalité périopératoire de la CC est de 1,5% [193]. La morbidité reste plus importante que celle de la néphrectomie élargie. La principale complication reste la fistule urinaire dont les taux publiés varient de 2 à 17 % et dont le traitement est le plus souvent endoscopique par drainage urinaire. La deuxième complication est la nécrose tubulaire aiguë dont les taux publiés varient de 1 à 7 % . La principale cause en est l'ischémie rénale. Une dialyse temporaire ou définitive peut être nécessaire dans 2 à 5 % des cas [19,28,139,193,238,248].

2-Voie d'abord laparoscopique :

L'intervention peut être indifféremment réalisée par voie laparoscopique trans-péritonéale ou rétro-péritonéale, en respectant tous les impératifs de la chirurgie partielle du rein pour traitement de tumeurs malignes : dissection complète du rein en le libérant de toute ses attaches graisseuses à l'exception de la

graisse péri tumorale, dissection complète du pédicule vasculaire pour en permettre le clamage, bonne exposition du rein pour une section parenchymateuse en marge saine, contrôle de l'hémostase et suture de la tranche de section.

L'approche laparoscopique est une option pour la pratique d'une CC dans le cadre du traitement de tumeurs malignes du rein, exophytique, de situation polaire et d'une taille inférieure ou égale à 4 cm. Elle représente un challenge majeur et nécessite une expérience laparoscopique considérable. Dans des mains très expérimentées, elle ne semble pas exposer à un risque de complications ou de marges supérieurs à la chirurgie conservatrice conventionnelle [198]. Avec un recul encore faible (3 ans), il n'existe pas de différence significative entre la chirurgie conservatrice laparoscopique et chirurgicale en terme de taux de récurrences locales et de survie sans récurrence (95.8%) [4].

Le niveau de difficulté technique de cette intervention représente une limite à sa diffusion et empêche d'en faire une recommandation en dehors de centres experts en chirurgie laparoscopique .

3-Indications [160] :

Elles peuvent être séparées en trois catégories :

- **Indications impératives :**

Il s'agit des patients pour lesquels une néphrectomie élargie les rendrait anéphriques : tumeur bilatérale, tumeur sur rein unique, tumeur dans un contexte d'insuffisance rénale importante.

- **Indications relatives :**

Il s'agit des patients pour lesquels le terrain pourrait à l'avenir entraîner une altération de la fonction rénale : uropathie, lithiase urinaire, pyélonéphrite chronique, sténose de l'artère rénale, hypertension artérielle, diabète. Les tumeurs rénales entrant dans le cadre de la maladie de von Hippel-Lindau ou une autre maladie tumorale rénale héréditaire.

• **Indications électives :**

Il s'agit des tumeurs de moins de 4 cm de localisation corticale à développement exophytique avec rein controlatéral sain.

4- Résultats de la CC dans les indications électives :

Dans les indications électives, la CC donne des résultats équivalents à ceux de la néphrectomie élargie. Toutes les séries, rétrospectives ou prospectives, ont montré des taux de survie spécifique sans cancer à 5 ans variant de 91 à 100 % pour la CC et de 91 à 98 % pour la NE [13,19,27,62,139].

Le risque d'évolution vers l'insuffisance rénale chronique ou terminale a été étudié dans 2 études qui ont comparés les patients opérés par CC et par NE. Bien qu'il n'y ait pas de différence sur les taux de survie sans cancer, les 2 études ont montré qu'à dix ans l'insuffisance rénale et/ou le risque de progression vers l'insuffisance rénale étaient significativement plus élevés après NE qu'après CC [136].

5-Limites de la CC :

Les limites de la CC concernent la taille et la localisation. La taille maximale qui semble la plus raisonnablement admise est de 4 cm, soit les tumeurs classées T1a dans la classification TNM 2002. Néanmoins certaines publications récentes ont montré que la CC pouvait être effectué pour toutes les tumeurs T1 c'est à dire jusqu'à 7 cm [185].

La localisation constituait classiquement une limite à la CC. Il était en effet habituel de la réserver aux tumeurs corticales ou polaires d'une part et à développement exophytique d'autre part. Néanmoins le développement intraparenchymateux ne constitue plus une limite puisqu'on sait que la marge de parenchyme sain péri-tumoral peut être de quelques millimètres.

Avec l'expérience, certaines équipes rompues à cette chirurgie ont poussé les indications aux tumeurs centrales avec des résultats qui semblent comparables à

ceux obtenus pour les tumeurs périphériques bien que le taux de complications soit significativement plus élevé [90,174].

Une chirurgie conservatrice peut être proposée à condition d'une information précise des patients et notamment de la nécessité d'un suivi rigoureux.

III–Nouveaux traitements conservateurs :

La néphrectomie partielle s'est récemment imposée comme le traitement de référence des cancers localisés du rein de l'adulte de moins de 40 mm. Le développement de la coelioscopie reste freiné par les difficultés d'hémostase dans ces indications. Ainsi, dans ce contexte, se sont développées des techniques "mini-invasives" qui visent deux objectifs : épargne parenchymateuse et faible morbidité.

Actuellement la cryothérapie et la radiofréquence totalisent déjà un nombre appréciable de tumeurs traitées alors que les ultrasons de haute intensité restent un peu en retrait. Toutefois, si les bons résultats initiaux se confirmaient, ces techniques pourraient dans l'avenir constituer une alternative thérapeutique à la chirurgie dans la prise en charge des cancers du rein de moins de 40 mm.

Ces nouveaux traitements conservateurs doivent être considérés avec beaucoup d'attention. Pour l'instant, leurs indications sont, en France, exclusivement impératives ou relatives chez des patients ne pouvant pas bénéficier d'une NP dans de bonnes conditions (VHL ou tumeurs récidivantes, risque opératoire, ...) [160].

1–Cryoablation :

La congélation du tissu tumoral entraîne une congélation de la matrice extracellulaire puis du milieu intracellulaire avec éclatement de la membrane et la zone traitée consécutive à une vasoconstriction, aux lésions endothéliales et aux thromboses microvasculaires [83].

Les critères d'efficacité de la cryoablation sont définis par tomodensitométrie ou imagerie par résonance magnétique.

Une dizaine d'études ont été publiées dans la littérature, concernant un total de 120 patients, avec des résultats difficilement comparables compte tenu des différences observées entre les voies d'abord (ouverte, laparoscopique ou percutanée), les suivis ou l'estimation des résultats. Toutes ces études confirment que la cryoablation permet un contrôle satisfaisant de la tumeur chez des patients sélectionnés avec soin (taille tumorale < 4cm à distance du hile) [152].

La série la plus récemment publiée par Lee et collaborateurs inclut 20 tumeurs, dont 11 cancers, entre 1.4 et 4.5 cm, chez 20 patients [137]. Parmi les 8 patients pour lesquels le suivi était supérieur ou égal à 2 ans, le contrôle scanographique montrait l'absence de toute lésion résiduelle. Actuellement, aucune étude ne dispose d'un recul suffisant pour confirmer les bons résultats obtenus.

En termes de complications, le risque théorique de fistule urinaire est quasiment inexistant si ne sont prises en charge que des tumeurs dont la localisation est périphérique. Le risque hémorragique reste la principale complication de cette technique, et impose des manipulations prudentes de la sonde, en particulier lors de son retrait.

2-Ablation par radiofréquence (RFA) :

Les radiofréquences sont des rayonnements électro-magnétiques non ionisants dont les longueurs d'onde s'étendent de 1m à 30 km. Les ondes utilisées dans ce contexte d'ablathermie tissulaire sont de moyenne fréquence (400 à 500kHz). Au sein des tissus l'absorption de l'énergie véhiculée par le courant de radiofréquence se traduit par une élévation thermique qui varie de 50 à 100 degrés. Il en résulte par coagulation, une nécrose du tissu chauffé dont la taille est limitée en raison des modifications ioniques liées à la déshydratation [83].

Les résultats rapportés par une dizaine d'études de la littérature montrent une très bonne efficacité selon les critères définis (et qui restent source de discussion) même si les reculs sont faibles.

GERVAIS [78], rapporte la plus large série de radiofréquence (RF) avec 34 patients porteurs de 42 carcinomes à cellules claires traités par 140 tirs de RF au décours de 54 séances. La taille moyenne des tumeurs était de 32 mm (11–89 mm). Les critères de succès du traitement incluaient l'absence de rehaussement et la diminution de taille de la lésion traitée sur des scanners ou IRM successifs. La totalité des 29 tumeurs exophytiques (moyenne : 32 mm, 10–50 mm) a été traitée avec succès, ainsi que 2 tumeurs intraparenchymateuses. Pour les 11 tumeurs en contact avec le sinus rénal, le traitement a échoué dans 6 cas. La tumeur la plus volumineuse traitée avec succès mesurait 53mm. Pour les tumeurs de plus de 30mm, le taux de succès diminuait significativement lorsque la tumeur était en contact avec le sinus rénal mettant en évidence le rôle négatif des vaisseaux du rein. Aucun cas de récurrence locale chez les patients traités avec succès ni aucune augmentation de volume des tumeurs traitées avec succès n'ont été observés au cours d'un suivi moyen de 13.2 mois (3–42.6 mois).

Enfin, compte tenu de la très lente évolution de ces petites tumeurs découvertes fortuitement, il est indispensable d'interpréter avec une grande prudence les bons résultats à court terme observés.

3-Autres :

Les ultrasons focalisés à haute intensité (HIFU), l'ablation par micro-ondes, la thermothérapie induite par laser (LITT) ou l'ablation par photon radiation sont d'autres sources d'énergie possibles.

IV- Conclusion des indications thérapeutiques du CCR localisé:

Le CCR localisé est d'indication chirurgicale :

- En cas de **tumeur $\leq$ à 4 cm**, la chirurgie conservatrice est recommandée, que la tumeur soit de localisation pôle, corticale, exophytique ou intraparenchymateuse. La présence d'une marge de parenchyme sain péri-tumorale est indispensable mais peut n'être que de quelques millimètres. Les tumeurs centro-hilaires peuvent être

traitées par chirurgie conservatrice dans des indications impératives ou relatives et par des équipes rompues à ce type de chirurgie. La laparoscopie est possible mais nécessite une expérience considérable eu égard aux problèmes techniques et aux risques d'hémorragie, de fistule et de marges carcinologiques.

- En cas de **tumeur > 4 cm**, la néphrectomie élargie est recommandée.

La surrénalectomie n'est pas recommandée pour les **tumeurs < 7 cm** même en cas de localisation pôlaire supérieure. Pour les tumeurs **T3 ou T4**, elle est souhaitable. Elle est systématique en cas d'anomalie au scanner pré-opératoire.

Le curage ganglionnaire n'est pas recommandé. En cas d'extension veineuse, l'ablation du rein et de la totalité du thrombus sont recommandés.

Le bilan préopératoire doit être le plus complet possible pour anticiper le geste chirurgical.

La voie laparoscopique pour les tumeurs **T1 et T2** tend à devenir le standard. L'indication de la chirurgie conservatrice de principe pour les tumeurs rénales **T1N0M0<4cm** est une option validée du traitement du cancer rénal unifocal.

Avec un recul minimum de 5 ans, les stades pT3a de diagnostic post opératoire ont un risque de récurrence et de diffusion métastatique, pouvant indiquer une totalisation de la néphrectomie. La surveillance par imagerie annuelle est nécessaire.

B-Cancer du rein au stade localement avancé :

I-Envahissement veineux :

Le seul traitement curatif du carcinome rénal avec extension veineuse est chirurgical avec exérèse complète du bourgeon. Si la finalité est la même que le thrombus envahisse la veine rénale ou la veine cave inférieure (VCI), la prise en charge de cette dernière demeure un challenge technique [247]. Ce type de chirurgie nécessite une bonne expérience et un plateau technique adapté.

1-Envahissement de la veine rénale :

Le plus souvent la néphrectomie totale élargie permet de traiter sans trop de difficulté une extension veineuse limitée à la veine rénale. Dans certains cas, il peut-être nécessaire de réaliser un clampage latéral de la veine cave inférieure pour être sûr de retirer l'ensemble du bourgeon en toute sécurité.

2- Envahissement de la veine cave inférieure (VCI) :

La stratégie opératoire sera déterminée en fonction du bilan préopératoire (TDM multibarette, IRM en coupe frontale, échographie cardiaque) qui devra préciser différentes caractéristiques : le niveau du bourgeon dans la VCI, son éventuel envahissement pariétal, son extension à d'autres affluents de la VCI (veines sushépatiques) et ses répercussions d'amont comme un thrombus cruorique.

Sur le plan technique, on distingue 3 situations selon le niveau supérieur du thrombus :

2-1-Bourgeon sous-hépatique :

Après individualisation de la VCI et ligature de l'artère rénale homolatérale, la cavotomie est réalisée sur un segment de veine cave isolé obtenu par les clampages successifs : veine cave sous rénale, veine rénale controlatérale, veine cave sous-hépatique.

Une fois le bourgeon cave extrait, trois possibilités s'offrent à l'opérateur :

- le thrombus restant dans la veine rénale est repoussé vers le rein pour permettre de lier celle-ci en aval du bourgeon,
- la veine rénale est incisée circonférentiellement au niveau de sa terminaison,
- un clamp de Statinsky est placé latéralement sur la VCI afin d'en réséquer une pastille, en cas d'adhérences du bourgeon à l'angle rénocave.

Après extraction du bourgeon, on ferme la cavotomie par un surjet prolène 4/0.

On déclampe la veine rénale controlatérale pour purger l'air avant de serrer le noeud de la suture. La deuxième brèche cave est également suturée par un surjet prolène 4/0.

Le clampage ne doit pas excéder 20 minutes. Le déclampage des différents vaisseaux se fait dans le sens inverse de celui indiqué lors du clampage. La néphrectomie est ensuite pratiquée selon la technique habituelle.

2-2-Bourgeon rétro-hépatique :

Il est licite de proposer une technique du flush pour refouler le thrombus vers la cavotomie par l'induction d'une pression positive dans la petite circulation (15 mmHg) par les anesthésistes. L'expulsion du bourgeon obtenue, il est possible de clamber en sous diaphragmatique.

Dans les mêmes circonstances, une cavotomie est réalisable après clampage de la veine cave inter hépato-diaphragmatique voire du pédicule hépatique, selon la manoeuvre de Pringle [247].

L'exposition satisfaisante de la VCI dans sa portion sus-hépatique s'obtient par la mobilisation du foie après section du ligament falciforme et des ligaments triangulaires droit et gauche. Il est important de repérer les veines diaphragmatiques inférieures et sus-hépatiques afin d'éviter de les léser lors du contournement de la VCI.

2-3-Bourgeon sus-hépatique ou de l'oreillette droite :

Plus le bourgeon progresse vers l'oreillette droite plus les auteurs préconisent le recours à une circulation extra-corporelle avec hypothermie et arrêt cardiaque [247]. Il est alors préférable de réaliser la néphrectomie et d'assurer l'hémostase du rétropéritoine avant de passer en circulation extra-corporelle pour limiter le risque de saignement lié à l'héparinisation.

3- cas particulier : résection du carrefour réno-cave :

Si le thrombus tumoral infiltre la paroi, une cavectomie segmentaire est nécessaire. La reconstruction n'est pas indispensable en cas de tumeur du rein droit, considérant que la collatéralité développée devrait assurer le drainage du rein gauche. Si la collatéralité est insuffisante ou si la tumeur est rénale gauche, il convient de reconstruire soit par une plastie réno-cave soit par une prothèse PTFE annelée.

4-Répercussions hémodynamiques :

Il est important de prendre en compte les modifications hémodynamiques provoquées par les clampages. Si le clampage en dessous des veines sus-hépatique est en général bien supporté, le clampage au dessus des veines sus-hépatiques entraîne une rétention sanguine intrahépatique. En cas de triple clampage (VCI sous-rénale, VCI sus-hépatique et pédicule hépatique), il se produit une baisse d'environ 10 à 20 % de la pression artérielle moyenne, une chute de 50 % du débit cardiaque, de 20 % de la pression artérielle pulmonaire diastolique et une augmentation considérable des résistances vasculaires systémiques.[160]

Il convient donc d'effectuer, avant la réalisation de ces clampages, une expansion volémique conséquente. Au moment du déclampage, l'augmentation brutale du retour veineux entraîne une élévation très importante des pressions de remplissage et du débit cardiaque [132].

II- Extension aux organes de voisinage [133]:

L'extension par contiguïté du cancer du rein, au-delà du fascia de Gérota, peut atteindre le psoas, le foie, le pancréas, la rate, le côlon, le duodénum, le diaphragme. Le plus souvent, ce type de lésion s'accompagne de métastases ganglionnaires ou viscérales.

III– INDICATIONS :

En intention de traitement curatif chez un patient présentant un cancer du rein avec extension veineuse N0M0, la seule option validée est la néphrectomie totale élargie avec extraction complète du bourgeon. Les indications dans les autres circonstances devraient probablement être discutées au cas par cas au sein de réunions pluri-disciplinaires.

Il semble toutefois que les patients métastatiques susceptibles de bénéficier d'une immunothérapie ou d'une métastasectomie soient également des candidats potentiels à ce type de chirurgie [263].

En ce qui concerne les tumeurs du rein avec extension aux organes de voisinage le principe du traitement consiste à réaliser une néphrectomie radicale associée à l'exérèse de toutes les structures non vitales envahies. En cas d'exérèse incomplète, il semble préférable actuellement de proposer un traitement adjuvant par immunothérapie plutôt que de la radiothérapie [18].

IV– RESULTATS :

La mortalité péri opératoire en cas de bourgeon dans la VCI est de 6,3% et augmente à 40% si extension sus-diaphragmatique [227]. La morbidité varie de 30 à 60%. Toutes séries confondues, l'envahissement de la veine rénale et de la VCI est retrouvé dans respectivement 23 et 7% des cas.

Tant que la tumeur est confinée au rein, la survie à 5 ans des patients présentant une extension veineuse est comprise entre 39 et 69% [123]. L'implication de l'extension veineuse en tant que facteur pronostique demeure un sujet de controverse [161].

L'atteinte pariétale de la VCI entraîne une réduction significative de la survie à 5 ans : 69 % en cas de bourgeon flottant, 57% si atteinte pariétale complètement réséquée et 26% si incomplètement réséquée [161].

Le pronostic semble plus lié à l'extension tumorale locale (franchissement capsulaire, atteinte du système collecteur), au grade cytologique et à l'atteinte des veines sushépatiques qu'au niveau de l'extension veineuse [121,197,263].

En cas d'exérèse partielle des tumeurs avec extension aux organes de voisinage, la chirurgie s'avère inutile du point de vue carcinologique avec une survie de 12 % à 1 an. Même si la chirurgie est macroscopiquement complète, les taux de survie sont de l'ordre de 5 % à 5 ans [52,177].

C-Cancer du rein métastatique :

Au moment du diagnostic, 20 % des patients présentent des métastases et 30% des patients opérés par néphrectomie vont évoluer sur un mode métastatique. Au total, la décision d'une stratégie thérapeutique complexe peut se poser chez 50% des patients[166].

L'objectif du traitement chez des patients au stade métastatique doit être l'amélioration de la survie, soit par l'augmentation de cette durée, soit par une amélioration de la qualité de vie.

Jusqu'ici, aucun traitement n'a montré d'amélioration de la qualité de vie car peu d'études ont été réalisées avec cet objectif.

Pour ce qui est de l'allongement de la survie, seules des études prospectives randomisées et comportant un nombre adéquat de patients peuvent apporter des arguments solides pour démontrer ce bénéfice.

Actuellement deux types de traitements ont montré un avantage en durée de survie à travers ce type d'étude chez les patients porteurs de métastases : la réalisation d'une néphrectomie chez des patients traités par Interféron et l'Interféron lui-même comme traitement de fond.

I-La chirurgie :

La chirurgie dans le cancer du rein métastatique peut être utilisée dans différentes circonstances [133] :

- Lorsque la tumeur est volumineuse, symptomatique et entraînant des hémorragies à répétition, il faut effectuer une NTE à visée palliative.
- Pour les métastases uniques qui représentent une autre indication de la chirurgie. Certains patients présentent ainsi des survies prolongées avec des traitements itératifs de métastases apparemment isolées.
- En cas de néphrectomie élargie chez les patients métastatiques avant immunothérapie.

La réalisation d'une néphrectomie avant l'immunothérapie systémique présente plusieurs avantages potentiels, notamment la réduction de l'impact possible d'une tumeur immunosuppressive et l'amélioration de la tolérance de l'immunothérapie et de la réponse de celle-ci. La chirurgie peut éliminer la source d'une hémorragie, des métastases et également améliorer l'indice de performance du patient. La morbidité chirurgicale peut toutefois parfois retarder l'immunothérapie et permettre à la maladie métastatique de progresser au cours de la période de récupération [167].

Deux essais progressifs randomisés ont évalué le bénéfice clinique de la néphrectomie suivie de l'immunothérapie : la première de l'EORTC, la deuxième étude est celle du South West Oncology Group (SWOG).

Il en résulte de ces deux études qu'une approche multimodale utilisant une néphrectomie cytoréductrice agressive suivie d'une immunothérapie prolonge la survie des patients atteints de cancer du rein métastatique par rapport à la néphrectomie ou à l'immunothérapie administrée seul. En cas d'association de l'immunothérapie à la néphrectomie, plus de patient obtiennent une survie à long terme avec l'IL-2 qu'avec l'IFN. Le bénéfice de survie le plus important a été enregistré avec l'IL-2 chez les patients ayant des métastases uniquement pulmonaires.

II– Hormonothérapie [133] :

Les progestatifs tels que l'acétate de médroxyprogestérone, des antioestrogènes tels que le tamoxifène ou des antiandrogènes tel le flutamide ont été essayés et n'ont donné que des résultats anecdotiques.

III–Chimiothérapie [133] :

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

Des taux de réponse supérieurs à 4 et à 5% n'ont jamais été observés ; toutefois, quelques réponses significatives à la vinblastine ont incité à utiliser cet agent. Ces résultats n'ont pas été confirmés.

IV– Radiothérapie [133] :

Le cancer du rein est habituellement considéré comme radiorésistant et les indications d'irradiation sont donc limitées. On considère, à l'heure actuelle, qu'il y a des indications à visée antalgique sur certaines métastases osseuses, à des doses de 30 à 40 Gy.

Pour les métastases cérébrales, le traitement de référence est une radiothérapie à 30 Gy associée à une corticothérapie. En cas de métastase unique dans cette localisation, la chirurgie doit être tentée si elle est possible, associée à une radiothérapie postopératoire de 36 Gy pour améliorer le contrôle local.

V–Immunothérapie :situation actuelle

Les avancées dans le traitement systémique du cancer du rein métastatique se sont traduites par des augmentations peu importantes mais significatives du bénéfice clinique.

1-Interféron alpha :

L'interféron alpha permet d'obtenir des taux de réponse de 15 % environ, mais les rémissions complètes sont rares, de l'ordre de 2%. La survie médiane est d'environ 8 à 12 mois.

Les facteurs prédictifs de réponse à l'interféron sont un bon état général, des antécédents de néphrectomie et une prédominance pulmonaire des métastases. Dans ce sous-groupe, des taux de réponse jusqu'à 30 % ont été rapportés.

Le délai de réponse au traitement est en général de 3 à 4 mois et cette dernière est caractérisée par une régression lente de la masse tumorale. Une réponse partielle peut être observée jusqu'à 1 an après le début du traitement. La durée de la réponse dépasse rarement 2 ans, mais dans toutes les séries, il existait quelques survivants à long terme (<5 ans). Deux études récentes ont confirmé l'amélioration de la survie avec l'interféron alpha par rapport à d'autres traitements [159,196].

Les effets secondaires le plus souvent observés sont un syndrome pseudogrippal relativement sévère, une anorexie, avec des nausées et des diarrhées, des troubles de la vigilance, une neutropénie, une thrombopénie, une élévation des transaminases et plus rarement un érythème et un prurit. Ces effets secondaires doivent être pris en considération pour le retentissement sur la qualité de vie de ces patients à pronostic défavorable.

2-Interleukine-2 :

L'IL2 administrée en monothérapie procure un taux de réponse comparable à celui de l'IFN même si les données suggèrent que la rémission complète puisse être légèrement plus fréquente (5 à 10%). La survie médiane est de 10 à 15 mois.

L'administration en ambulatoire d'IL2 par voie sous cutanée est mieux tolérée et produit des taux de réponse comparable à l'administration par voie intraveineuse utilisée initialement.

Les effets secondaires de cette thérapeutique sont encore plus lourds que ceux de l'interféron. Ils sont dose-dépendants et se manifestent par une hypotension avec rétention hydrique, des troubles du rythme avec parfois ischémie myocardique, œdème pulmonaire, dyspnée, syndrome grippal, nausées, vomissement, thrombopénie, anémie, voire insuffisance rénale. L'une des raisons qui expliquent ces effets indésirables est l'augmentation du facteur de nécrose tumorale alpha, qui accompagne le traitement par l'IL2.

3-Traitements combinés :

Plusieurs essais se sont intéressés aux traitements combinés. L'interleukine-2 a été associée à l'utilisation de lymphocytes tueurs (LAK cells) et aux tumor infiltrative lymphocytes (TIL). Les résultats étaient similaires à l'utilisation de l'interleukine-2 seule mais avec une toxicité et un coût augmentés.

4-Immunothérapie à base d'IL2 associée à l'IFN :

La publication qui fait référence dans ce domaine est celle de Négrier et al [176], qui comparait interleukine-2 + interféron alpha versus interleukine-2 seule versus interféron alpha seul. Cette étude a montré la supériorité de l'association des deux drogues comparée à l'interféron seul ou interleukine-2 seule, avec des taux de réponse respectifs de 18,5 %, 7,5 % et 6,5 %. Toutefois, ce résultat est associé à une majoration des effets secondaires dans le groupe combiné et il n'existe aucune différence pour la survie.

5-Immunothérapie à base d'IL2 associée à l'IFN et au 5-fluorouracile :

L'immunochimiothérapie composée d'IL2 ,d'IFN et de 5-FU est bien tolérée, elle peut être administrée en ambulatoire et elle procure des bénéfices potentiels de survie à long terme aux patients atteints de cancer du rein métastatique qui ont subi une néphrectomie. Plus récemment des études ont rapporté une survie médiane de 10 à 40 mois.

Un groupe Allemand a rapporté une augmentation du taux de réponse et de la survie à long terme avec un protocole de trithérapie similaire [10,11].

Une autre étude a évalué l'association d'IL2, de 5-FU et de vinblastine et rapporte un taux de survie de 30 mois à 3 ans [79].

Enfin, en 2004, une étude semblait démontrer un avantage en terme de survie en faveur d'une association complexe d'IL2, IFN, 5 FU plus ou moins ACIDE RETINOIQUE par rapport à un groupe traité par IFN et VINBLASTINE (Atzpodien, 2004).

Une étude plus approfondie de cette approche est nécessaire afin d'explorer d'autres protocoles d'immunothérapie, l'utilisation de celle-ci avec d'autres agents cytotoxiques, comme la gemcitabine ou la capécitabine, et son utilisation avec d'autres traitements biologiques, comme les vaccins à base de cellules dendritiques ou les anticorps anti-G250.

6-Récapitulation [160] :

En résumé, les cytokines interféron-alpha et interleukine-2 représentent les traitements de référence des patients porteurs de métastases de cancer du rein.

Les patients n'ayant qu'un organe envahi par les métastases ont les meilleures chances de répondre et d'obtenir potentiellement une réponse complète et durable avec un traitement combinant les 2 cytokines.

Les patients présentant de manière concomitante des métastases hépatiques, un intervalle tumeur primitive -métastases de moins d'un an et plusieurs sites métastatiques n'ont pas d'intérêt à recevoir un traitement par les cytokines.

VI- Immunothérapie :perspectives futures :

Le cancer du rein est sensible à la modulation immunitaire.

Les **vaccins à base de cellules dendritiques** sont bien tolérés et ils ont fait preuve d'activité clinique dans les études préliminaires.

Les médicaments **immunomodulateurs**, comme les analogues du thalidomide, ont des effets multiples sur le système immunitaire et ils sont prometteurs bien que leur mécanisme d'action exact ne soit pas complètement élucidé. D'autres études de ces approches en association avec d'autres traitements immunothérapeutiques sont nécessaires.

VII– Nouvelles molécules :

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

Deux agents sont en cours d'évaluation dans le traitement adjuvant après néphrectomie : l'utilisation de la « Heat Shock Protein 96 » et l'anticorps humanisé anti G250.

1–La protéine HSP-96:

Il s'agit d'une protéine chaperonne des peptides immunogènes. C'est donc un agent facilitant la réaction immunitaire contre différents antigènes. Dans ce cas, c'est la protéine HSP-96 de la tumeur d'un patient donné qui est isolée, puis administrée par voie intradermique, afin de provoquer une réaction immunitaire contre les antigènes tumoraux.

2–L'antigène G250 :

Est une protéine transmembranaire G250 exprimée dans plus de 75% des cellules de cancer de rein, mais pas dans les cellules rénales normales [180]. Quasiment toutes les cellules de carcinomes à cellules claires expriment la protéine G250 et celle-ci est présente dans 85% environ des métastases.

Deux approches ciblant la protéine G250, qui utilisent des anticorps monoclonaux, ont été développées. Dans l'une de ces approches, l'anticorps monoclonal est utilisé comme véhicule pour délivrer des doses létales de rayonnement à la tumeur. Dans l'autre approche, la liaison de l'anticorps

monoclonal à la protéine G250 stimule le système immunitaire du patient afin d'attaquer la tumeur dans le cadre d'un processus connu sous le nom de cytotoxicité cellulaire anticorps-dépendante (ADCC).

Les approches thérapeutiques utilisant le G250c sont prometteuses et elles permettent d'obtenir une stabilisation de la maladie chez 30 % environ des patients atteints de cancer du rein en progression.

L'utilisation concomitante d'IL-2 peut potentialiser les effets antitumoraux du G250c. Cette approche peut être utilisée de manière optimale dans le cadre d'un traitement adjuvant lorsque la charge tumorale est minimale.

3-Les nouveaux anti-Angiogéniques :

En phase métastatique, différentes approches ont été développées visant un effet anti-angiogénique ou une inhibition de la signalisation intra-cellulaire et parfois ces deux mécanismes peuvent être concernés par le même agent thérapeutique.[160].

Les résultats les plus spectaculaires en terme de taux de réponse et survie sans progression, ont été observés avec le **SU001248**, **l'AG-013736** et le **Bay 43-9006**.

Les produits en cours d'évaluation sont :

-MOLÉCULES À EFFET ANTIANGIOGÉNIQUE (CIBLE)

Bevacizumab (anti-VEGF)

SU001248 (inhibiteur de la tyrosine kinase, anti-VEGFR, anti-PDGFR, anti-FLT3)

ABT-510 (dérivé synthétique de la thrombospondine)

AG-013736 (inhibiteur de la tyrosine kinase, anti-VEGFR)

-INHIBITEURS DE LA TRANSDUCTION DU SIGNAL (CIBLE)

BAY 43-9006 (inhibiteur de la Raf kinase, anti-VEGFR)

Erlotinib (inhibiteur de la tyrosine kinase, anti-EGFR)

CCI-779 (inhibiteur de la mTOR)

ABX-EGF (anticorps monoclonal humanisé EGFR spécifique)

3-1-Inhibiteurs des récepteurs tyrosine-kinase :

3-1-1- Le SU11248 :

Le SU11248 est un inhibiteur multi-cible de tyrosine-kinase ayant une activité anti-angiogénique et antitumorale.

Motzer R. et al [173] ont présenté à l'ASCO 2005 deux essais de phase II évaluant le SU11248 en 2ème ligne, chez des patients ayant un adénocarcinome rénal métastatique à cellules claires, en échappement après l'immunothérapie.

Dans les 2 études, le SU11248 était administré à la dose unique de 50 mg par jour pendant 4 semaines avec 2 semaines de repos entre chaque cycle. Les caractéristiques des patients correspondaient au tableau classique des patients que l'on voit en pratique quotidienne : âge médian environ 60 ans, en bon état général, avec le plus souvent deux sites métastatiques comprenant le poumon.

Le taux de réponse objectif a été d'environ 40% dans les deux études, avec une majorité de réponses partielles et 25% de patients avec une maladie stable (>3 mois).

La survie sans progression a été de 8,7 mois pour la première étude et n'est pas encore atteinte pour la seconde.

Les effets indésirables ont été : asthénie (22 à 38%), nausées et stomatite (13 à 19%) et diarrhées (16 à 24%). Par ailleurs, la toxicité hématologique et pancréatique sans traduction clinique a été : neutropénie (39 à 45%), anémie (25 à 37%), thrombopénie (environ 19%), hyperlipasémie-amylasémie (20%).

Ces résultats semblent très prometteurs et démontrent : une efficacité indiscutable du SU11248 en deuxième ligne dans le cancer du rein métastatique après l'échec de l'immunothérapie, peu de réponses complètes, une survie sans progression prolongée et une tolérance acceptable.

Une étude internationale de phase III évaluant la survie globale, randomisant SU11248 monothérapie (50 mg par jour, 4 semaines sur 6) versus interféron (9 MUI trois fois par semaine en continu) est actuellement terminée et a inclus plus de 690 patients. Ces résultats sont très attendus et devraient être présentés à l'ASCO 2007.

3-1-2- Le BAY 43-9006 :

Le BAY 43-9006 ou Sorafenib (NEXAVAR®) est lui aussi un inhibiteur multi-cible de tyrosine kinases bloquant le récepteur du VEGF de type 2, le récepteur du PDGF, Flt-3 et c-Kit.

Un large essai de phase III a randomisé BAY 43-9006 versus placebo chez 905 patients ayant un cancer du rein métastatique à cellules claires, en échec après l'immunothérapie [64].

Les patients étaient traités en double aveugle, soit par la molécule BAY 43-9006 (400 mg, 2 fois par jour), soit par le placebo, avec des soins de support optimaux.

Concernant les toxicités, le BAY 43-9006 était associé à une fréquence importante de rash cutané (31%), diarrhées (30%), nausées (14%), syndrome main pied (26%) et d'hypertension artérielle (8%). Avec une toxicité hématologique et métabolique faible : neutropénie (5%), lymphopénie (9%), hypophosphorémie (11%), et élévation du taux de lipase sérique (10%), sans traduction clinique.

Le taux de réponse objective était faible dans le groupe sorafenib (2%) avec cependant un taux de stabilisations de 78% versus à 55% dans le bras placebo.

L'analyse de la survie sans progression montre un avantage significatif en faveur du bras sorafenib, 24 semaines versus 12 semaines. Le critère principal, la survie globale, a été présenté au congrès de l'ECCO 13 à Paris en novembre 2005.

3-1-3- Le PTK787/ZK222584 :

Le PTK787/ZK222584, un autre inhibiteur de VEGF-R a été évalué dans une étude de phase I chez les patients ayant un cancer du rein métastatique réfractaire à l'immunothérapie, en utilisant des doses de 300 à 1500 mg.

Le taux de réponses partielles ou mineures a été de 19% et une stabilisation de la maladie a été observée chez 60% des patients [160]. Un contrôle de la maladie a été obtenu dans 79% des cas. La survie sans progression était de 5,3 mois et la survie globale de 21,5 mois.

Cette étude nécessite d'être contrôlée par des études de phase II-III, prospectives et randomisées.

3-2-Anticorps monoclonaux humanisés :[160]

Le bévacizumab (AVASTIN®), est un anticorps monoclonal anti-VEGF humanisé. Déjà commercialisé aux USA dans le traitement des cancers colorectaux métastatiques, il a démontré une certaine efficacité dans les cancers du rein métastatique à cellules claires.

En effet, Le **Bévacizumab (Avastin®)**, a fait l'objet d'un essai randomisé de phase III est actuellement en cours ayant comme objectif l'inclusion de 700 patients ayant un cancer rénal métastatique sans traitement préalable, comparant bévacizumab à la dose de 10 mg/kg pendant 14 jours sur 28, seul ou en association avec l'INF alpha. La survie médiane obtenue dans le bras de bi thérapie était de 17 mois, ce qui est significativement prolongée par rapport au bras immunothérapie seule (13 mois). L'objectif principal de cette étude est la survie globale qui sera évaluée dans les études ultérieures.

Une étude multicentrique de phase II (ciblant VEGF-R et REGF-R) a testé l'association du bévacizumab par voie intra-veineuse, 10 mg/kg, 14 jours sur 28, avec Erlotinib 150 mg/j (par voie orale) en première ligne, chez 62 patients néphrectomisés, avec un adénocarcinome rénal métastatique dont 68% non prétraités.

Chez 58 patients évaluable on a observé des réponses partielles chez 21% et des stabilisations chez 66% des patients, dont 21% avait une réponse mineure. La survie sans progression à 12 mois était de 50% et à 6 mois de 67%. Les toxicités étaient observées sous forme d'éruption cutanée (13%), diarrhée (10%), nausée/vomissements (10%), hypertension (8%) et d'hémorragies (5%).

Ces sont des données encourageant l'utilisation des molécules qui ciblent en même temps le VEGF et l'EGF-R. Cette association s'avère efficace, car le contrôle de la maladie est obtenu dans 45% de cas en parallèle avec une tolérance satisfaisante. Les agents multi-cibles semblent les plus actifs et vont s'imposer comme traitement de référence dans un avenir très proche.

3-3-Les produits commercialisés :

3-3-1-Le Sutent® (sunitinib)

C'est un inhibiteur du VEGFR actif par voie orale. Au congrès de l'ASCO 2006, l'efficacité de ce médicament a été confirmée, en démontrant une augmentation de la survie des malades traités. Sa tolérance est relativement bonne, en dehors d'éventuels problèmes d'hypertension et d'éruptions cutanées.

Ce médicament est maintenant homologué aux USA et en Europe pour le traitement des formes avancées de cancer du rein.

Il s'administre au rythme d'un comprimé tous les jours pendant 4 semaines, suivi d'une pause thérapeutique de 2 semaines.

3-3-2-Le Nexavar® (sorafenib)

C'est un médicament actif par voie orale dont le mode d'action est voisin des inhibiteurs de la tyrosine kinase.

Ce médicament est aussi en cours de commercialisation en Europe pour le traitement des formes avancées de cancer du rein. La cure consiste en l'administration de 2 comprimés par jour pendant 6 mois.

SUIVI THERAPEUTIQUE :

Nous prendrons comme référence les recommandations de suivi des cancers urologiques du Comité de Cancérologie de l'Association Française d'Urologie 2002:

Le suivi d'un patient opéré d'un CCR doit se faire sur un délai d'au moins 15 ans puisque des récurrences même tardives ont été rapportées. Il répond à l'objectif de détecter des récurrences locales ou métastatiques, qui doivent faire l'objet d'un traitement chirurgical ou général.

Le **taux de survie** à 5 ans pour les tumeurs T1 inférieures à 4 cm est de l'ordre de 90% et pour les tumeurs T1 supérieures à 4 cm de l'ordre de 80% comme pour les tumeurs T2. Pour les tumeurs T3 avec extension à la graisse péri-rénale, le taux de survie à 5 ans est de l'ordre de 70% et de 60% en cas d'extension veineuse. Pour les tumeurs T4, le taux de survie à 5 ans est de l'ordre de 30% [45].

–En cas de **métastase unique**, le traitement chirurgical peut permettre d'atteindre des taux de survie de l'ordre de 30 à 50% en fonction du site métastatique [45].

–En cas de **récurrence locale** sans autre localisation métastatique, une exérèse chirurgicale est recommandée.

–Les **facteurs pronostiques** [161], actuellement reconnus et validés par des études d'analyses multivariées restent, en 2002, le stade, le grade, le type histologique et l'état général. Concernant le CCR métastatique, les facteurs pronostiques clairement identifiés sont le nombre et la localisation des sites métastatiques, le délai d'apparition des métastases, la possibilité d'une métastasectomie chirurgicale curative et la néphrectomie première.

–Tous les marqueurs tumoraux testés, moléculaires ou cytogénétique, n'ont pas confirmé leur rôle potentiel comme facteur pronostique indépendant dans le diagnostic, dans la rémission ou la progression du CCR [161].

Les recommandations de suivi sont donc affaire individuelle et ne repose pas sur des bases scientifiques. Elles vont dépendre aussi du type de chirurgie effectuée :

- **En cas de néphrectomie élargie**, la consultation post-opératoire doit comprendre un examen clinique et un dosage de la créatininémie :
 - tumeur de bon pronostic (pT1, pT2, N0, M0) le suivi doit être annuel et comprend un dosage de la créatininémie et une TDM thoraco-abdominale ;
 - tumeur de pronostic intermédiaire (pT3, N0, M0) le suivi doit être semestriel et comporte un examen clinique, un dosage de la créatininémie et une TDM thoraco-abdominale pendant 3 ans puis annuel ;
 - tumeur de mauvais pronostic (pT4, et/ou N1-2, et/ou M1), le suivi doit être quadrimestriel comportant un examen clinique, un dosage de la créatininémie et une TDM thoraco-abdominale.
- **Après chirurgie conservatrice**, en présence d'un rein controlatéral sain, il est utile d'avoir une TDM abdominale de référence réalisée dans la période post-opératoire entre le 4 et le 6^{ème} mois, puis un suivi annuel associant examen clinique et TDM thoraco-abdominale.

NOTRE ETUDE :

I–Matériels et méthodes:

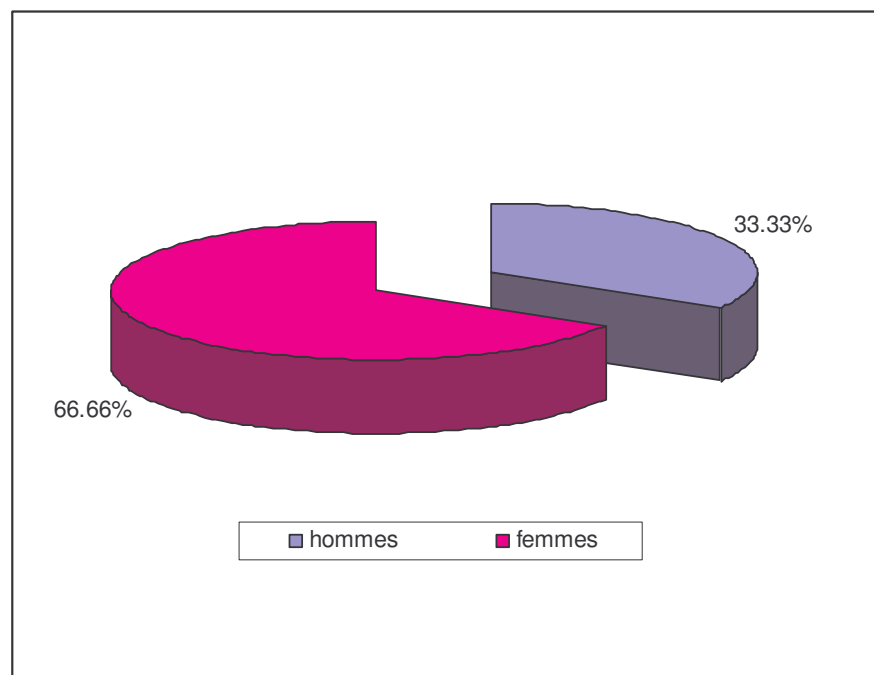
Il s'agit d'une étude rétrospective réalisée dans le service d'urologie du CHU Hassan II de Fès entre 2004 et 2006. 15 dossiers exploitables sur un nombre total de 19 dossiers ont été analysés. Les paramètres étudiés étaient : l'âge, le sexe, le délai diagnostic, les symptômes, les examens paracliniques pratiqués pour le diagnostic et le bilan d'extension, le traitement effectué ainsi que le suivi.

Le diagnostic a été retenu sur des arguments cliniques, radiologiques et anatomopathologiques.

II– Résultats :

L'âge moyen de découverte était de 49 ans avec des extrêmes de 27 et 75 ans, et une prédominance féminine (05 hommes pour 10 femmes) soit un sex-ratio de 0,5 . (graphique 1)

Graphique 1 : Répartition selon le sexe



Le délai diagnostique moyen était de 15 mois. 20% de nos patients avaient consulté avant un délai de deux mois et 59,99 % après un an.

Aucun cas de cancer rénal n'a été de découverte fortuite (tableau I).

Tableau I : Délai diagnostique.

Délai	Nombre	pourcentage
< 2 mois	03	20%
2 mois-1 an	03	20%
1 an-4 ans	05	33,33%
> 4 ans	04	26,66%

La tumeur rénale a été **découverte** par des signes urologiques dans 14 cas. Parmi les patients symptomatiques, la douleur, la masse palpable et l'AEG étaient les symptômes les plus fréquemment rencontrés (tableau II) .

Tableau II : Prévalence des signes urologiques et systémiques

Symptômes	Nombre	pourcentage
Hématurie	04	26,66 %
Douleur lombaire	10	66,66 %
Masse palpable	08	53,33 %
AEG*	06	40 %
Fièvre	01	6,66 %
HTA	01	6,66 %
Anémie	01	6,66 %
Métastase osseuse	01	6,66 %

L'échographie a été pratiquée chez tous les patients et avait mis en évidence la tumeur rénale dans 100 % des cas, elle a décelé un cas de métastase hépatique. Chez 07 malades une écho-doppler des vaisseaux des reins a été pratiqué, révélant dans un cas une compression extrinsèque de la VCI sans présence de bourgeon tumoral intra luminal.

La tomodensitométrie pratiquée chez les 15 patients avait permis de confirmer le diagnostic dans tous les cas, il s'agissait d'une masse de densité tissulaire souvent hétérogène se rehaussant après injection du produit de contraste dans 11 cas. Elle avait objectivé, par ailleurs, un envahissement de la graisse périrénale dans 7 cas, de la veine rénale dans 02 cas, un envahissement ganglionnaire dans 5 cas et un refoulement des viscères voisins dans 2 cas. La TDM avait permis la mise en évidence de métastase hépatique ainsi que des images nodulaires en sous pleurales dans un cas.

La taille moyenne des lésions en TDM était de 10,85 cm avec des extrêmes de 3,5 et 22,5 cm.

Dans 13 cas la tumeur siégeait au niveau polaire, 5 au niveau du pôle supérieur et 8 au niveau du pôle inférieur.

Dans le cadre du bilan d'extension la radiographie pulmonaire a été pratiquée chez les 15 malades et a révélé la présence d'images en faveur de localisation secondaire dans 2 cas.

Un malade de la série a été exploré par une TDM thoracique qui a révélé la présence de plusieurs micronodules intra parenchymateux et sous pleuraux avec des adénopathies médiastinales.

L'examen anatomo- pathologique d'une biopsie osseuse au niveau du fémur a trouvé qu'il s'agissait de métastase d'un carcinome à cellules rénales.

Le traitement avait consisté en une néphrectomie totale élargie chez 14 malades ; par voie transpéritonéale sous-costale dans 13 cas et lombaire retropéritonéale dans un cas.

L'abstention chirurgicale a été décidée dans 01 cas, du fait des métastases osseuses et pulmonaires au moment du diagnostic et aussi du fait que la tumeur était asymptomatique.

L'étude anatomopathologique de la pièce de néphrectomie avait mis en évidence un adénocarcinome à cellules claires chez 09 patients, un carcinome chromophile chez 03 patients et deux cas de carcinome papillaire.

Les tailles tumorales variaient de 4 à 24 cm, avec une taille moyenne de 11,5 cm.

La fréquence des stades selon la classification TNM 2002 ainsi que des grades est représentée dans le tableau III:

Tableau III : Grade de Fuhrman et Stade TNM :

	Nombre de cas	pourcentage
G 1	3	21,42 %
G 2	7	50 %
G 3	3	21,42 %
G 4	1	7,14 %
PT1a	1	7,14 %
PT1b	2	14,28 %
PT2	8	57,14 %
PT3	2	14,28 %
PT4	1	7,14 %

Les suites opératoires immédiates étaient bonnes chez tous les patients avec une durée d'hospitalisation moyenne de 06 jours, et des extrêmes de 4 et 11 jours.

Le suivi à long terme basé sur les arguments cliniques, radiologiques (échographie abdominale +radiographie pulmonaire) et biologiques (fonction rénale) n'a pu être effectué que pour 06 malades : 04 cas ont présenté une bonne évolution, un cas de récurrence locale 1 an après son intervention, et un patient a présenté une métastase pulmonaire prouvée histologiquement 3 mois après la chirurgie. Pour le reste des patients, ils sont perdus de vue.

DISCUSSION :

Concernant l'âge et le sexe ratio, nous avons retrouvé des valeurs peu différentes de ceux observés au Service d'urologie, CHU Ibn Rochd de Casablanca qui a étudié 170 cas sur une durée de 15 ans (1985–2000) : l'âge moyen était de 50 ans (49 ans pour notre série), le plus jeune âge est de 15 ans et le plus âgé est de 81 ans (27 à 75). Tandis que le sex-ratio était de 1,17 (0,33) [65].

Une autre série de 60 cancers du rein colligés durant une période de 10 ans au sein du service d'Urologie au CHU de Rabat, a retrouvé des résultats similaires, l'âge moyen des patients était de 52 ans, avec des extrêmes allant de 21 à 72 ans [15].

En Europe et aux Etats-Unis, le cancer de rein prédomine chez le sujet âgé entre la cinquième et la septième décade de la vie, mais il peut se voir à tout âge avec une légère prédominance féminine [43,215].

En comparant nos résultats à ces données de littérature, on constate que l'adulte jeune marocain est plus touché que l'adulte jeune européen. Par contre, nos résultats rejoignent les données nationales.

Dans notre série, le délai diagnostique est très variable, allant de 15 jours à 4 ans. Il peut être expliqué par la négligence du malade au premier symptôme ou par la latence clinique et la lenteur d'évolution propre au cancer du rein.

Dans notre série aucun cas de découverte tumorale de façon fortuite n'a été retrouvé, alors que pour COULANGE et RAMBEAUD [45,46] la découverte de tumeurs rénales était fortuite dans 40% des cas et clinique dans 60%. Ceci s'explique d'une part par la négligence des malades, les facteurs socio-économiques, et d'un autre part la non généralisation de l'échographie comme moyen de dépistage.

Les circonstances diagnostiques du cancer du rein ont changé, actuellement seul un cancer sur deux est découvert à l'occasion de signes urologiques classiques (hématurie, douleur lombaire, masse palpable), alors que 40 à 50% seront de découverte fortuite grâce à la généralisation de l'échographie.

Dans notre série, la découverte du cancer de rein par le biais de signes urologiques représentent 93,33% des cas. Alors que selon les données de l'enquête épidémiologique française 1994 [43], les circonstances de découverte du cancer du rein par le biais des symptômes urologiques ne représente que 42% des cas. Selon la même enquête, la douleur lombaire est présente dans un tiers des cas. La douleur peut être de type colique néphrétique par caillottage et obstruction de la voie excrétrice ou distension de la capsule rénale par une hémorragie intra-tumorale. Plus souvent, c'est une douleur d'envahissement nerveux par la tumeur.

Dans notre série la douleur est présente dans les deux tiers des cas. Ces résultats sont comparable aux rapports de YACOUBI [256] qui rapporte 60% de cas de douleurs lombaires observés sur une durée de 18 ans.

La masse tumorale rénale est de plus en plus rarement un mode de découverte, 2 à 5% à l'heure actuelle, car c'est un signe tardif. Dans notre série la tumeur est palpable dans 53,33 % des cas. Nos résultats rejoignent les statistiques nationales mais restent élevées par rapport aux statistiques européennes. Le tableau I illustre ces résultats :

Tableau I :

Référence	Haillot et Lanson 1992[92]	Le Guillou 1991[138]	Yacoubi 1979[256]	Addi 1984 [1]	Notre série 2006
Masse en %	10	29	64	54	53,33

Dans notre série, nous avons dénombré 04 cas d'hématurie, soit 26,66 % des cas. Ce chiffre est inférieur à ceux trouvés dans la littérature comme le montre le tableau II.

L'hématurie isolée est retrouvée chez un malade, soit 6,66 % des cas, ce qui reste un taux bas par rapport aux statistiques rapportées par certains auteurs :

- GAYET et collaborateurs [77] dénombrent 27 cas d'hématurie isolée, soit 30,68%.
- YACOUBI [256] estime ce taux à 19% et COULANGE [43] à 20%.

Le faible pourcentage d'hématurie isolée pourrait s'expliquer par le fait que la majorité des malades consultent tardivement lorsque le tableau clinique s'enrichit par un autre signe de la triade, surtout lorsque apparaît la masse lombaire.

Tableau II :

Références	Années	Fréquence de l'hématurie %
LONGE [131]	1972	60
LESUEUR [140]	1979	55,80
YACOUBI [256]	1979	66
ADDI [1]	1984	60
LE GUILLOU [138]	1991	51
MHIRI [165]	1997	38,8
BENZAGMOUT[16]	2000	23,3
Notre série	2006	26,66

L'altération de l'état général associe à des degrés divers l'amaigrissement, l'asthénie, et l'anorexie. Elle témoigne d'une tumeur agressive ou d'une forme métastatique et représente un élément pronostique important qu'il faut quantifier soigneusement par un score d'activité physique (indice de Karnofsky , soit par l'ECOG....). Dans notre série, l'AEG est retrouvée dans 40% des cas. Ces résultats sont comparables à ceux retrouvés par LEGUILLOU [138] où 45% des malades présentent une AEG.

Une grande diversité de syndromes paranéoplasiques peut accompagner et parfois révéler un cancer de rein. Ils sont non spécifiques et réversibles après néphrectomie en l'absence de métastases. Ces syndromes surviennent dans moins de 5% des cas, ils sont répartis par ordre de fréquence dans le tableau III :

Tableau III : Prévalence des signes systémiques dans le cancer du rein [87].

Signes systémiques	Pourcentage
Anémie	20–40%
Perte de poids	33%
hypertension	25%
hypercalcémie	10–20%
fièvre	10%
Syndrome de Stauffer	3–20%
polyglobulie	1–8%
Amylose	3–5%

Dans notre série, les syndromes paranéoplasiques sont présents chez 3 patients (fièvre, HTA, anémie), soit 20% des cas.

À l'heure actuelle, les métastases ne représentent que 5% des circonstances de découverte de tumeurs rénales [42]. Dans notre série on note un seul cas de métastase révélatrice au niveau du site osseux.

L'échographie a une sensibilité diagnostique de 60 à 80% même pour les petites tumeurs [96,211]. Dans les formes typiques, Il s'agit d'une masse solide déformant l'architecture rénale, généralement isoéchogène ou discrètement hyperéchogène par rapport au reste du parenchyme rénal, elle permet également d'évaluer l'extension locorégionale, veineuse et ganglionnaire.

Dans notre série, l'échographie a montré une tumeur d'écho-structure solide dans 100 % des cas. Ce taux est en bonne corrélation avec les données de la littérature qui rapporte des pourcentages variables : 80% [210] à 94 % [190].

L'échographie-Doppler n'est pas réalisée de façon systématique mais c'est une technique intéressante, par son caractère non invasif, pour apprécier l'état du pédicule vasculaire rénal et de la VCI. Elle peut aussi étudier la vascularisation d'une image atypique (sensibilité de 70%). Les résultats de l'écho-Doppler sont évocateurs mais non spécifiques. Dans notre série, elle a été réalisée chez 07 patients, soit

46,66% des cas, suspectant dans un seul cas la présence d'une compression extrinsèque de la VCI qui s'est révélé normale au scanner.

La tomодensitométrie (TDM) avec étude des densités en unités Hounsfield avant et après injection de produit de contraste et l'examen de référence pour le diagnostic et le bilan d'extension locorégionale et veineuse. Avant injection du produit de contraste, la tumeur a une densité voisine du parenchyme rénal parfois hétérogène en cas de nécrose tumorale, les calcifications très évocatrices de carcinomes sont mieux détectées en TDM que par toute autre technique d'imagerie. Après injection du produit de contraste, il apparaît dans les formes typiques un rehaussement de densité précoce, occupant les zones charnues vascularisées de la tumeur et délimitant les plages de nécroses hypodenses [201]. La TDM hélicoïdale grâce à la rapidité d'acquisition des images donne à la phase vasculaire une analyse plus fine de la prise de contraste et s'avère plus performante que la TDM conventionnelle dans le bilan des petites tumeurs rénales [9] .

Dans notre série, la TDM a fait le diagnostic d'un processus tumoral rénal d'allure maligne dans 100 % des cas. Cette valeur s'approche des données des statistiques européennes qui rapportent un pourcentage variable entre 94% et 97,5% [201]. Enfin, on retient une très bonne corrélation entre la taille mesurée en tomодensitométrie et la taille réelle des lésions.

Concernant le bilan d'extension locorégionale du cancer du rein, il repose essentiellement sur la TDM. L'IRM représente un complément d'exploration décisif pour l'évaluation de l'envahissement veineux, en effet plusieurs études ont confirmé la supériorité de l'IRM qui a une fiabilité de 92% contre 86% pour la TDM [74,201]. Cette supériorité intéresse aussi l'estimation du franchissement de la capsule rénale avec une facilité de 80% contre 60%. En revanche, il n'y a pas de différence concernant l'appréciation de l'atteinte ganglionnaire entre les deux méthodes [74,162].

Sur le plan anatomo-pathologique, les résultats de notre série retrouvent une taille moyenne de découverte de 115,4mm. 119,2mm pour les carcinomes à cellules claires, et 101,66mm pour les carcinomes chromophobes. Ces mesures sont largement supérieures a ceux retrouvées par CHEVILLE [29] qui a mis en évidence une taille moyenne de découverte pour les carcinomes à cellules chromophobes estimé à 90mm, et pour les carcinomes conventionnels estimé à 70mm . Cela montre que le cancer du rein est encore découvert à un stade tardif dans notre pays.

La majorité des tumeurs dans notre série siégeait au niveau polaire (92,85 %) avec une légère prédominance au pôle inférieur (57,14%) qu'au pôle supérieur (35,71%). Ceci concorde avec les résultats de MHIRI [160] qui retrouve un siège polaire dans 85,2% avec une prédominance au pôle inférieur.

Sur le plan histologique, 64,28% des cas étaient des carcinomes à cellules claires, ce qui est en accord avec les données de littérature ou les chiffres varient de 60 à 80% [171]. Suivie de carcinomes chromophobes dans 21,42% des cas, puis de carcinome papillaire dans 14,28%.

Concernant le grade nucléaire de Fuhrman, 71,42% des tumeurs rénales de notre série étaient de bas grade (I-II) contre 28,57% de haut grade (III-IV). Ce qui concorde avec les résultats de l'enquête épidémiologique de l'AFU [42].

Les tumeurs extirpées ont été classées selon la classification TNM 2002 comme suit : stade PT1a (1 cas), PT2b (2 cas), PT2 (8 cas), PT3 (2 cas) PT4 (1 cas). Les tumeurs PT1 et PT2 ont une meilleure survie.

Une revue de la littérature sur les facteurs pronostiques a récemment permis de confirmer qu'aucun marqueur moléculaire ou cytogénétique n'avait été mis en évidence pour aider ni au diagnostic de positivité ou de rémission ou de récurrence, et ni au diagnostic de progression [161]. Les facteurs pronostiques actuellement

reconnus par l'ensemble des auteurs restent le stade TNM, le grade de Fuhrman, le type histologique et le PS.

La tendance actuelle est de regrouper plusieurs de ces facteurs sous forme de modèles de survie : nomogramme de Kattan [116], le SSIGN [68] et l'UISS [262] en sont les principaux.

Le traitement est chirurgical, la néphrectomie totale élargie est le traitement de référence, la place et l'étendue de la lymphadénectomie restent un sujet de controverse, en effet le drainage lymphatique du rein est complexe et non systématisé, il est illusoire de réaliser le curage ganglionnaire systématique [108,255]. Le curage étendu n'a aucune place car très souvent il existe déjà des micrométastases en cas de N+.

La surrénalectomie ipsilatérale est recommandée en cas :

- anomalie morphologique de la surrénale sur le scanner préopératoire ou à l'exploration peropératoire.
- tumeur de stade T3 – T4 quelle que soit sa topographie.

La chirurgie conservatrice, qu'elle soit de principe ou de nécessité, doit répondre à des impératifs carcinologiques et chirurgicaux, elle s'adresse aux tumeurs de moins de quatre cm et comporte un risque de récurrence sur le rein opéré de 4 à 6% et de complications postopératoires de 8 à 20% [59]. Aussi, la réalisation d'une CC nécessite un suivi rigoureux.

Nous n'avons réalisé aucune chirurgie conservatrice car, d'une part toutes nos tumeurs avaient des tailles >4cm, et d'autre part la difficulté d'effectuer un suivi correcte.

Les autres moyens thérapeutiques notamment la radiothérapie et la chimiothérapie gardent des indications bien limitées.

L'immunothérapie constitue le nouvel espoir dans le traitement du cancer du rein métastasé. Toutefois, cette approche thérapeutique demeure aujourd'hui

expérimentale, après néphrectomie élargie. Le traitement de référence repose sur l'association interleukine 2 et interféron alpha. L'étude SCARP II a objectivé un taux de survie de 55% à un an et de 33% à deux ans. L'idéal serait de définir les facteurs pronostiques susceptibles de prévoir une évolution métastatique permettant d'envisager un traitement adjuvant postopératoire par immunothérapie [59,207].

La NTE laparoscopique rétro- ou transpéritonéale donne une morbidité moindre que la chirurgie ouverte (douleurs et récupération postopératoire) [50].

Sur le plan carcinologique aucune récurrence sur les sites de trocars n'a été observée dans la série de l'équipe de l'hôpital Henri Mondor après un recul moyen de plus de deux ans [35].

CONCLUSION :

Le CCR représente le 11ème cancer en terme de fréquence, le 3ème cancer urologique chez l'homme après celui de la prostate et de la vessie, le 2ème chez la femme après celui de vessie.

Son incidence absolue est en augmentation du fait de l'amélioration des moyens diagnostiques. Son traitement est toujours chirurgical, l'amélioration de son pronostic, qui dépend essentiellement du stade tumoral, passe par un diagnostic précoce fait par l'échographie systématique devant toute symptomatologie urinaire, abdominale ou générale non expliquée.

Les techniques "mini-invasives" visent deux objectifs : épargne parenchymateuse et faible morbidité. Ces techniques semblent très prometteuses et pourraient constituer dans l'avenir une alternative thérapeutique dans la prise en charge des tumeurs rénales de l'adulte de moins de 40mm.

Au stade métastatique, les résultats de l'immunothérapie sont décevants et ce traitement ne s'adresse qu'à un petit nombre de patients présentant un bon état général et une faible masse métastatique. Ainsi l'arrivée des anti-angiogéniques marque un progrès indéniable dans la prise en charge thérapeutique de ces patients et enfin des molécules actives vont pouvoir être proposées en adjuvant chez des patients à haut risque métastatique pour permettre une guérison potentielle de ces patients.

RESUME:

Introduction : Le carcinome à cellules rénales représente 89% des tumeurs rénales de l'adulte, il s'agit d'adénocarcinome à cellules claires dans 70% des cas. Ce cancer connaît des progrès dans le domaine de l'imagerie, l'immunologie et de l'angiogénèse. La chirurgie élargie reste le traitement de référence, alors que la chirurgie conservatrice doit répondre à des impératifs carcinologiques et chirurgicaux.

Des techniques dites mini-invasives sont actuellement en cours de développement. Les anti-angiogéniques marquent un progrès indéniable dans le traitement du cancer du rein métastatique, les agents multi-cibles semblent les plus actifs et vont s'imposer comme traitement de référence.

But: l'objectif de cette étude est l'analyse des aspects diagnostiques et thérapeutiques de cette affection.

Matériels et méthodes : étude rétrospective de 15 tumeurs malignes du rein, colligées durant une période de 2 ans (2004 et 2006), il s'agit de 10 femmes et 05 hommes, d'âge moyen de 49 ans (27 et 75 ans). Le diagnostic est retenu sur des arguments cliniques, radiologiques et anatomopathologiques.

Résultats : La découverte du cancer de rein par le biais de signes urologiques représentent 93,33% des cas. Cette symptomatologie est polymorphe, dominée par les lombalgies (66,66%), masse palpable (53,33%), une hématurie (26,66%). L'échographie et la TDM ont permis le diagnostic de néoplasme rénal et d'évaluer l'extension veineuse et locorégionale, le traitement a consisté en une néphrectomie totale élargie pratiquée chez 14 malades (93,33%), l'abstention est décidée dans 01 cas (6,66%), vu le stade avancé du néoplasme.

À l'examen anatomopathologique l'adénocarcinome à cellules claires est prédominant dans 64,28 % des cas.

Conclusion : nous déplorons le retard diagnostique du cancer du rein dans notre contexte, responsable de l'enrichissement du tableau clinique, nous insistons donc sur l'intérêt du diagnostic précoce devant les signes d'appel urologiques, ainsi de la nécessité de généraliser la pratique de l'échographie devant toute symptomatologie abdominale.

الملخص

يمثل السرطان بالخلايا الكلوية 89% من أورام الكلي لدى الكبار، وخصوصا السرطان الكلوي بالخلايا الواضحة الذي يمثل 70% من الحالات. هذا السرطان يعرف تقدما في مجال التشخيص بالأشعة، علم المناعة وتكون العروق .الجراحة الموسعة تمثل العلاج المرجعي أما الجراحة المحافضة فيجب أن تحترم معايير كرسنولوجية و جراحية.

التقنيات الطبية المعروفة بالمصغره هي حاليا في تقدم. مضادات تكوين العروق تمثل تقدما مهم في معالجة سرطان الكلية المنتشر. أما الأدوية ذات الأهداف المتعددة فتبدو أكثر فعالية وسوف تثبت مكانتها في العلاج المرجعي.

الهدف من هذه الدراسة هو تحليل المظاهر التشخيصية والعلاجية لهذا المرض.

ننقل نتائج دراسة 15 حالة ورم كلي خبيث مسجلة خلال فترة سنتين (2004 - 2006)، وينقسم المرضى إلى 10 نساء و 05 رجال، متوسط العمر يقدر ب 49 سنة مع حدود قصوى 27-75 سنة. التشخيص يعتمد على النتائج السريرية والأشعة و التشريح المرضي. هذه اكتشاف سرطان الكلي عن طريق الأعراض البولية يمثل 93.33% من الحالات. هذه الأعراض متعددة و مهيمنة بالآلام القطنية 66.66% الكتلة القطنية 53.33% و البيلة الدموية 26.66%.

تخطيط الصدى الباطني و التصوير التفرسي شخص سرطان الكلية و أمكن معاينة التوسع الورمي.

العلاج المتبع هو الاستئصال الكلوي الكلي التوسعي بالنسبة ل 14 مريضا (93.33%). وتقرر الامتناع في حالة واحدة (6.66%) نظرا للتقدم المرحلي للسرطان. أما على المستوى النسيجي فان السرطانات الكلوية بالخلايا الواضحة تمثل النمط الأكثر ترددا بنسبة 64.28% من الحالات.

وأخيرا إننا نأسف للتأخير في تشخيص سرطان الكلية في مجتمعنا، المسؤول عن ثراء الأعراض على المستوى السريري، وبالتالي نحث على أهمية التشخيص المبكر أمام علامات النداء البولية وكذا على ضرورة تعميم استعمال تخطيط الصدى الباطني أمام كل الأعراض البطنية.

BIBLIOGRAPHIE :

- [1] **ADDI A.**
Le cancer de rein chez l'adulte.
These n° 91, 1984, CHU Casa.

- [2] **AGOSSOU-VOYEM A.K., DELMAS V., HUREAU J.**
Les espaces rétropéritonéaux : la loge rénale.
Bull. Soc. Anat. ,éd., Paris, 1980, 5, 92-98.

- [3] **AL-AYNATI M., CHEN V., SALAMA S., SHUHAIBAR H., TRELEAVEN D., VINCIC L.:**
Interobserver and intraobserver variability using the Fuhrman grading system for renal cell carcinoma.
Arch. Pathol. Lab. Med., 2003 ; 127 : 593-596.

- [4] **ALLAF M.E., BHAYANI S.B., ROGERS C., VARKARAKIS I., LINK R.E., INAGAKI T. et al.**
Laparoscopic partial nephrectomy: evaluation of long-term oncological outcome.
J Urol, 172: 871-873. 2004.

- [5] **AMIN M.B., CORLESS C.L., RENSCHAW A.A., TICKOO S.K., KUBUS J, SCHULTS D.S.**
Papillary (chromophil) renal cell carcinoma: histomorphologic characteristics and evaluation of conventional pathologic prognostic parameters in 62 cases.
Am J Surg Pathol 1997 ; 21 : 621-635.

- [6] **ANDRE M., HELENON O., DE FROMONT M., CORREAS J.M., PETIT P., BARTOLI J.M. et al.**
Tumeur du rein : données anatomo-cliniques et détection .
J Radiol 2002 , 83 : 773-783.

- [7] **ASAL N.R., GEYER J.R., RISSER D.R., LEE E.T., KADAMANI S., CHERNG N.**
Risk factors in renal cell carcinoma. II. Medical history, occupation, multivariate analysis, and conclusions.
Cancer detect. Prev., 1988,13,3-4,263-279.

- [8] **AUPERIN A., BENHAMOU S., ORY-PAOLETTI C., FLAMANT R. :**
Occupational risk factors for renal cell carcinoma : a case-control study.
Occup., Environ Med., 1994 ; 51 : 426-428.

- [9] **AUVERT J.**
Les tumeurs rénales. Comité de cancérologie de l'Association française d'urologie.
Symposium, 27-28 septembre 1996, Paris.

- [10] **Atzpodien J., Hoffmann R., Franzke M. et al.**
Thirteen-year, long-term efficacy of interferon 2 alpha and interleukin 2-based home therapy in patients with advanced renal cell carcinoma.
Cancer 2002;95:1045-50.

- [11] **ATZPODIEN J., KIRCHNER H., ILLIGER H.J. et al.**
Il-2 in combination with IFN alpha and 5-FU versus tamoxifen in metastatic renal cell carcinoma: long-term results of a controlled randomized clinical trial. Br J Cancer 2001;85:1130-6.

- [12] **BACHOR R., KOTZERKE J., GOTTFRIED H.W., BRANDLE E., RESKES N., HAUTMANN R.**
Positron emission tomography in diagnosis of renal cell carcinoma [German].
Urologe A. 1996:146-150.

- [13] **BARBALIAS G.A., LIATSIKOS E.N., TSINTAVIS A., NIKIFORIDIS G.**
Adenocarcinoma of the kidney: nephron-sparing surgical approach vs. Radical nephrectomy.
J Surg Oncol. 1999;72:156-61.

- [14] **BATTAGLIA M., DITONNO P., MARTINO P., PALAZZO S., ANNUNZIATA G., SELVAGGI F.P.**
Prospective randomized trial comparing high lumbotomic with laparotomic access in renal cell carcinoma surgery. Scand J Urol Nephrol 2004;38(4):306-14.

- [15] **BENCHEKROUN A., LACHKAR A., BENSLIMAN L. et al.**
Le cancer du rein de l'adulte. À propos de 60 cas.
Ann. Urol., 1998, 32, n°3, 119-127.

- [16] **BENZAGMOUT**
Cancer de rein chez l'adulte. Thèse n° 335, 2000, CHU Ibn Sina de Rabat .
- [17] **BRAUCH H., KISHIDA T., GLAVAC D., CHEN F., PAUSCH F., HOFER H., et al.**
Von Hippel–lindau (VHL) disease with pheochromocytoma in the Black Forest region of Germany : evidence for a founder effect.
Hum Genet 1995 ;95(5) :551–6.
- [18] **BELLDEGRUN A., KOO A.S., BOCHNER B. et al.**
Immunotherapy for advanced renal cell cancer: the role of radical nephrectomy.
Eur Urol 1990 ; 18 (suppl 2) : 42.
- [19] **BELLDEGRUN A., TSUI K.H., DEKERNION J.B., SMITH R.B.**
Efficacy of nephron–sparing surgery for renal cell carcinoma: analysis based on the new 1997 tumor–node–metastasis staging system.
J Clin Oncol. 1999;17:2868–75.
- [20] **BLOM J.H., VAN POPPEL H., MARECHAL J.M., JACQMIN D., SYLVESTER R., SCHRODER F.H., DE PRIJCK L.**
Radical nephrectomy with and without lymph node dissection: preliminary results of the EORTC randomized phase III protocol 30881. EORTC Genitourinary Group.
Eur Urol 1999;36(6):570–5.
- [21] **BLUTE M.L., LEIBOVICH B.C., CHEVILLE J.C., LOSHE C.M., ZINCKE H.:**
A protocol for performing extended lymph node dissection using primary tumor pathological features for patients treated with radical nephrectomy for clear cell renal cell carcinoma.
J. Urol., 2004 ; 172 : 465–469.
- [22] **BOSNIAK M.A., ROFSKY N.M.**
Problems in the detection and characterization of small renal masses.
Radiology 1996 ;198 : 638–641.
- [23] **BOS S.D., MENSİK H.J.**
Can duplex Doppler ultrasound replace computerized tomography in staging patients with renal cell carcinoma? Scand
J Urol Nephrol 1998.32:87–91.

- [24] **BOURGUET P. ET LE GROUPE DE TRAVAIL SOR**
Utilisation de la tomographie par émission de positrons au [18F]-FDG en cancerologie. Résultats dans les cancers urologiques.
Bull Cancer 2003.90.N° spécial : S80-S87.
- [25] **BRUNING T., PESCH B., WIESENHUTTER B., RABSTEIN S., LAMMERTM., BAUMULLER A. et al.:**
Renal cell cancer risk and occupational exposure to trichloroethylene : Results of a consecutive casecontrol study in Arnsberg, Germany.
Am. J. Ind. Med., 2003 ; 43 : 274-285.
- [26] **BRUNING T., BOLT H.M. :**
Renal toxicity and carcinogenicity of trichloroethylene: key results, mechanisms, and controversies.
Crit. Rev.Toxicol., 2000 ; 30 : 253-285
- [27] **BUTLER B.P., NOVICK A.C., MILLER D.P., CAMPBELL S.A., LICHT M.R.**
Management of small unilateral renal cell carcinomas: radical versus nephron-sparing surgery.
Urology. 1995;45:34-40
- [28] **CAMPBELL S.C., NOVICK A.C., STREEM S.B., KLEIN E., LICHT M.**
Complications of nephron sparing surgery for renal tumors.
J Urol. 1994;151:1177-80.
- [29] **CHEVILLE J.C., LHOSE C.M., ZINCKE H., WEAVER A.L., BLUTE M.L.:**
Comparisons of outcome and prognostic features among histologic subtypes of renal cell carcinoma.
Am. J. Surg. Pathol., 2003 ; 27 : 612-624.
- [30] **CHIU B.C., LYNCH C.F., CERHAN J.R., CANTOR K.P. :**
Cigarette smoking and risk of bladder, pancreas, kidney, and colorectal cancers in Iowa.
Ann. Epidemiol., 2001 ; 11 : 28-37.
- [31] **CHOW W.H., DEVESA S.S., WARREN J.L., FRAUMENI J.F.JR.:**
Rising incidence of renal cell cancer in the United States.
J.AM. Med. Assoc., 1999 ; 281 : 1628-31.

- [32] **CHOW W.H., GRIDLEY G., FRAUMENI J.F.J., JARVHOLM B. :**
Obesity, hypertension, and the risk of kidney cancer in men.
N. Engl. J. Med., 2000 ; 343 : 1305–1311.

- [33] **Choyke P.L., McClellan M.W., Wagner J.R., Rayford W., Lyne J.C., Linshan W.M.**
Renal cancer: preoperative evaluation with dual-phase three dimensional MRangiography.
Radiology 1997 ; 205 : 767–771.

- [34] **CHRETIEN Y., CHAUVEAU D., RICHARD S., DROZ D., CORREAS J.M., MEJEAN A. et al.**
Treatment of von Hippel–Lindau disease with renal involvement.
Prog. Urol., 1997, 6 : 939–947.

- [35] **CICCO A., SALOMON L., BRALET M.C., HOZNECK A., SAINT F., CHOPIN D.K., et al.**
Carcinological risks and retroperitoneal laparoscopy. Compte rendu du 15e Congrès de l'AEU Bruxelles 2000.
Prog Urol 2000 ; 10 (Suppl 1) : 3.

- [36] **CLAPP W.L., Abrahamson D.R.**
Development and gross anatomy of the kidney. In: Tsher CC, Brenner BM eds. Renal pathology with clinical and functional correlations. Philadelphia: Lippincott, 1994 : 3–59.

- [37] **COCHAND–PRIOLLET B., MOLINIÉ V., BOUGRAN J., BOUVIER R., DAUGE–GEOFFROY M.C., DESLIGNIÈRES S. et al.**
Renal chromophobe cell carcinoma and oncocytoma: a comparative morphologic, histochemical, and immunohistochemical study of 124 cases.
Arch Pathol Lab Invest 1997 ; 121 : 1081–1086.

- [38] **CONQUY S.**
Contribution à l'étude des lésions uro–génitales de la maladie Von Hippel Lindau.
Th : Med Paris, Cochin : 1982;82 P/Co 145.

- [39] **CONQUY S., STEG A., FERRY M.**
Cancer du rein bilatéral chez une patiente atteinte d'une maladie de Von Hippel Lindau.
Ann. Urol., 1987,21 (5), 350.

- [40] **COOPER C.S., COHEN M.B., DONOVAN J.F.**
Splenectomy complicating left nephrectomy.
J. Urol., 1996, 155 (1), 30–36.

- [41] **CORDOLIANI Y.S., PHARABOZ C., JEANBOURQUIN D., DEROSIER C., MERRAN S., COSNARD G.**
Tumeurs du rein. –Editions Techniques– Encycl. Méd. Chir. (Paris, France),
Radiodiagnostic V, 34117 A10, 4–1990, 32 p

- [42] **COUGHLIN S.S., NEATON J.D., RANDALL B., SENGUPTA A.**
Predictors of mortality from kidney cancer in 332 547 men screened for the
multiple risk factor intervention trial.
Cancer, 1997, 79 (11), 2171–2177.

- [43] **COULANGE C., BRETHERAU D.**
Enquête épidémiologique nationale annuelle sur les tumeurs du rein (avril
1993–mars 1994 : 970 patients).
Prog. Urol. , 1995, 5(4), 529–539.

- [44] **Coulangue C.**
Enquête épidémiologique sur les tumeurs du rein. Synthèse et
recommandations en oncologie.
Prog Urol 1993 ; 3 : 200–2.

- [45] **COULANGE C., RAMBEAUD J.J. :**
Le cancer du rein de l'adulte.
Prog. Urol., 1997 ; 7.

- [46] **COULANGE C., D. BRETHERAU D. :**
The annual national epidemiologic survey of tumors of the kidney (April
1993–March 1994: 970 patients). The Committee of Oncology of the French
Society of Urology.
Prog. Urol., 1995; 5 : 529–539.

- [47] **CURRY N.S., COCHRAN S.T., BISSADA N.K. :**
Cystic renal masses: accurate Bosniak classification requires adequate renal
CT. A.J.R., 2000 ; 175 : 339–342.

- [48] **CUSSENOT O., FOURNIER G. :**
Genetics and urology.
Prog. Urol., 2000 ; 10 : 681–1097.
- [49] **CUSSENOT O., FOURNIER G. :**
Hérédité et tumeurs urologiques de l'adulte. Médecine–Sciences,
Flammarion, 2003 ; 8–18.
- [50] **DAEHN C., FORNARA P., HAGEN M., JOCHAM D.**
Comparison of laparoscopic transperitoneal, open retroperitoneal, and open transperitoneal nephrectomy: results from a prospective study. Compte-rendu du 15e Congrès de l'AEU, Bruxelles 2000.
Prog Urol 2000 ; 10(Suppl 3).
- [51] **DE DREUILLE O., MASZELIN P., FOEHRENBACH H., BONARDEL G., GAILLARD J.F.**
Principe et technique de la tomographie par émission de positons (TEP). Encycl Méd Chir. Radiodiagnostic – Principes et techniques d'imagerie, 35–310–A–10,2002,22p.
- [52] **DE KERNION J.B., RAMMING K.P., SMITH R.B.**
The natural history of metastatic renal cell carcinoma: a computer analysis.
J Urol 1978 ; 120 : 148–152.
- [53] **DE KORWIN J.D., BIGARD M.A., HOLLARD D., BRUCKER P., SCHMIT J.L., RAUBER G. et al.**
L'hépatopathie non métastatique des hypernéphromes (syndrome de Stauffer).
Ann. Méd. de Nancy et de l'Est, 1984, 23, 455–458.
- [54] **DELAHUNT B.**
Histopathologic prognostic indicators for renal cell carcinoma.
Semin Diagn Pathol 1998 ; 15 : 68–76.
- [55] **DELAHUNT B., KITTELSON J.M., MCCREDIE M.R., REEVE A.E., STEWART J.H., BILOUS A.M.:**
Prognostic importance of tumor size for localized conventional (clear cell) renal cell carcinoma: assessment of TNM T1 and T2 tumor categories and comparison with other prognostic parameters.
Cancer, 2002 ; 94 : 658– 664.

- [56] **DELAHUNT B., THORWTON A.**
Renal cell carcinoma. A historical perspective.
J. Urol. Pathol., 1996, 4, 31–49.
- [57] **DELMAS V., BENOIT G.**
Anatomie du rein et de l'uretère. Encycl. Méd. Chir. (Paris–France).
Rein, 18001 C10, 12–1989, 24p.
- [58] **DHOTE R., PELLICER–COEURET M., THIOUNN N., DEBRÉ B., VIDAL–TRECAN G. :**
Risk factors for adult renal cell carcinoma : a systematic review and implications for prevention.
BJU International, 2000 ; 86: 20–27.
- [59] **DESCOTES J.L., COULANGE C., DEFROMONT M., MEJEAN A., NEGRIER S., PFISTER C. et al.**
Tumeurs du rein. Comité de cancérologie de l'AFU. Recommandation 1998.
Prog Urol 1998 ; 8(Suppl 3) : 7–13.
- [60] **DOUBLET J.D. :**
Les indications de la surrénalectomie au cours de la néphrectomie élargie pour cancer.
Progrès en Urologie (2005), 15 1049–1050.
- [61] **DOUBLET J.D., PERALDI M.N., GATTEGNO B., THIBAUT P., SRAER J.D.**
Renal cell carcinoma of native kidneys: prospective study of 129 renal transplant patients.
J. Urol., 1997, 158 (1), 42–44.
- [62] **D'ARMIENTO M., DAMIANO R., FELEPPA B., PERDONA S., ORIANI G., DE SIO M.**
Elective conservative surgery for renal carcinoma versus radical nephrectomy: a prospective study.
Br J Urol. 1997;79:15–9.
- [63] **DROLLER M.J.**
Organ–Sparing approaches to renal cell carcinoma.
Contemporary Urol., 1995, 23–33.

- [64] **ESCUDIER B., SZCZYLIK C., EISEN T., OUDARD S., STAEHLER M., NEGRIER S. et al.**
Randomized Phase III Trial of The Multi-kinase Inhibitor Sorafenib (BAY 43-9006) in Patients With Advanced RCC.
Eur J Cancer 2005(suppl 2005):226, Abstract N794.
- [65] **FEKAK H., BENNANI S., TAHA A., RABII R., JOUAL A., SARF S. et al.**
Le cancer du rein. À propos de 170 cas.
Ann Urol 2001 ; 35 : 249-56.
- [66] **FETNER C.D., BARILLA D.E., SCOTT T., BALLARD J., PETERS P. :**
Bilateral renal cell carcinoma in von Hippel-Lindau syndrome : treatment with staged bilateral nephrectomy and hemodialysis.
J. Urol, 1977 ; 117 : 534-536.
- [67] **FOURNIER G., VALERI A., CUSSENOT O.**
Familial forms of cancer of the urogenital tract: clinical and genetic features.
Prog Urol 1996;6(3):343-55.
- [68] **FRANK I., BLUTE M.L., CHEVILLE J.C., LOHSE C.M., WEAVER A.L., ZINCKE H.**
An outcome prediction model for patients with clear cell renal cell carcinoma treated with radical nephrectomy based on tumor stage, size, grade and necrosis : the SSIGN score.
J. Urol., 2002 ; 168 : 2395-2400.
- [69] **FRANK I., BLUTE M.L., LEIBOVICH B.C., CHEVILLE J.C., LOHSE C., ZINCKE H.:**
Independent validation of the 2003 AJCC Tumor Staging System using a large single-institution cohort of patients treated with radical nephrectomy.
J.Urol., 2004 ; 171: 436.
- [70] **Fuhrman S.A., Lasky L.C., Limas C.**
Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma.
Am J Surg Pathol 1982 ; 6 : 655-663
- [71] **FORMAN H., MIDDLETON W.D., MELSON G.L., Mc CLENNAN B.L. :**
Hyperechoic renal cell carcinomas: increase in detection at US.
Radiology, 1993 ; 188 : 431-34.

- [72] **FRANK I., BLUTE M.L., CHEVILLE J.C., LOSHE C.M. et al. :**
A multifactorial postoperative surveillance model for patients with surgically treated clear cell renal cell carcinoma.
J. Urol., 2003 ; 170 : 2225–2232.
- [73] **FRANK I., BLUTE M.L., CHEVILLE J.C., LOSHE C.M., WEAVER A.L., ZINCKE H.**
An outcome prediction model for patients with clear cell renal cell carcinoma treated with radical nephrectomy based on tumor stage, size, grade and necrosis : The SSIGN score.
J. Urol., 2002 ; 168 : 2395–2400.
- [74] **Fritzsche P.J.**
Current status of MRI in renal mass diagnosis and staging renal cell carcinoma.
Urol Radiol 1985 ; 11 : 210–4.
- [75] **GARANT M., BONALDI V.M., TAOUREL P., PINSKY M.F. et al. :**
Enhancement patterns of renal masses during multiphase helical CT. Abdom. Imaging, 1998 ; 23 : 431–436.
- [76] **GARDNER K.D., EVAN A.P.**
Cystic kidneys: an enigma evolves.
Am J. Kidney. Dis., 1984, 3 (6), 403–413.
- [77] **GAYET., CURTILLET H., MORETTON J.C.**
La néphrectomie dans le cancer du rein.
J. Urol., nephrol. 1974, 80, 1–2, 126–131.
- [78] **GERVAIS D.A., MCGOVERN F.J., ARELLANO R.S., MCDUGALW.S., MUELLER P.R.:**
Renal cell carcinoma : Clinical experience and technical success with radio-frequency ablation of 42 tumors.
Radiology, 2003 ; 226 : 417–424.
- [79] **GEZ E., RUBINOV R., GAITINI D. et al.**
Interleukin-2, interferon-alpha, 5-fluorouracil, and vinblastine in the treatment of metastatic renal cell carcinoma : a prospective phase II study: the experience of Rambam and Lin Medical Centers 1996–2000.
Cancer 2002;95:1644–9.

- [80] **GHOZLAN R.**
Syndromes paranéoplasiques et cancer du rein. In: Monographies d'Urologie.
Edité par L. Boccon-Gibod, A. Steg. Paris: Expansion scientifique française, vol.
1, p.111, 1979.
- [81] **GIL H., DE WAZIERES B., DESMURS H., FEST T., DUPOND J.L.**
Syndrome de Stauffer révélateur d'un cancer du rein: une autre cause de
syndrome inflammatoire avec cholestase anictérique.
Rev. Med. Interne, 1995, 16, 775-777.
- [82] **GILL I.S., ABREU S.C., DESAI M.M., STEIMBERG A.P., RAMANI A.P., NOVICK A.C.
et al.**
Laparoscopic ice slush renal hypothermia for partial nephrectomy: the initial
experience.
J Urol 170: 52-56. 2003.
- [83] **GILL I.S. :**
Minimally invasive nephron-sparing surgery.
Urol Clin N. Am., 2003 ; 30 : 551 - 579.
- [84] **GIULIANI L., GIBERTI C., MARTORANA G., ROVIDA S. :**
Radical extensive surgery for renal cell carcinoma : long term results and
prognostic factors.
J. Urol., 1990 ; 143 : 468-474.
- [85] **GLASSBERG K.D., EVAN A.P.**
Cystic kidneys: an enigma evolves.
AM j. Kidney. Dis., 1984, 3 (6), 403-413.
- [86] **GODLEY P. :**
Renal cell carcinoma.
Curr. Opin. Oncol., 2002 ; 14 : 280-285.
- [87] **GOLD P.J., FEFER A., THOMPSON J.A.**
Paraneoplastic manifestations of renal cell carcinoma.
Sem. Urol. Oncol., 1996, 14, 216-222.
- [88] **GRIGNON D.J., EBLE J.N.**
Papillary and metanephric adenomas of kidney.
Semin Diagn Pathol 1998 ; 15 : 41-53.

- [89] **HAFEZ K.S., FERGANY A.F., NOVICK A.C.:**
Nephron sparing surgery for localized renal cell carcinoma: impact of tumor size on patient survival, tumor recurrence and TNM staging.
J. Urol., 1999; 162 : 1930–1933.

- [90] **HAFEZ K.S., NOVICK A.C., BUTLER B.P.**
Management of small solitary unilateral renal cell carcinomas: impact of central versus peripheral tumor location.
J Urol. 1998;159:1156–60.

- [91] **HAFEZ K.S., NOVICK A.C., CAMPBELL S.C. :**
Patterns of tumor recurrence and guidelines for followup after nephron sparing surgery for sporadic renal cell carcinoma.
J. Urol., 1997 ; 157 : 2067–2070.

- [92] **HAILLOT O., LANSON Y.**
Epidémiologie et dépistage du cancer du rein de l'adulte.
Rev. Prat., 1992, 42 (10), 1211–1215.

- [93] **HAN K.R., BLEUMER I., PANTUCK A.J. et al. :**
Validation of an integrated staging system toward improved prognostication of patients with localized renal cell carcinoma in an international population.
J. Urol., 2003 ; 170: 2221–2224.

- [94] **HAN K.R., BUI M.H., PANTUCK A.J., FREITAS D.G., LEIBOVICH B.C., DOREY F.J. et al.**
TNM T3a renal cell carcinoma: adrenal gland involvement is not the same as renal fat invasion.
J. Urol., 2003 ; 169 : 899–903; discussion 903–894.

- [95] **HELENON O., CORREAS J.M., BALEYGUIER C., GHOUADNI., CORNUD F.**
Ultrasound of renal tumors
Eur Radiol 2001. 11 : 1890–1901.

- [96] **HELENON O., DENYZ A., MELKI P.**
Diagnostic radiologique du cancer du rein de l'adulte.
Feuillets de Radiologie 1993 ; 33 : 339–59.

- [97] **HELENON O., MERRAN S., PARAF F. et al.**
Unusual fat-containing tumors of the kidney: a diagnostic dilemma.
Radiographics, 1997 ; 17 : 129–144.
- [98] **HEMMINKI K., JIANG Y., MA X., YANG K., EGEVAD L., LINDBLAD P. :**
Molecular epidemiology of VHL gene mutations in renal cell carcinoma patients : relation to dietary and other factors.
Carcinogenesis, 2002 ; 23 : 809–815.
- [99] **HERTS B.R., COLL D.M., NOVICK A.C. et al.**
Enhancement characteristics of papillary renal neoplasms revealed on triphasic helical CT of the kidneys.
A.J.R., 2002 ; 178 : 367–372.
- [100] **HOH C., FIGLIN R., BELLDEGRUN A.**
Evaluation of renal cell carcinoma with whole body FDG PET.
J Nucl Med. 1996;37:141P.
- [101] **HOLTHOFFER H, MIETTINEN A, PAASIVUO R, LEHTO VP, LINDER E, ALFTHAN O et al.**
Cellular origin and differentiation of renal carcinomas. A fluorescence microscopic study with kidney specific antibodies, antiintermediate filament antibodies, and lectins.
Lab Invest 1983 ; 49 : 317–32.
- [102] **Hubert J., Descotes J.L., Helenon O.**
Cancer du rein.
Progrès en Urologie (2003), 13, 885–920.
- [103] **HUBERT J., GIMEL P., LUDIG T., SCHLOSSER J., WALTER F., BLUM A.**
Intérêt du scanner multibarrette dans le choix de la stratégie thérapeutique du cancer du rein. A propos d'un cas de tumeur du rein avec double thrombus de la veine cave inférieure
Progrès en Urologie (2001), 11, 296–300.
- [104] **ITANO N.B., BLUTE M.L., SPOTTS B., ZINCKE H. :**
Outcome of isolated renal cell carcinoma fossa recurrence after nephrectomy.
J. Urol., 2000 ; 164: 322–325.

- [105] **ISHIKAWA I., KOVACS G.**
High incidence of papillary renal cell tumours in patients on chronic haemodialysis.
Histopathology. 1993, 22 (2), 135–139.
- [106] **IARC**
Trichloroethylene. In Dry cleaning, some chlorinated solvents and other industrial chemicals. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, 1995 ; 63 : 75–158. IARC ed, Lyon
- [107] **JACOBSEN J., GRANKVIST K., RASMUSON T., BERGH A., LANDBERG G., LJUNGBERG B.:**
Expression of vascular endothelial growth factor protein in human renal cell carcinoma.
B.J.U. Int, 2004 ; 93 : 297–302.
- [108] **JACQMIN D., BLOM J.H.M., VAN- POPPEL H., MARECHAL DE DIESEW J.M.**
Valeur de la lymphadenectomie dans le cancer du rein non métastatique. Résultats préliminaires d'une étude phase III de l'EORTC.
Prog Urol 1992 ; 2(Suppl 4).
- [109] **JAMIS-DOW C.A., CHOYKE P., JENNINGS S.B. et al. :**
Small (<3cm) renal masses : detection with CT versus US and pathologic correlation.
Radiology, 1996 ; 198 : 785–788.
- [110] **JANZEN N.K., KIM H.L., FIGLIN R.A., BELLDEGRUN A.S. :**
Surveillance after radical or partial nephrectomy for localized renal cell carcinoma and management of recurrent disease.
Urol. Clin. North Am., 2003 ; 30 : 843–852.
- [111] **JEMAL A., TIWARI R.C., MURRAY T., et al. :**
Cancer statistics 2004. CA
Cancer J. Clin., 2004 ; 54 : 8–29.
- [112] **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.

- [113] JINZAKI M., OKHUMA K., TANIMOTO A., MUKAI M., HIRAMATSU K., MURAI M. et al.
Small solid renal lesions : usefulness of power Doppler
US Radiology 1998, 209 : 543–550.
- [114] JUNIEN C., DUPRET J.M., GALLOU C., LONGUEMAUX S., RICHARD S., SAQUET C. et al.
Prevention of renal carcinoma : the nutrigenetic approach.
J. Soc. Biol., 2000 ; 19 : 29–38.
- [115] KAGEYAMA Y., FUKUI I., GOTO S., KITAHARA S., KAMAI T., SUZUKI T. et al.
[Treatment results of radical nephrectomy for relatively confined small renal cell carcinoma—translumbar versus transabdominal approach].
Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi 1994;85(4):599–603.
- [116] KATTAN M.W., REUTER V., MOTZER R.J., KATZ J., RUSSO P. :
A postoperative prognostic nomogram for renal cell carcinoma.
J. Urol., 2001 ; 166 : 63–67.
- [117] KASHGARIAN M., STERZEL R.B.
The pathobiology of the mesangium.
Kidney Int 1992 ; 41: 524–529.
- [118] KEELER L.L., KLAUBER G.T.
Von Hippel Lindau disease and renal cell carcinoma in a 16 years old boy.
J. Urol. 1992, 147 (6), 1588–1591.
- [119] KENCK C., WILHELM M., BUGERT P., STAEHLER G., KOVACS G.
Mutation of the VHL gene is associated exclusively with the development of non-papillary renal cell carcinomas.
J Pathol 1996;179(2):157–61.
- [120] Kovacs G., Akhtar M., Beckwith B.J., Bugert P., Cooper C.S., Delahunt B. et al.
The Heidelberg classification of renal cell tumours.
J Pathol 1997 ; 183 : 131–133.