

Royaume du Maroc المملكة المغربية

SOMMAIRE

INTRODUCTION.....	16
HISTORIQUE.....	19
EPIDEMIOLOGIE	20
GENERALITÉS	21
I. RAPPEL ANATOMOLOGIQUE	21
1–Situation :	21
2– Configuration :	22
2.1– Configuration externe :	22
2.2–Configuration interne :	24
3– RAPPORTS :	26
3.1–Rapports antérieurs (figure N°4 et 5) :	26
3.2– Rapports postérieurs :	29
3.3– Rapports latéraux ou externes:	29
3.4– Rapports médiaux ou internes :	29
3.5– Rapports supérieurs :	30
4– Vascularisation et innervation	30
4.1– Les artères rénales :	30
4.2– Les veines rénales :	30
4.3– Les nerfs :	31
4.4– Les lymphatiques rénaux [6]:	31
II. RAPPEL HISTOLOGIQUE	34
1. Néphron:	34
2. Glomérules :	34
3. Tubule :	35
3.1– Tube proximal :	35
3.2– Anse fine de Henlé ou tube intermédiaire :	35
3.3–Tube droit distal ou partie épaisse ascendante de l'anse :	35
3.4– Tube contourné distal :	35
3.5– Tube connecteur :	36

3.6– Canaux collecteurs :.....	36
ANGIOGENÈSE TUMORALE	38
I. Mécanisme	38
II. Le VEGF : Vascular endothelial growth factor	40
1. Description.....	40
2. Récepteurs au VEGF.....	41
3. Voie de signalisation du VEGF	42
3.1. Production du VEGF	42
3.2. Rôles du VEGF.....	43
ANATOMO–PATHOLOGIE.....	45
I–Carcinome à cellules claires :.....	46
II– Carcinome kystique multiloculaire à cellules claires :	48
III– Carcinome papillaire à cellules claires, dit de l'insuffisant rénal:.....	50
IV– Carcinome rénal lié à la translocation XP11.2 avec expression de TFE3 :	51
V– Tumeurs papillaires : adénome et carcinome papillaire [98] :	52
VI– Carcinome rénal tubulo–mulcineux à cellules fusiformes de bas grade (lipome) [99]	56
VII– Carcinomes rénaux associés au neuroblastome :	56
VIII– Groupe carcinome chromophile–tumeurs oncocytaires :.....	57
IX– Oncocytomatose (45) :.....	59
X– Syndrome de Birt–Hogg–Dubé (BHD) :.....	59
XI– Le carcinome des tubes collecteurs de Bellini (42) :	60
XII–Critères pronostiques :	61
GENETIQUE	62
I. Le carcinome rénal à cellules claires :.....	62
II. Le carcinome tubulo–papillaire (pRCC) :	64
III. Le carcinome rénal chromophile (cRCC) :	65
IV. L'oncocytome rénal:	65
V. Le carcinome rénal des tubes collecteurs :	65

VI. Le carcinome rénal sarcomatoïde :.....	66
VII. Le carcinome rénal associé à des translocations chromosomiques :.....	66
FACTUER DE RISQUE.....	68
I. Le tabagisme :	68
II. L'obésité :	69
III. L'activité physique :	70
IV. Les habitudes alimentaires :	70
V. Les facteurs iatrogènes :	71
V.1–L'hypertension artérielle et l'utilisation des médicaments antihypertenseurs :	71
V.2– La maladie rénale kystique acquise :	71
V.3– Le Diabète :	72
V.4– Les infections urinaires :	72
V.5– Le cancer sur rein natif chez le transplanté :	73
VI. Profession :	73
VII. Les Facteurs héréditaires :	74
VII.1– Le syndrome de Von Hippel Lindau (VHL) :	75
VII.2– Le syndrome de Birt–Hogg Dubé :	77
VII.3– La léiomyomatose familiale :	77
VII.4 La sclérose tubéreuse de Bourneville :	78
DIAGNOSTIC	79
I. CLINIQUE.....	79
I.1. CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE.....	79
A. Découverte fortuite.....	79
B. Manifestations urologiques.....	80
C. SIGNES GÉNÉRAUX	81
D. SIGNES PARANEOPLASIQUE.....	81
E. Métastases	83
I.2. EXAMEN CLINIQUE	84
II. EXAMEN COMPLEMENTAIRES	85

II.1. Examen Biologique	85
II.2 EXAMEN RADIOLOGIQUES :	86
III. PLACE DE LA BIOPSIE (213).....	101
A. Indications:	101
B. Méthodologie:	102
C. Résultats:	104
D. Contre-Indications (214)	104
IV. BILAN D'EXTENSION.....	104
A. Bilan d'extension locorégional	104
B. Métastases à distance	107
CLASSIFICATION ET SYSTEMES PRONOSTIQUES.....	109
I. CLASSIFICATION TNM :.....	109
II. Classification OMS :	113
III. Facteurs pronostiques :	114
III-A- LES SCORES ANATOMIQUES :	114
III-B- GRADE HISTOLOGIQUE :	115
III-C- TYPES CELLULAIRE :	116
III-D- MICRO-ANGIO-INVASION :	116
IV. Systèmes pronostiques et nomogrammes :	116
V. Recommandations :	117
FORMES CLINIQUE	118
I. LES PHACOMATOSES	118
A. La maladie de Von-Hippel Lindeau	118
B. Autres phacomatoses	118
II. LES CANCERS DU REIN CHEZ LE SUJET JEUNE	118
III. LE DIALYSE	119
IV. LE TRANSPLANTE RENAL	119
A. Cancer sur rein transplanté : tumeur de « novo ».....	119
B. Cancer sur rein natif.....	119

V.	LES CANCERS DU REIN BILATÉRAUX.....	120
VI.	LES TUMEURS SECONDAIRES	120
VII.	LES TUMEURS DE PETITE TAILLE $\leq 3\text{cm}$	121
VIII.	LE CANCER KYSTIQUE	121
	A. Anatomico – pathologie	121
	B. Diagnostic	122
IX.	CANCER DU REIN ET GROSSESSE.....	122
	A. Epidémiologie	122
	B. Bilan paraclinique	122
	C. Traitement.....	123
	TRAITEMENT	124
I)	LES TUMEURS LOCALISÉES	124
	I.1– Les petites tumeurs de moins de 4 cm :.....	124
	I.2– Les tumeurs localisées de plus de 4 cm (T1b, T2)	130
	I.3– Suivi après traitement chirurgical des tumeurs localisées :	132
II)	PRISE EN CHARGE DES TUMEURS LOCALEMENT AVANCÉES.....	134
	II.1 – Définition :	134
	II.2– En cas de thrombus cave.....	134
	II.3 En cas de suspicion d’attente ganglionnaire radiologique ou peropératoire .	135
	II.4–L’envahissement des organes de voisinage est difficile à prédire en pré- ou peropératoire (Stade T4).....	135
III)	PLACE DES TRAITEMENTS ADJUVANTS ET NEOADJUVANTS	136
	III.1 – Traitement adjuvant du cancer du rein :.....	136
	III.2– Concept de traitement néo–adjuvant dans le cancer du rein localement avancé :.....	137
IV)	PRISE EN CHARGE DES CANCERS DU REIN METASTATIQUES.....	138
	IV.1 – Classifications pronostiques.....	138
	IV.2– Place de la biopsie :.....	139
	IV.3–Place de la néphrectomie (en cas de cancer d’emblée métastatique) :	139

IV.4– Place des traitements ablatifs :.....	140
IV.5– Place de la chirurgie des métastases :	140
IV.6– Traitement médical du cancer du rein métastatique :	141
IV.7– Cancer du rein non à cellules claires :	143
IV.8– Place de la radiothérapie :	143
IV.9– Recommandations (59) :	144
IV.10– Suivi :	147
V) PRISE EN CHARGE DES SITUATIONS CLINIQUES PARTICULIERES	148
V.1) Tumeurs kystiques :	148
V.2) Tumeurs bilatérales et multifocales :	152
V.3) Rein unique :	153
V.4) Cancers du rein et insuffisance rénale chronique :	154
V.5) Cancers du rein et transplantés rénaux :	155
DEPISTAGE	156
I. INDICATIONS	156
A. Le dépistage génétique :	156
B. La surveillance morphologique régulière :	156
II .LES MOYENS	157
SUIVI	158
I. LES MOYENS	158
II. LE RYTHME	159
MATERIEL ET METHODES.....	161
I. Type de l'étude.....	162
1. Critère d'inclusion :	162
2. Recueil des données :	162
3. <i>Analyse statistique a été fait par le service d'Épidémiologie de CHU HASSAN II.....</i>	164
4. Considérations éthiques :	164
RESULTATS	165
I–Caractéristiques épidémiologiques :	166

1. Fréquence :	166
2. Age :	166
3. Sexe	166
II–Caractéristiques cliniques :	167
1. Délai du diagnostic :	167
2. Antécédents :	167
3. Symptomatologie révélatrice :	169
4. Examen clinique :	170
III– Caractéristiques anatomopathologiques :	171
1– Diagnostic positif :	171
2– Type histologique :	171
3– Facteurs pronostiques :	172
IV – Bilan Radiologique :	173
1. Extension locale :	173
2. Extension à distance :	174
V–Bilan Biologique :	175
VI– Classification pronostique :	176
VII Traitement :	177
1. Modalités thérapeutiques :	177
VII– Évolution et Pronostic :	179
DISCUSSION	180
I. LES CARACTERISTIQUES EPIDEMIOLOGIQUES :	181
A. L'AGE	181
B. LE SEXE	182
C. Les facteurs de risque	182
II. DONNEES CLINIQUES :	183
A. LES CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE	183
B. LA SYMPTOMATOLOGIE	184
III. DONNEES PARACLINIQUES	185

A.	LA RADIOLOGIE DE L'EXTENSION LOCAL	185
B.	LA RADIOLOGIE DE L'EXTENSION À DISTANCE	186
C.	BILAN BIOLOGIQUE	187
D.	L'ANATOMOPATHOLOGIE	189
IV.	PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE ET SURVIE	190
A.	LA CHIRURGIE	190
B.	TRAITMENT MEDICAL: THERAPIE CIBLEE	191
V.	LIMITES ET DIFFICULTE DE L'ETUDE	193
	CONCLUSION	194
	RESUME	197
	ANNEXES	202
	BIBLIOGRAPHIE	210

Liste d'abréviations

AJCC	: American Joint Committee On Cancer.
BHD	: Birt–Hogg Dubé.
CCAFU	: Comité de Cancérologie de l'Association Française d'Urologie
CCR	: Carcinome à Cellules Rénale.
CRM	: Carcinome rénal métastatique
EAU	: European Association Of Urology.
ECOG	: Eastern Cooperative Oncology Group Performance status.
EGFR	: Epithelial Growth Factor Receptor.
EORTC	: European Organization for Research and Treatment of Cancer.
EPCs	: Cellules Endothéliales Progénitrices.
FGF	: Fibroblast Growth Factor.
FISH	: Hybridation in situ par immunofluorescence
HIF	: Hypoxia Inducible Factors.
HR	: Hazard Ratio.
HRE	: HIF Responsive Element.
HSCs	: cellules souches hématopoïétiques.
HTA	: Hypertension Artérielle.
HTIC	: Hyper tension intracrânienne
IL2	: interleukine–2.
IMC	: Indice de Masse Corporelle.
INF–alph	: interféron–alpha.
IRM	: Imagerie par Résonance Magnétique.
LDH	: Lactate Deshydrogénase
LOH	: Loss Of Heterozygoy.
MEC	: matrice extracellulaire.
Mtor	: Mammalian Target Of Rapamycine.
NCCN	: National Comprehensive Cancer Network
NRP	: Neuropilin.
P	: prevalence.
PDGF	: facteur de croissance dérivé par les plaquettes.
PDGF	: Platelet–Driven Growth factor.
PIGF	: Placental Growth Factor.

PNAS	: Proceeding Of the National Academy Of Sciences.
PTHrP	: Parathyroid hormone
pVHL	: Protein VHL.
RP	:Récidiveprécoce
SIGN	: Scottish Intercollegiate Guidelines Network
STB	: ScléroseTubéreuse de Bourneville.
TDM TAP	: Tomodensitométrie Thoraco–Abdomino–Pelvienne.
TFE	: Technical and Field Engineering
TGF–alpha	: Transforming Growth factor–alpha.
TKI	: Inhibiteur de Tyrosine kinase.
TNF	: Tumor necrosis factor
TNM	: Tumor,nodes,metastasis
TSH	: Thyréostimuline Hormone.
UCLA	: University of California, Los Angeles
UISS	: University of California, Los Angeles staging system
VCi	: Veine cave inférieure
VEGF	: Vascular Endothelial Growth Factor.
VHL	: Von Hippel Lindau.

LISTE DES FIGURES

Figure 1: les reins sont protege par les cotes.....	22
figure 2 : vue externe du rein (13).....	23
figure 3: vu en coupe sagittale du rein.....	25
figure 4: vue anterieur de la loge renale droite	27
figure 5: vue de la loge renale gauche (colon et intestin grele ecartes)	28
figure 6: vue anterieure de la loge renale droite montrant l'artere renale droit.....	32
figure 7: vue anterieur des deux reins montrant leur vascularisation	33
figure 8; écoulement du sang dans le rein (14)	36
figure 9: schema montrant l'organisation du nephron (14).....	37
figure 10:le 'switch' angiogenique (15).....	39
figure 11: figure structures des recepteurs au vegf (22).....	42
figure 12:mecanisme de synthese du vegf par hif- α (17)	44
figure 13: classification oms 2004 des tumeurs epitheliales du rein (27).....	45
figure 14: aspect macroscopique d'un carcinome a cellules claire	46
figure 15:histologie du carcinome a cellules claires x200 grade 2 de fährman (28) 47	
figure 16: immunohistochemistry-paraffin: renal cell carcinoma (gp200) antibody (66.4.c2 (pn-15)) [nbp2-15199] – formalin-paraffin human renal cell carcinoma stained with rcc ab (66.4.c2). Note cytoplasmic & cell surface staining of tumor cells. (29)	47
figure 17:carcinome kystique multiloculaire a cellules claires (28).....	48
figure 18: histologie de carcinome kystique multiloculaire a cellules claires (28)....	49
figure 19:aspect macroscopique d'une piece de nephrectomie : volumineuse formation kystique multiloculee, refoulant le parenchyme renal. (34).....	49
figure 20:aspects typique d'un rein non fonctionnel contenant de nombreux kystes, ainsi qu'une tumeur blanchatre (36).....	50
figure 21:tumeur maligne envahissant le parenchyme renale et la graisse perirenale avec des remaniements necrotiques et hemorragique (36).....	52
figure 22:tumeur d'aspect hemorragique et friable (36)	53
figure 23: hes x 400 : carcinome tubulo-papillaire du rein de type 1 : les papilles sont tapissees par une seule assise de cellules aux cytoplasmes pales(fleche	

noire), aux petite noyaux, nucleoles visible (fleche vert), l'axe contient des histiocytes spum.....	54
figure 24:: tumeur detruisant une grande partie du rein, hemorragique et friable. Pas de developpement a partir du bassinnet, mais a partir du parenchyme renale. Diagnostic differentiel selon l'aspect macroscopique: carcinoma urothelial (36)	54
figure 25:hes x 200 : carcinome renal tubulo–pappillaire de type 2 : les cellules sont pseudo–stratifiees (fleche noire), aux cytoplasmes eosinophiles, aux noyaux augmentes de taille et nucleoles (fleche rouge). Image du service d'anatomopathologie– chu hassan ii	55
figure 26: tumeur chamois, multilobee et bien limitee evoquant soit un oncocytome, soit un carcinome chromophobe (36)	58
figure 27: tumeur de couleur muscat avec cicatrice intratumorale : aspect typique d'un oncocytome (36)	58
figure 28:: hes x 400 : carcinome a cellules chromophobes du rein : cellule a limites neoplasmique nette, noyaux de petite taille, nucleole visible (fleche noire) : grade 2 de fuhrman. Image du service d'anatomopathologie– chu hassan ii.	58
figure 29:multiples tumeurs d'aspect macroscopique different (36)	59
figure 30: carcinome des tubes collecteurs de bellini. Le rein et la graisse perirenale sont entierement occupes par une tumeur necrotique et hemorragique ; aspects myxoides a gauche (36)	60
figure 31: aspect echographique d'une ccr (a. Hyperechogene; b.hypoechogene; ...	90
figure 32:aspect echographique d'un adenocarcinome a : petite masse discretement echogene du tiers moyen du rein. B : en doppler couleur, la masse apparait comme un petit defect de perfusion. Cd :mode reconnaissance vasculaire avant injection. Ef : apres injection	92
figure 33: a : coupe axiale dans la phase arterielle d'un carcinome renal a cellule claire de rein gauche.....	96
figure 34: 3 phase tdm montrant une tumeur de 28 mm*24mm de rein gauche (fleche blanc)	96
figure 35: apsect scannographique d'un cancer du rein avec envahissement de la graisse perirenale et epaississement du fascia de gerota(fleche) : classe t3a ..	107

figure 36: image scannographique d'un cancer du rein droit envahissant la loge renale (fleche), franchissant le fascia de gerota et envahissant muscle psoas droit (gross tete de fleche) et le foie (petite tete fleche) : classe t4	108
figure 37: aspect scannographique de métastases pulmonaires (a) and pulmonary cavitations at first evaluation during sunitinib (b, arrow). For the purpose of illustration the lung window setting is shown. (216)	108
figure 38: la stadification selon la classification de 2017(219)	111
figure 39 :stade IV	111
figure 40risque de recidive tumorale selon l'algorithme usiss	159

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1: differences entre les vaisseaux normaux et les vaisseaux tumoraux (18)	39
.....	
tableau 2: les caracteristiques des six cancer a cellule renales (116)	67
tableau 3:circonstances de diagnostic du cancer du rein (173) (178)	83
tableau 4:classification t.n.m. 2017 (219)	110
tableau 5: stadification (ajcc 2017)	112
tableau 6: classifcation oms 2016 (218)	113
tableau 7: principaux facteurs pronostiques dans le cancer du rein resume (187)	114
tableau 8:classification de fuhrman	115
tableau 9 : classification de bosniak modifiee	149
tableau 10:recommandations de prise en charge des tumeurs kystiques du rein modifiee (187).	150
tableau 11: tableau recapitulatif des recommandations de suivi du cancer du rein du ccafu 2005	160
tableau 12: l'age moyen de survenue du cancer du rein dans differentes series...	181
tableau 13: repartition des patients atteints du cancer renal en fonction du sexe .	182
tableau 14: repartition des patients atteints du cancer renal en fonction de facteur de risque dans different series	183
tableau 15: pourcentage des patients atteints de cancer renal decouvert fortuitement selon differentes series.....	183
tableau 16: symptomatologie du cancer renal dans differentes series.	185
tableau 17:taille tumorale moyenne du cancer renal dans differentes series.....	186
tableau 18: types histologiques du cancer renal dans differentes series.	189

INTRODUCTION

Le cancer du rein représente 3% des cancers. Il est classé au troisième rang des cancers urologiques après celui de la prostate et de la vessie (1)

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

L'étiopathogénie du cancer du rein est complexe. Elle inclue des facteurs liés au patient, notamment les facteurs cardiovasculaires, et des facteurs liés à l'environnement.

Il suscite actuellement un intérêt particulier car le domaine du cancer du rein est en pleine mutation.

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

Il existe plusieurs types histologiques de cancers du rein, le plus fréquent étant le carcinome à cellules rénales (RCC) qui représente plus de 85% de tous les cancers du rein et est le neuvième cancer le plus fréquent dans les pays développés. (2)

Le cancer du rein est deux fois plus fréquent chez l'homme avec une fréquence entre 60 et 70 ans. (3)

La prise en charge du cancer du rein au stade localisé et au stade métastatique a connu de profondes modifications comme la radiofréquence et la cryoblation ainsi que de nouvelles thérapeutiques comme les traitement anti-angiogéniques.

La caractérisation des mécanismes de l'oncogénèse par Hanahan et Weinberg (4) et l'identification des différentes voies de signalisation impliquées dans les processus tumoraux ont conduit à la mise au point des thérapies ciblées.

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

L'objectif de notre travail est de faire une mise au point sur la prise en charge des tumeurs rénales au CHU HASSAN II Fès à travers une étude rétrospective concernant 146 patients pris en charge du 01 janvier 2011 au 31 Décembre 2018.

HISTORIQUE

Le premier cas de cancer du rein publié, remonte à 1810, découvert lors de l'autopsie d'une femme enceinte de 35ans. (5)

La première classification des tumeurs du rein a été proposée dès 1841 par PIERRE FRANÇOIS OLIVE RAYER. (5)

En 1963, Robson a mis en place les bases de la néphrectomie totale élargie systématique pour tout cancer du rein. Cette intervention s'est imposée par sa simplicité, respect du principe oncologique sans grande preuve scientifique (exérèse passant au large de la tumeur). (1)

La chirurgie conservatrice, quant à elle, été sollicitée bien avant. C'est en 1932 qu'on a appliqué les principes de la chirurgie conservatrice dans les cas où le rein restant était incapable d'assurer une fonction suffisante. (1)

Au fil des années 1960 et 1970, en même temps que persistait un climat de chirurgie élargie du cancer du rein, la technique de néphrectomie partielle s'est considérablement améliorée en raison de l'instrumentation mais aussi d'une meilleure approche anatomique et physiologique. (1)

En 1990, Clayman et Ferry ont réalisé la 1ère néphrectomie partielle (NP) laparoscopique trans-péritonéale. En 1993, Gaur a réalisé la 1ère NP laparoscopique rétro péritonéale. (1)

Jusqu'en 2007, le seul traitement qui pouvait être du rein métastatique était une immunothérapie avec deux types de molécule : l'interféron alpha et l'interleukine 2. Une meilleure compréhension du processus tumoral et les recherches pharmacologiques ont permis la mise au point de molécules dont le but est de moduler l'environnement des cellules tumorales. Ces thérapies, dites ciblées, constituent une avancée majeure dans la prise en charge des patients atteints de cancers.

EPIDEMIOLOGIE

Le cancer du rein représente 3% des cancers. Il est classé au troisième rang des cancers urologiques après celui de la prostate et de la vessie. (1)

L'incidence du cancer du rein est estimée en 2018 à 403,262 nouveaux cas, soit 2,2% des tumeurs de l'adulte dans le monde. (6)

Elle est en France d'environ 14 150 nouveaux cas en 2017 soit 2 à 3% des tumeurs de l'adulte en France par rapport à 11080 nouveaux cas (soit 3% des tumeurs de l'adulte) en 2012, selon l'institut national de veille sanitaire. (7)

Le taux de mortalité en 2018 est estimé à 175,098 décès soit 1.8 % en contribution à l'ensemble des cancers par GLOBOCAN. (7)

Le cancer du rein a un pic chez les personnes entre 60 et 70 ans, mais il n'est pas rare de le rencontrer avant 40 ans. Il touche majoritairement les hommes avec un sexe ratio homme/femme évalué entre 1,5 et 3. (8)

Le Carcinome à cellules rénales (RCC) représente environ 90% de toutes les tumeurs malignes du rein.

Malgré les progrès réalisés en matière de diagnostic, et en particulier avec l'amélioration des techniques d'imagerie, environ 20 à 30% de tous les patients sont diagnostiqués avec un envahissement métastatique . (9)

En outre, 20% des patients subissant une néphrectomie auront une rechute et vont développer un cancer du rein métastatique au cours du suivi . (10)

L'incidence du carcinome à cellules rénales semble être sensiblement plus faible chez les Asiatiques, à la fois dans la plupart des pays d'Asie et aux États-Unis (11) (6), ce qui suggère un risque plus élevé de CCR chez les Blancs par rapport aux Asiatiques.

Les incidences les plus basses ont été signalées dans les pays africains (12). Les disparités raciales de l'incidence peuvent être attribuables à des différences dans la fréquence de l'imagerie diagnostique, l'accès aux soins de santé, le patrimoine génétique, et la prévalence de mode de vie ou les facteurs de risque environnementaux, mais il est presque impossible de distinguer parmi ceux-ci.

GENERALITÉS

I. RAPPEL ANATOMOLOGIQUE

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

1-Situation :

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

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

Le rein droit est situé entre le bord inférieur de T11, et le bord inférieur de L3. Les reins sont des organes suspendus mais très bien retenus et protégés par trois couches tissulaires, le fascia rénal, la capsule rénale.

Ainsi, ils sont premièrement fixés aux organes adjacents de la cavité abdominale par le fascia rénal composé d'une fine couche de tissu conjonctif.

Deuxièmement, des coussins adipeux, aussi appelés capsules adipeuses maintiennent les reins fermement en place dans une loge derrière le péritoine, ainsi ils sont rétro-péritonéaux. Troisièmement par la loge rénale.

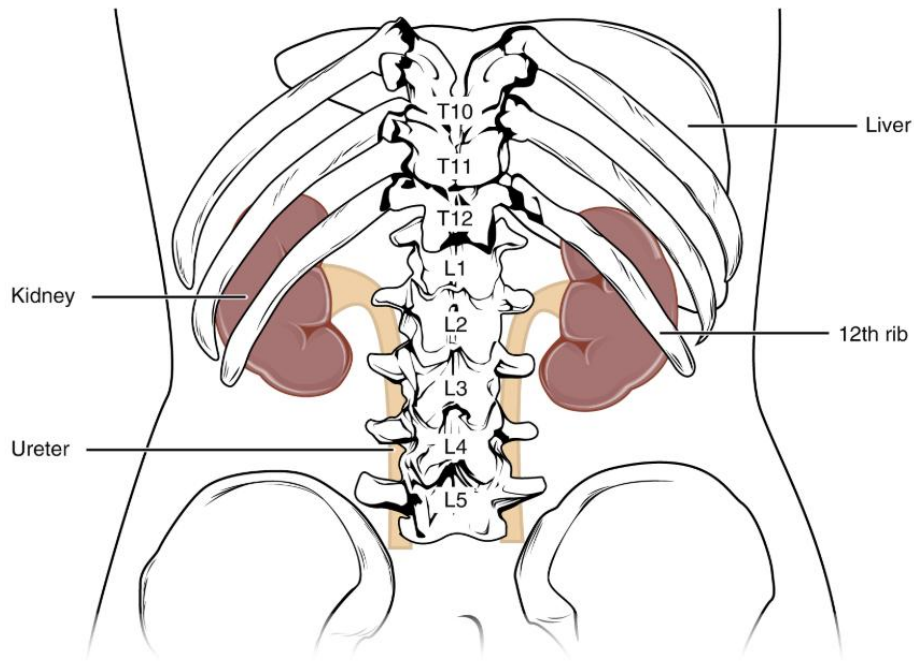


Figure 1: Les Reins sont protégés par les cotes

2- Configuration :

2.1 – Configuration externe :

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

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

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

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

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

Le rein est entouré par une capsule fibreuse, qui est séparée du fascia péri-rénal par la graisse péri-rénale.

L'ensemble est entouré d'un espace cellulo-graisseux formé par la graisse para rénale. Tous ces éléments constituent un moyen de protection du rein contre les traumatismes externes.

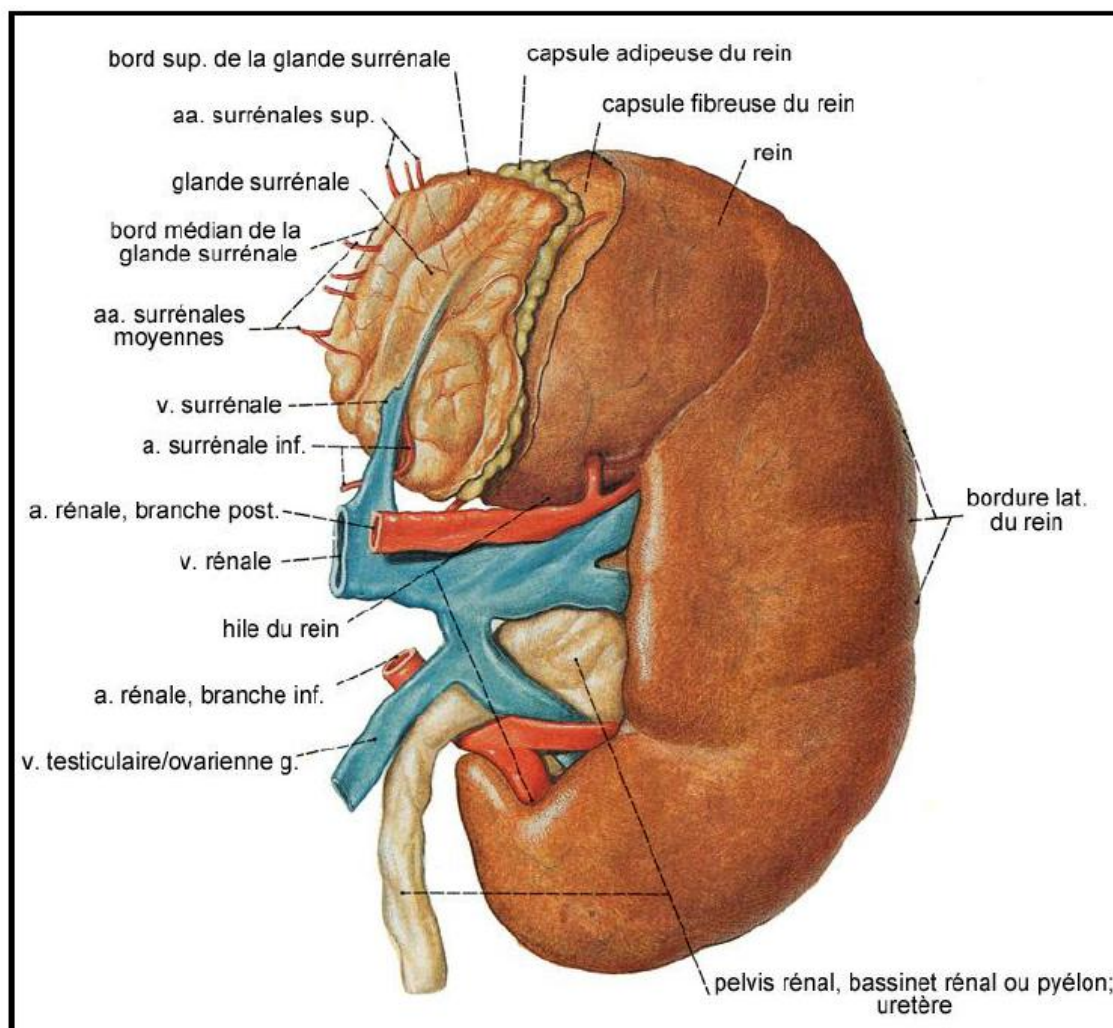


Figure 2 : Vue Externe du rein (13)

2.2-Configuration interne :

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

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

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

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

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

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

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

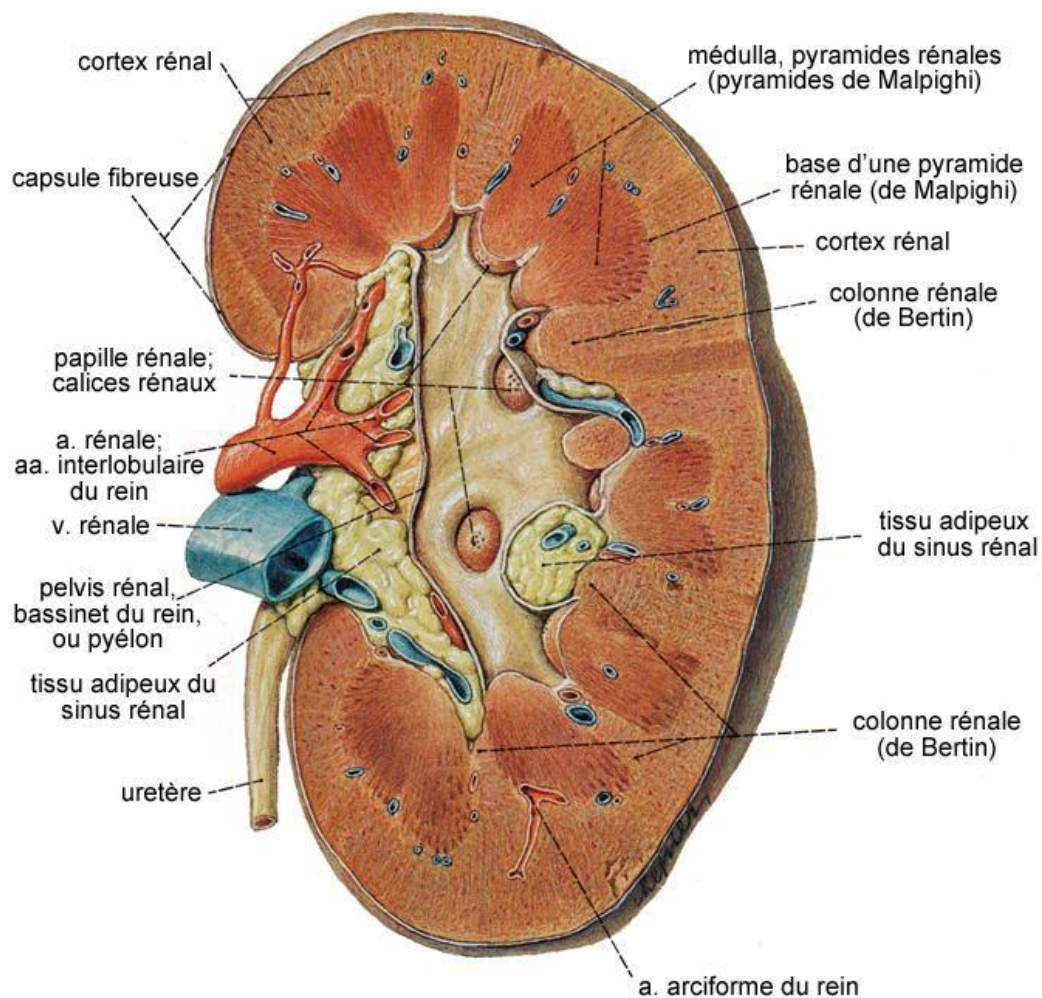


Figure 3: vu en coupe sagittale du rein

3– RAPPORTS :

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

3.1–Rapports antérieurs (figure N°4 et 5) :

Ils diffèrent selon le côté droit ou gauche :

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

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

➤ Le rein gauche : les rapports antérieurs sont :

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

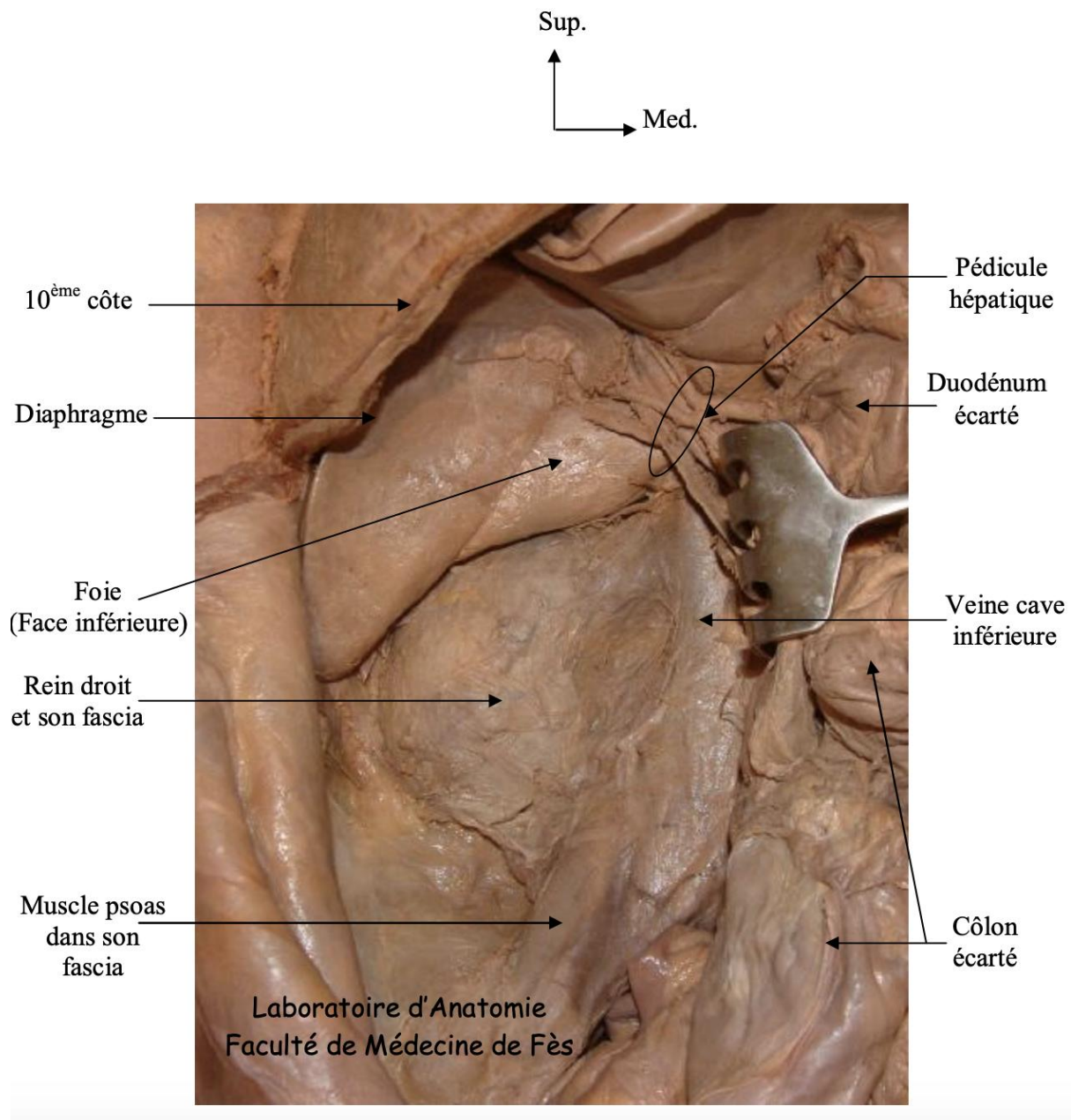


Figure 4: vue antérieur de la loge rénale droite

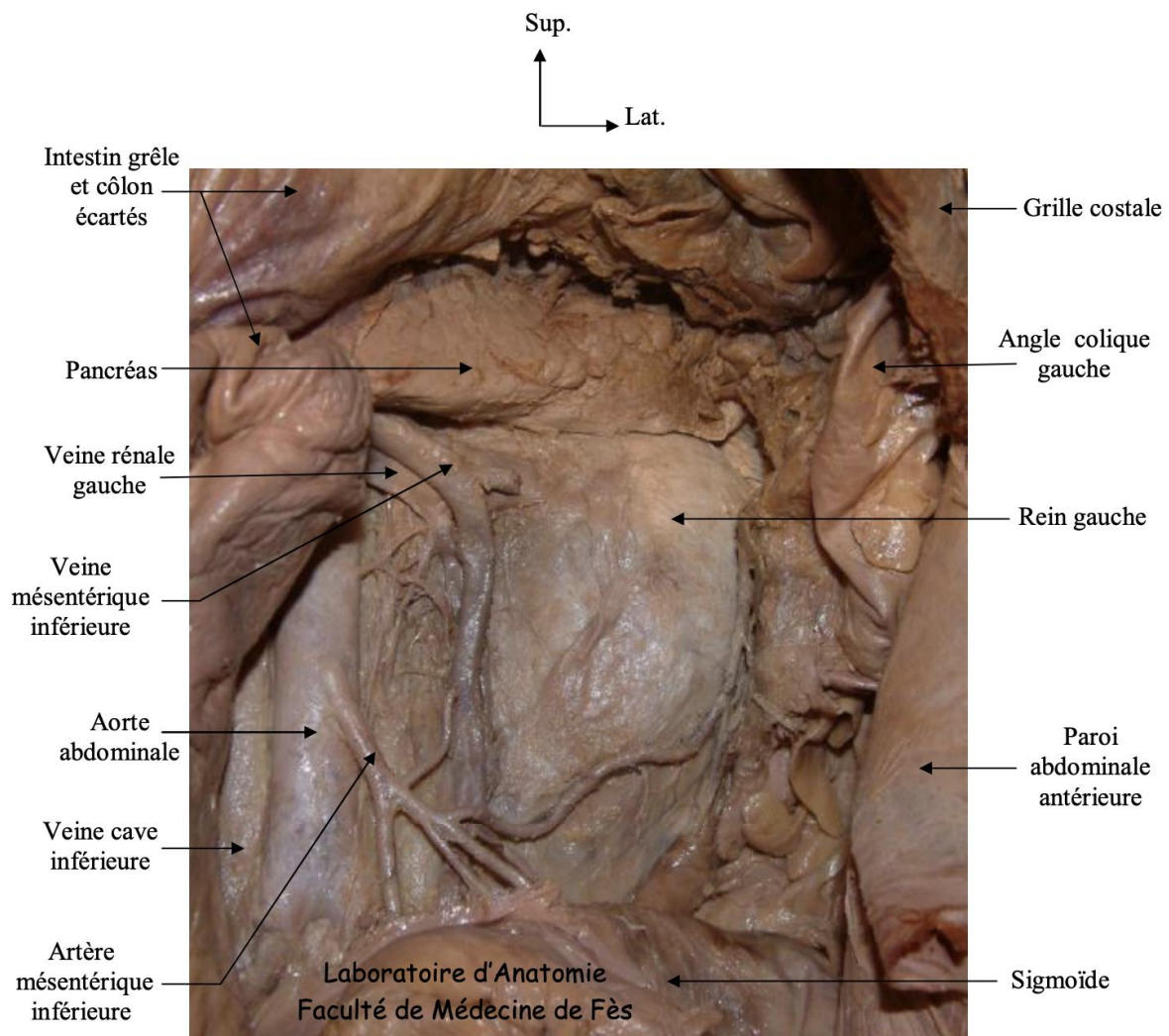


Figure 5: vue de la loge rénale gauche (Colon et intestin grêle écartés)

3.2– Rapports postérieurs :

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

. L'étage thoracique :

- Les 2 dernières côtes, et les 2 derniers espaces intercostaux.
- Le ligament costo–lombaire.
- Le cul de sac costo–diaphragmatique inférieur et le diaphragme.

. L'étage lombaire, de dedans en dehors :

- Le muscle psoas.
- Le muscle carré des lombes et son aponévrose.
- le muscle Transverse de l'abdomen et le muscle dentelé postérieur et inférieur.
- Le muscle grand oblique et grand dorsal.
- Le rein gauche :

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

3.3– Rapports latéraux ou externes:

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

3.4– Rapports médiaux ou internes :

- Le rein droit, par son bord médial, entre en rapport, de haut en bas, avec :
 - Les gros vaisseaux du tronc représentés par la veine cave inférieure.
 - Le pédicule rénal.
 - L'origine de l'uretère lombaire.

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

3.5– Rapports supérieurs :

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

4– Vascularisation et innervation (Figure N° 6 et 7):

4.1 – Les artères rénales :

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

(Rétropyélique), de telle manière à laisser libre et facilement abordable la partie extrahilaire de la face postérieure du bassin.

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

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

4.2– Les veines rénales :

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

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

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

4.3– Les nerfs :

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

4.4– Les lymphatiques rénaux [6]:

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

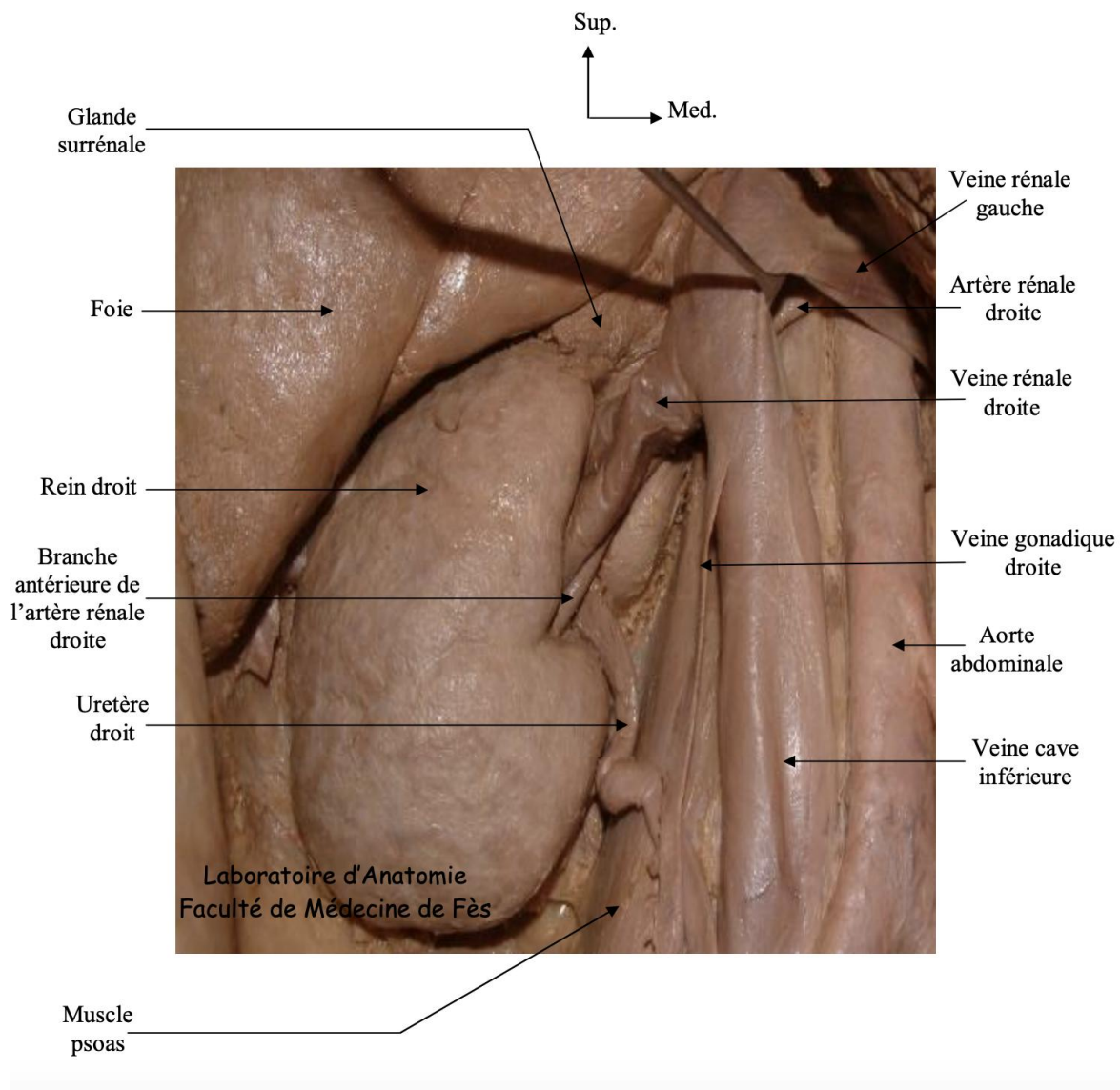


Figure 6: Vue antérieure de la loge rénale droite montrant l'artère rénale droit

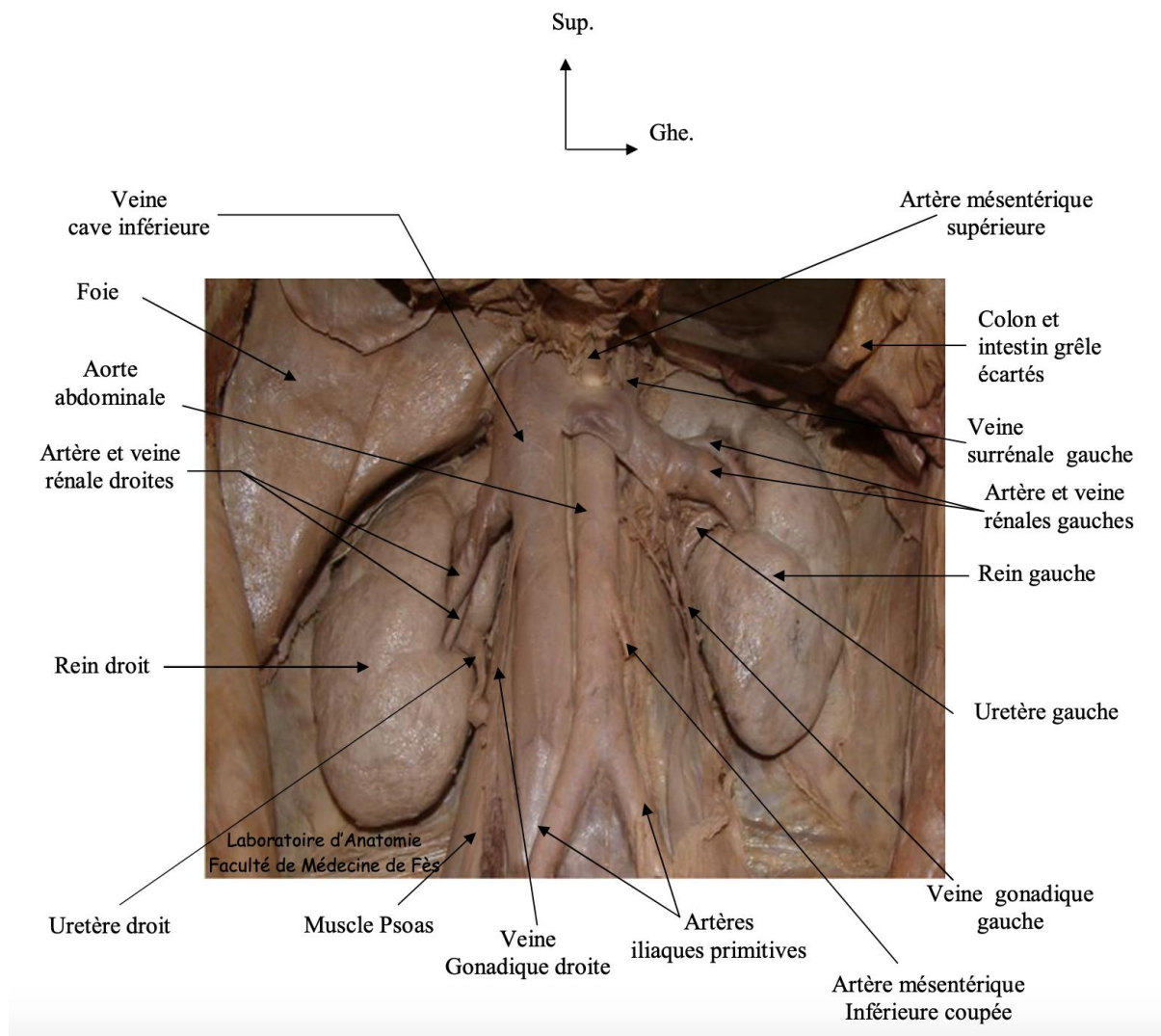


Figure 7: vue antérieur des deux reins montrant leur vascularisation

II. RAPPEL HISTOLOGIQUE

1. Néphron (Figure N°8):

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

On décrit deux catégories de néphrons :

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

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

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

2. Glomérules :

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

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

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

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

3. Tubule : (figure N°8 et 9)

3.1 – Tube proximal :

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

3.2– Anse fine de Henlé ou tube intermédiaire :

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

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

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

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

3.4– Tube contourné distal :

Il est localisé dans le cortex et commence après la lamina densa. Ce pôle apical comporte des microvillosités courtes plus nombreuses et des petites vésicules.

Des prolongements cytoplasmiques basolatéraux interdigités sont bien développés.

3.5– Tube connecteur :

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

3.6– Canaux collecteurs :

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

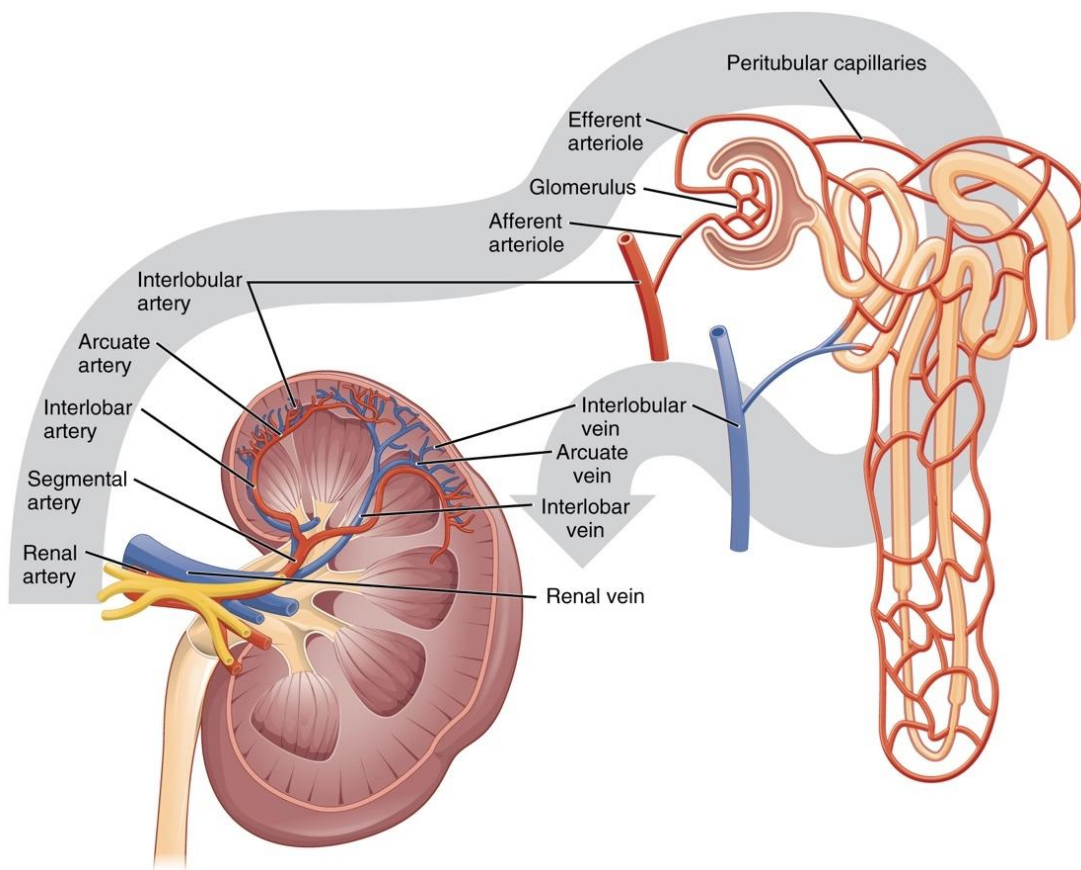


Figure 8; Écoulement du sang dans le rein (14)

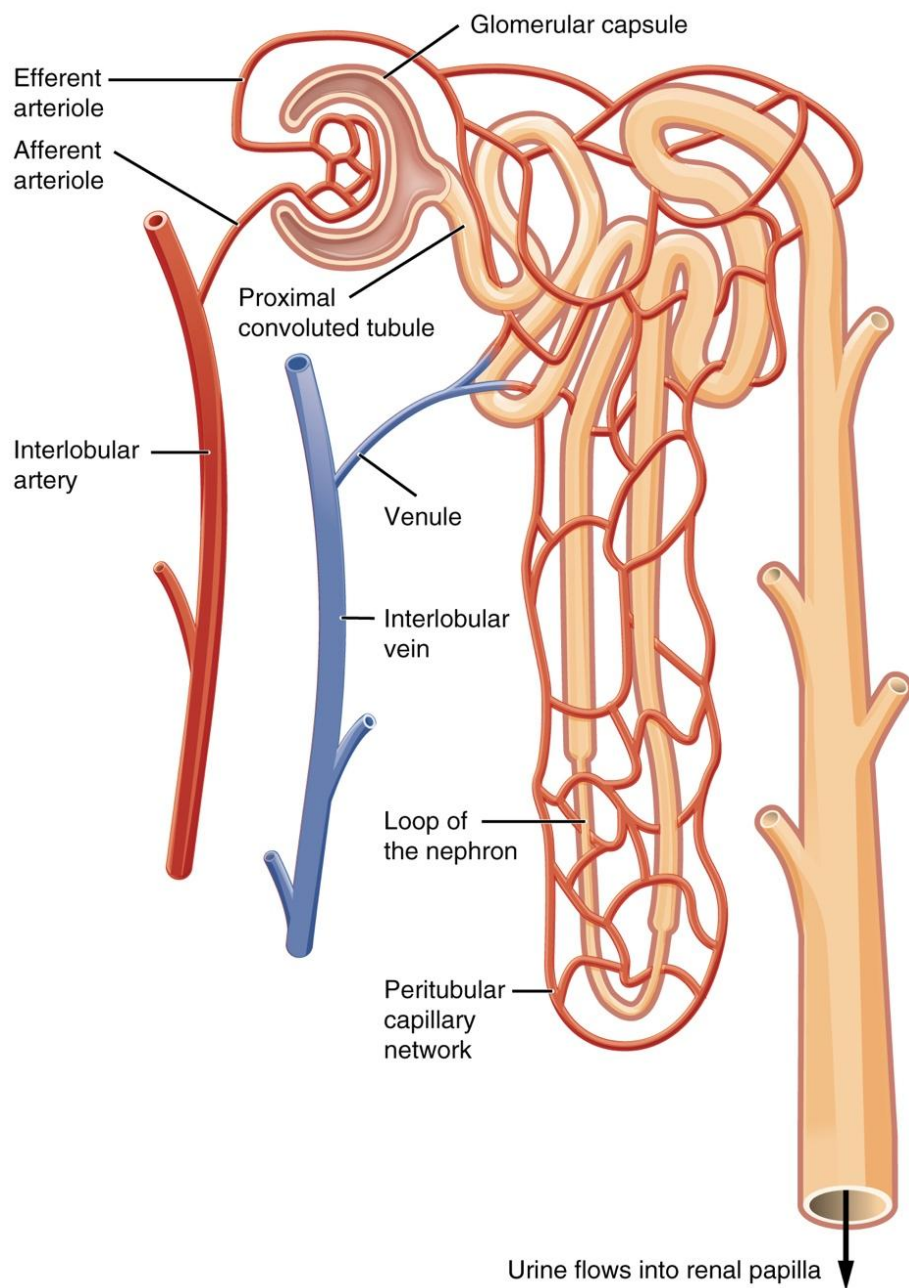


Figure 9: Schéma montrant l'organisation du néphron (14)

ANGIOGENÈSE TUMORALE

I. Mécanisme

En 1971, Folkman est le premier à concevoir que la vascularisation est indispensable pour la croissance des tumeurs solides au-delà de 1 à 2 mm³ et pour la formation de métastases dans l'organisme (14). Comme n'importe quelle cellule de l'organisme, les cellules cancéreuses ont besoin de nutriments et d'oxygène pour leur croissance. Au départ, l'apport vasculaire fait au tissu dans lequel elles se développent leur suffit, mais très vite, celui-ci devient insuffisant. Une ischémie se développe dans les zones avascularisées de la tumeur. Celle-ci, en état d'hypoxie, stimule massivement l'expression d'un facteur de croissance clé de l'angiogenèse, le VEGF. L'équilibre entre les facteurs pro-angiogéniques et anti-angiogéniques se rompt. La tumeur acquiert alors un pouvoir angiogénique lui permettant de devenir invasive. Le passage de la tumeur de la phase latente à la phase invasive est appelé « switch » angiogénique (15) (16)(figure 10). A partir de ce moment-là, la cellule tumorale exprime massivement les facteurs pro-angiogéniques, ce qui se traduit par une stimulation permanente de l'angiogenèse pathologique. L'apport d'oxygène et d'éléments nutritifs via les néo-vaisseaux permet ainsi la croissance cellulaire, la progression tumorale et le développement de métastases dans l'organisme.

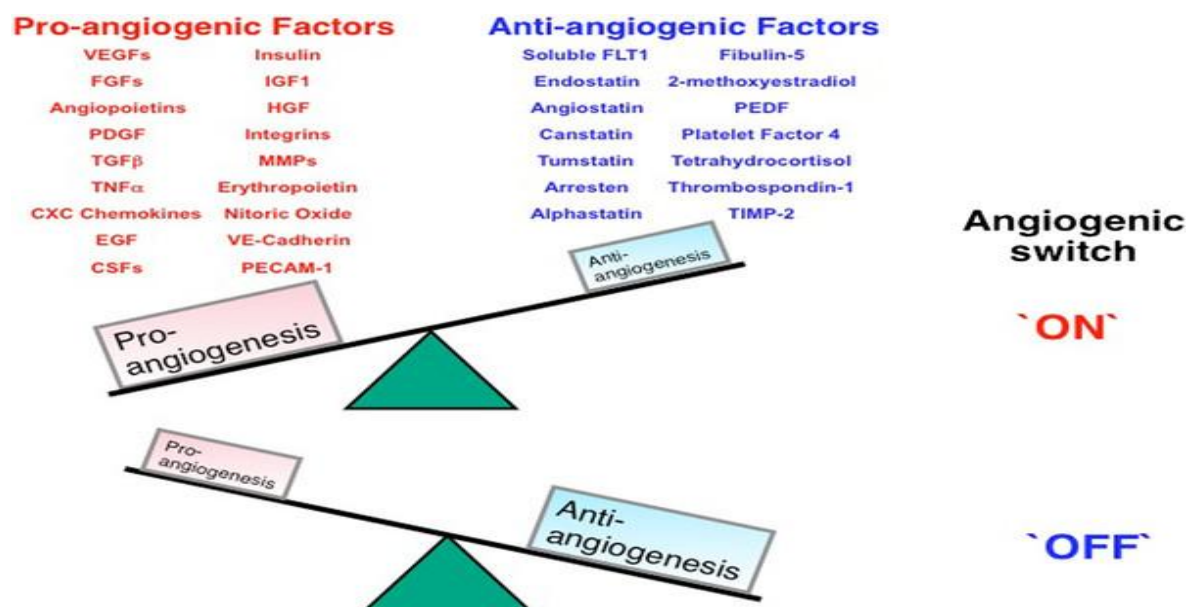


Figure 10:Le 'SWITCH' angiogénique (15)

Les néo-vaisseaux formés lors de l'angiogenèse tumorale présentent de nombreuses anomalies du fait de leur rapide construction. Ils sont immatures, instables et forment un réseau vasculaire anarchique hémorragique (15) (17)(tableau1). Le flux sanguin est perturbé et ne permet pas un apport suffisant d'oxygène à la cellule tumorale. Les zones de nécroses générées stimulent à nouveau la sécrétion de facteurs de croissance et l'angiogenèse tumorale. Ainsi, à la différence de l'angiogenèse tumorale est illimitée dans le temps.

Tableau 1: Différences entre les vaisseaux normaux et les vaisseaux tumoraux (18)

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

II. Le VEGF : Vascular endothelial growth factor

La découverte du VEGF comme facteur de croissance en 1989 par le français Plouët et l'italien Ferrera (19) une avancée constitue une avancée majeure dans la prise en charge des patients cancéreux et plus particulièrement dans la prise en charge des patients atteints de cancer du rein métastatique. Le VEGF, facteur clé de l'angiogenèse tumorale, se trouve fortement exprimé dans les tumeurs hyper vascularisées telles que les tumeurs rénales (20). Ceci s'explique d'une part, par le phénomène d'hypoxie décrit précédemment, d'autre part, par une fréquence élevée d'altérations du gène suppresseur de tumeur VHL dans les CCR d'origine sporadique (60 à 80%) (20) (cf. 2.2.3). Sa surexpression et son importance pour la survie tumorale en font d'elle une cible active particulièrement intéressante (21)[15 onco]. En effet, plus une cible est exprimée par une forte proportion de cellules tumorales, plus son inhibition se traduit par une réponse au traitement, c'est-à-dire par un ralentissement voire par arrêt de l'angiogenèse

1. Description

Le terme VEGF regroupe en réalité une famille de 6 glycoprotéines dont le principal acteur de l'angiogenèse, le VEGF-A, est appelé plus couramment VEGF.

Les autres glycoprotéines sont le VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E et le Placenta Growth Factor (PlGF). Le VEGF-A existe sous plusieurs isoformes qui se différencient par leur nombre d'acide aminés. Les isoformes les plus fréquents sont le VEGF121, VEGF165, VEGF189, et le VEGF206 (22). L'isoforme 165 est celui le plus fréquemment exprimé dans les processus tumoraux (22).

2. Récepteurs au VEGF

Les récepteurs au VEGF, au nombre de trois (VEGFR-1, VEGFR-2 et VEGFR-3), sont des glycoprotéines transmembranaires à activité tyrosine kinase qui sont présentes principalement à la surface des cellules endothéliales des vaisseaux sanguins. Elles possèdent trois domaines distincts (22) (figure 11) :

- Une partie extracellulaire comportant 7 domaines immunoglobuline-like dont le site de fixation du ligand (VEGF).
- Une partie transmembranaire.
- Une partie intracellulaire qui possède un domaine kinase, lui-même divisé en trois sous-parties (site de liaison de l'Adénosine Tri Phosphate (ATP), site de liaison du substrat et site responsable de l'activité catalytique).

Seuls les récepteurs VEGFR-1 (aussi appelé Flt1 pour Fms-Like-Tyrosine kinase) et VEGFR-2 (aussi appelé KDR pour Kinase-insert-Domain-containing Receptor) sont spécifiques du VEGF-A (22) (16). L'activation de VEGFR-1 par liaison du VEGF-A permet de stimuler la migration et la différenciation des cellules endothéliales, mais c'est surtout l'activation du VEGFR-2 qui concourt à l'action angiogénique, en augmentant la perméabilité vasculaire et en simulant la prolifération et la survie des cellules endothéliales [18 onco] (23). Ce dernier constitue donc la principale cible des anti-angiogéniques. Le VEGFR-3, exprimé uniquement par les cellules endothéliales lymphatiques, est spécifique du VEGF-C et est essentiellement impliqué dans la lymphangiogenèse.

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

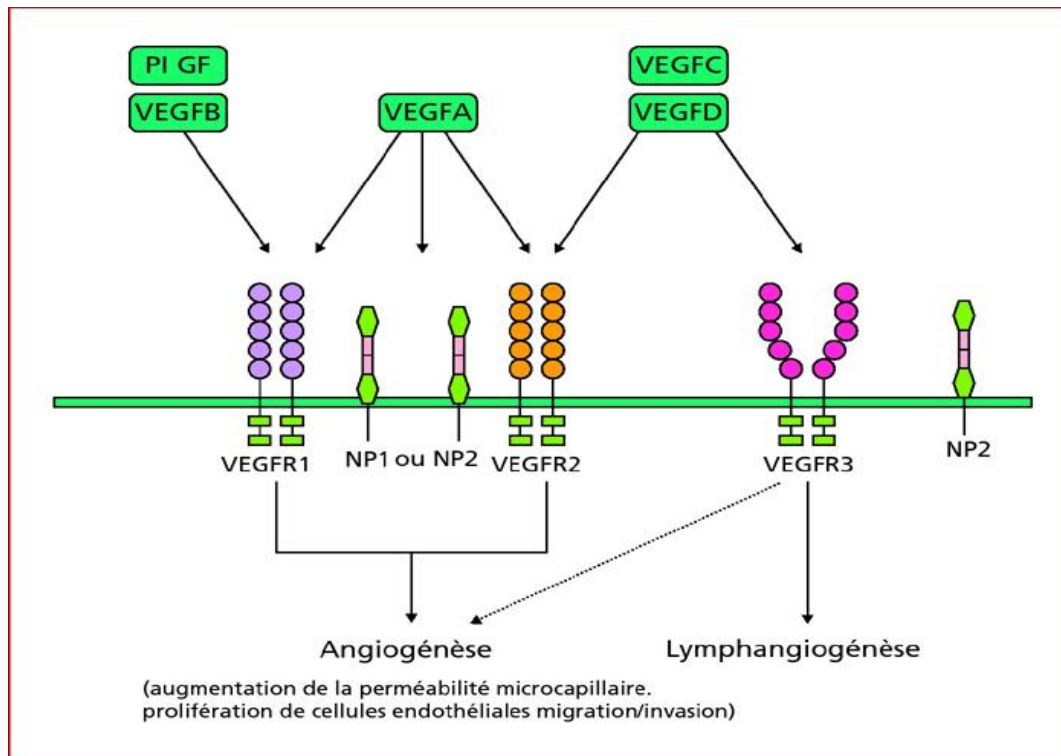


Figure 11: figure structures des récepteurs au VEGF (22)

3. Voie de signalisation du VEGF

3.1. Production du VEGF

La voie du VEGF est la principale voie de signalisation impliquée dans l'angiogenèse. Le VEGF, intervenant essentiel de cette voie, est majoritairement produit par les cellules tumorales dans des conditions d'hypoxie cellulaire. Son expression fait suite à l'activation de la transcription de son gène par l'« Hypoxia Inducible Factor » (HIF) (16). Ce facteur de transcription est constitué de deux sous-unités, α et β . En présence d'oxygène, la sous-unité HIF- α est hydroxylée, ce qui permet sa liaison au complexe VHL (dont le principal composant est la protéine VHL). La sous unité HIF- α est alors dégradée par le protéasome suite à son ubiquitination. En situation d'hypoxie, il n'y a pas d'hydroxylation de la sous-unité HIF- α , donc pas de liaison au complexe VHL, ni dégradation de celle-ci. De même, lorsque le gène VHL est altéré, il n'y a pas de liaison d'HIF- α au complexe VHL. La

sous-unité HIF- α , libre, s'accumule dans la cellule et se lie à la sous-unité HIF- β . Le complexe HIF formé pénètre dans le noyau par translocation et active la transcription de gènes de survie et de réponse à l'hypoxie cellulaire. Il permet notamment la transcription du gène du VEGF (figure 12).

3.2. Rôles du VEGF

Le VEGF formé se fixe au niveau de ses récepteurs, eux-mêmes surexprimés en condition d'hypoxie. Ces derniers sont présents en faible nombre au niveau des cellules tumorales et en grand nombre au niveau des cellules endothéliales. Cette liaison entraîne la modification conformationnelle du VEGFR ainsi que sa dimérisation. Le passage à une conformation active permet le démasquage du site de fixation de l'ATP, ce qui conduit à l'autophosphorylation du récepteur et à la potentialisation des activités tyrosine-kinases intracellulaires. Chaque phosphorylation de résidu tyrosine requiert un groupement phosphate apporté par une molécule d'ATP. Les résidus phosphorylés sont ensuite reconnus par des protéines effectrices qui permettront la transmission des signaux de transduction. Les effets résultant du VEGF sont nombreux (22) (16) :

❖ Action endocrine au niveau des cellules endothéliales.

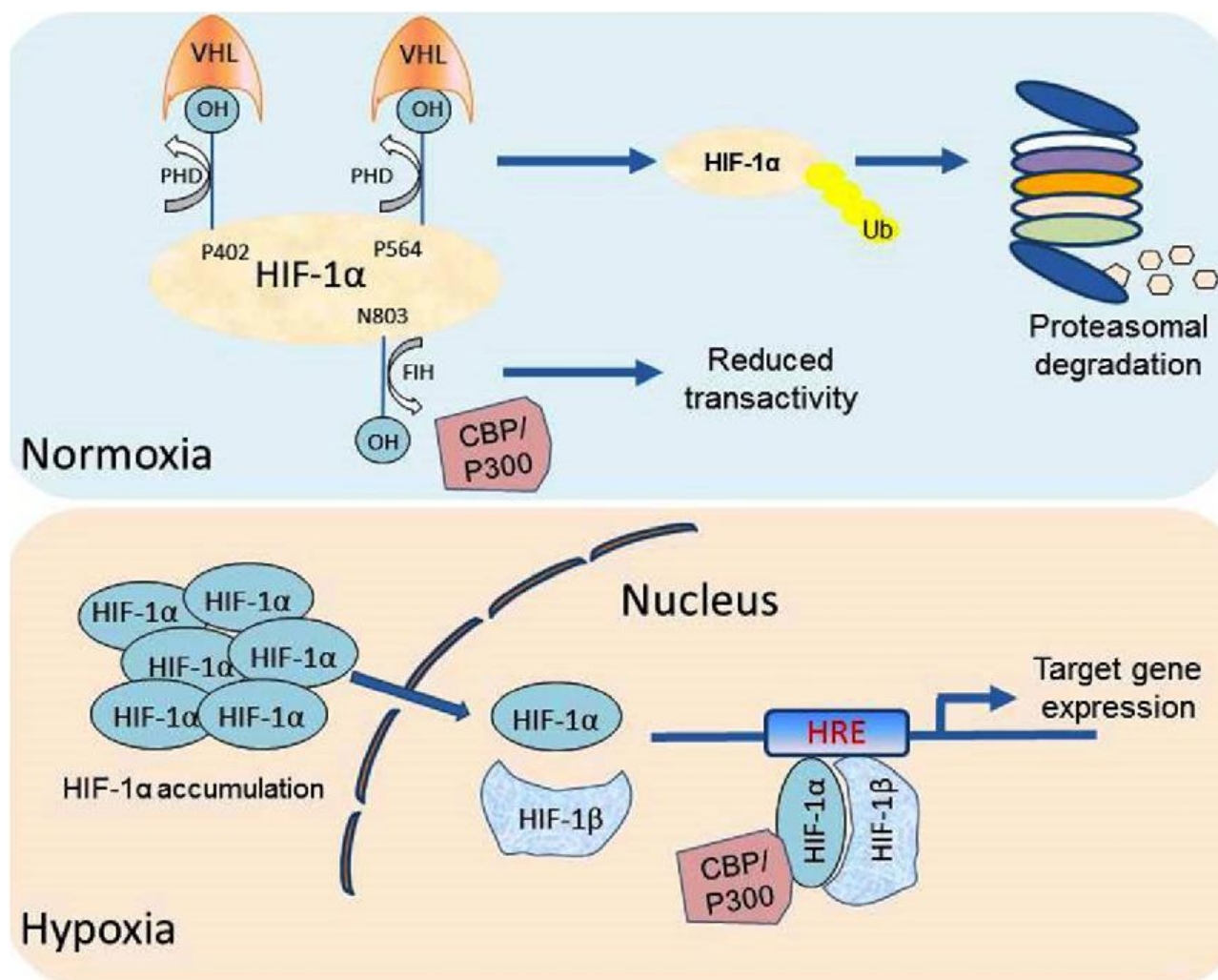
Le VEGF a un effet pro-angiogénique : il permet l'augmentation de la perméabilité vasculaire et de la vasodilatation et favorise la prolifération, la migration, l'invasion et la survie des cellules endothéliales.

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

Le VEGF favorise le recrutement de cellules progénitrices endothéliales circulantes.

❖ Action autocrine au niveau des cellules tumorales.

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



VHL: von Hippel-Lindau protein; PHD: prolyl hydroxylase domain protein; CBP: CREB binding protein; HRE: hypoxia response element; Ub: ubiquitin; FIH: factor inhibiting HIF

Figure 12: Mécanisme de synthèse du VEGF par HIF- α (17)

ANATOMO–PATHOLOGIE

La classification histologique des tumeurs du rein, mise à jour par l'Organisation Mondiale de la Santé en 2004, repose essentiellement sur des critères morphologiques (aspect des cellules, claires ou éosinophiles et architecture, papillaire ou non) (24). Cette classification distingue de plus, à côté des formes de carcinomes rénaux à cellules claires, papillaires et chromophobes, de nouvelles entités, du fait de leur présentation histologique, leur pronostic ou leurs altérations génotypiques.

L'analyse immuno–histochimique oriente quant à l'origine de la population cellulaire responsable de la prolifération tumorale.

Le grade de Fuhrman tient compte de la taille et du contour nucléaire et de la taille des nucléoles. Il définit le caractère différencié ou non des cellules tumorales. Le stade TNM établit quant à lui l'extension tumorale. Le grade de Fuhrman et le stade TNM sont applicables quelle que soit la nature des tumeurs, la valeur du grade de Fuhrman étant cependant plus relative pour les carcinomes chromophobes. Pour un groupe donné, ils sont les meilleurs facteurs de pronostic (25) (26).

Tumeurs à cellules rénales

Carcinome à cellules claires (dont forme kystique : carcinome à cellules claires kystique)
 Carcinome kystique multiloculaire à cellules claires
 Carcinome papillaire type 1 et non type 1 à cellules éosinophiles de haut grade (type 2) et carcinome papillaire oncocytaire
 Carcinome chromophobe
 Carcinome des tubes collecteurs de Bellini (considéré comme carcinome urothélial intra rénal, ou comme carcinome papillaire de haut grade)
 Carcinome médullaire du rein
 Carcinome avec translocation XP 11
 Carcinome associé au neuroblastome
 Carcinome tubulo-mucineux à cellules fusiformes ou loopome
 Carcinome tubulokystique de bas grade
 Carcinome inclassable
 Adénome papillaire < 5 mm
 Oncocytome
 Tumeur hybride : oncocytome + carcinome chromophobe

Figure 13: classification OMS 2004 des tumeurs épithéliales du rein (27)

I-Carcinome à cellules claires :

L'aspect macroscopique du CCC, caractéristique, est celui d'une tumeur jaune soufrée, solide ou partiellement kystique, présentant des remaniements hémorragiques [Fig. 14]. Les tumeurs de petite taille sont en général arrondies et bien limitées. En cas de tumeur volumineuse ou d'évolution prolongée, des calcifications et éventuellement des ossifications peuvent être observées. Des remaniements nécrotiques sont également fréquents.

Le CCC est histologiquement composé de cellules claires, plus rarement éosinophiles, agencées en acini ou structures pseudo-alvéolaires, voire en massifs compacts au sein d'un stroma richement vascularisé ou myxoïde. Une différenciation sarcomatoïde peut être observée, comme dans d'autres formes histologiques de tumeurs du rein (grade 4 de Fuhrman). Le profil immuno-histochimique associant une expression d'EMA, de vimentine et de CD10 évoque une origine issue des cellules des tubes contournés proximaux (28)[85]. [Figures 15 et 16].



Figure 14: aspect macroscopique d'un carcinome à cellules claires

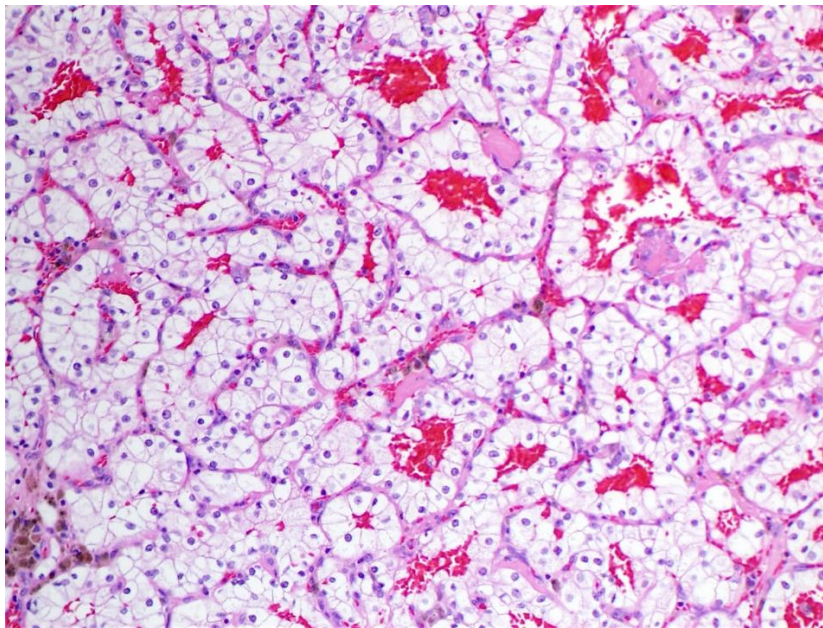


Figure 15: histologie du carcinome a cellules claires x200 Grade 2 de Führman (28)

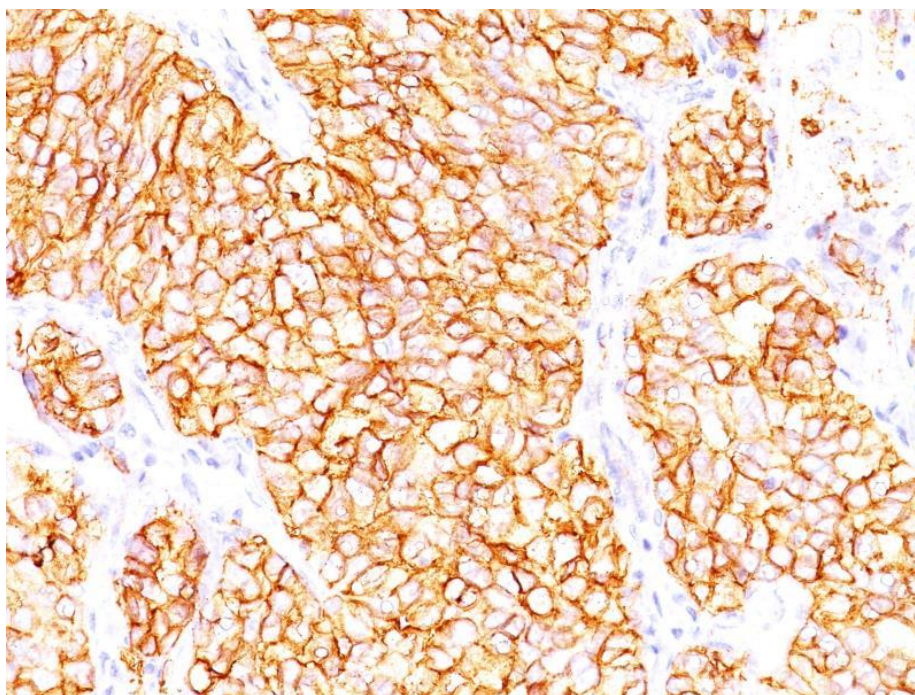


Figure 16: Immunohistochemistry-Paraffin: Renal Cell Carcinoma (gp200) Antibody (66.4.C2 (PN-15)) [NBP2-15199] – Formalin-paraffin human renal cell carcinoma stained with RCC Ab (66.4.C2). Note cytoplasmic & cell surface staining of tumor cells. (29)

II– Carcinome kystique multiloculaire à cellules claires :

Cette entité nouvelle dans la classification 2004 représente 1 à 4% des carcinomes du rein. Elle correspond à des tumeurs se présentant sous une forme purement kystique [Fig.17 et 18]. L'âge moyen est 50ans, la découverte fortuite, toujours plus fréquemment chez l'homme (29). La taille est variable et peut aller jusqu'à 15cm. Macroscopiquement, il s'agit d'une tumeur formant une masse unique cloisonnée en multiples cavités kystiques, remplies d'un liquide claire séreux ou hémorragique, séparées par des cloisons fibreuses.

Les septa sont bordées des mêmes cellules claires que celles observées dans la forme histologique classique. De plus, il existe dans la paroi de ces kystes des petits nids de cellules claires analogues. On peut observer une prolifération vasculaire de type sinusoïde.

Le diagnostic différentiel se pose avec les carcinomes kystisés et le néphrome kystiques (kyste multiloculaire) de l'adulte, tumeur bénigne appartenant au groupe des renal epithelial and stromal tumors (REST) [Fig. 19] (30) (31).

Tous les cas rapportés dans la littérature ont été de bon pronostic et la question du caractère malin de cette tumeur reste posée (32).



Figure 17:carcinome kystique multiloculaire à cellules claires (28)

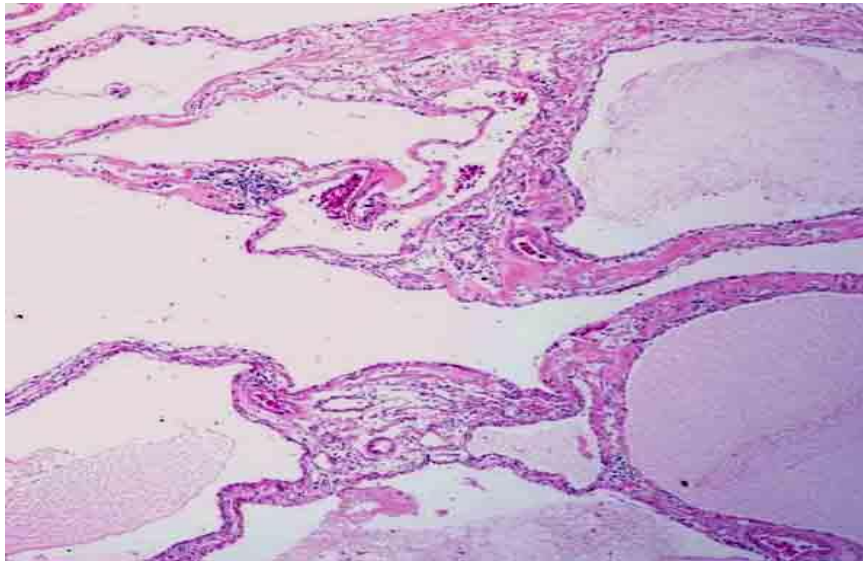


Figure 18: Histologie de carcinome kystique multiloculaire à cellules claires (28)

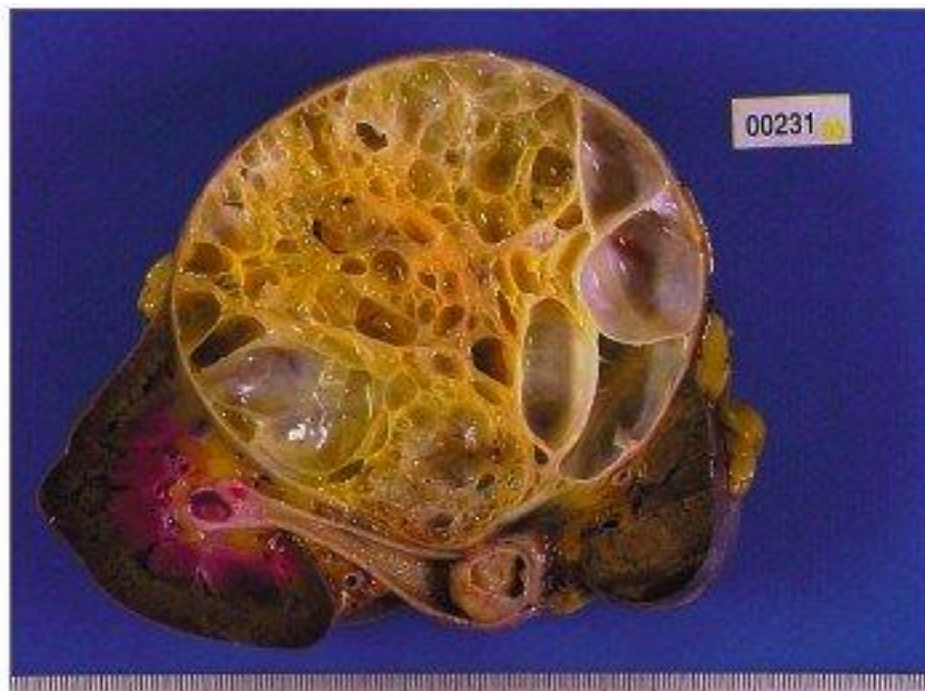


Figure 19:Aspect macroscopique d'une pièce de néphrectomie : volumineuse formation kystique multiloculée, refoulant le parenchyme rénal. (34)

III– Carcinome papillaire à cellules claires, dit de l'insuffisant rénal:

Cette forme histologique est d'individualisation récente (non reconnue dans la classification OMS 2004) (33). Morphologiquement, les cellules sont claires, de bas grade de Fuhrman. Elles possèdent un petit noyau central donnant à la prolifération tumorale un aspect très homogène [Fig. 20]. Le profil immuno-histochimique de cette tumeur est également caractéristique. Il s'agit le plus souvent d'une tumeur des bas grades, de bon pronostic, aucune forme métastatique n'ayant été rapportée bien que des formes multifocales aient été décrites.



Figure 20:Aspects typique d'un rein non fonctionnel contenant de nombreux kystes, ainsi qu'une tumeur blanchâtre (36)

IV– Carcinome rénal lié à la translocation Xp11.2 avec expression de TFE3 :

Cette variante de carcinome à cellules rénales est depuis longtemps identifiée chez des patients jeunes sous le terme de juvenile renal cell carcinoma (34). C'est essentiellement une tumeur de l'enfant (deuxième décennie) et de l'adulte jeune, plus souvent des femmes (H/F = 1/1,4). Il représente au moins 30 % des carcinomes rénaux de l'enfant [(35). Quelques cas ont été décrits chez l'adulte d'âge moyen et même après 60 ans (36). Chez l'adulte, la fréquence en serait sous-estimée, car en l'absence d'étude cytogénétique la tumeur peut être considérée comme un CCC auquel elle ressemble morphologiquement [Fig.21]. Elle se présente souvent à un stade avancé, avec des métastases volontiers ganglionnaires au moment du diagnostic.

L'architecture est souvent mixte et déroutante, associant des secteurs de CCC à des secteurs d'architecture typiquement papillaire (37) (38).

Chez un patient jeune, en dehors d'un contexte de la maladie de Von Hippel Lindau, ce diagnostic doit être évoqué et recherché par une étude cytogénétique sur matériel frais. Chez un patient plus âgé, le diagnostic peut être envisagé devant un carcinome partiellement papillaire de haut grade, de morphologie inhabituelle avec de larges cellules éosinophiles et/ou claires. Les formes adultes semblent être plus agressives. La présence de ganglions métastatiques et un âge supérieur à 25 ans constituent des facteurs de mauvais pronostic (39) . La néphrectomie est le traitement de choix des formes localisées, des traitements anti-angiogéniques ayant démontré leur efficacité dans les formes métastatiques (40).



Figure 21: Tumeur Maligne envahissant le parenchyme rénale et la graisse périrénale avec des remaniements nécrotiques et hémorragique (36)

V- Tumeurs papillaires : adénome et carcinome papillaire [98] :

Les tumeurs papillaires représentent le second groupe le plus fréquent de tumeurs du rein (environ 10 %). Elles surviennent également plus fréquemment chez l'homme autour de cinquième décennie. Macroscopiquement, le carcinome papillaire peut être compact ou plus ou moins kystique [Fig. 22]. Sa taille est variable, les formes de petite taille, inférieure à 5 mm, étant considérées comme bénignes (adénomes papillaires). Il s'agit parfois de tumeurs multifocales, bilatérales où l'association adénomes-carcinomes est possible. Ce groupe de tumeurs se définit par la présence, dans au moins 75% de la prolifération tumorale, d'une architecture papillaire. Celle-ci est composée d'axes fibro-vasculaires comportant des amas plus ou moins importants de lipophages (cellules surchargées en graisse). Les remaniements nécrotiques sont plus ou moins marqués, avec présence de cristaux de cholestérol. L'expression de cytokératines, en particulier de la CK7, est un élément important du diagnostic positif. La présence de petites cellules basophiles

et une richesse en lipophages caractérisent les carcinomes papillaires de type I [Figure 23]. Dans la variante de type II, le polymorphisme cellulaire est plus marqué, les cellules sont plus volontiers éosinophiles, adoptent une architecture pseudo-stratifiée et présentent un grade de Fuhrman plus élevé. Cette dernière forme de carcinomes est considérée comme plus agressive. Elle est le plus souvent uni focale [Fig. 24 et 25].



Figure 22: Tumeur d'aspect hémorragique et friable (36)

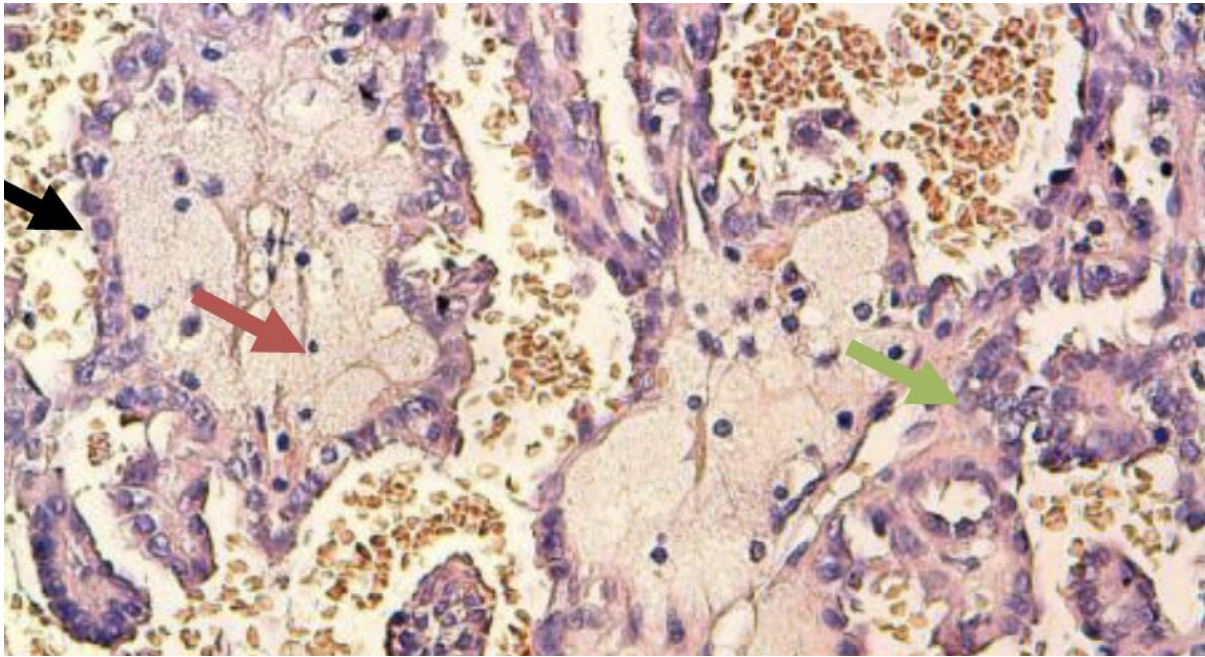


Figure 23: HES x 400 : carcinome tubulo-papillaire du rein de type 1 : les papilles sont tapissées par une seule assise de cellules aux cytoplasmes pâles(flèche noire), aux petite noyaux, nucléoles visible (flèche vert), l'axe contient des histiocytes spum

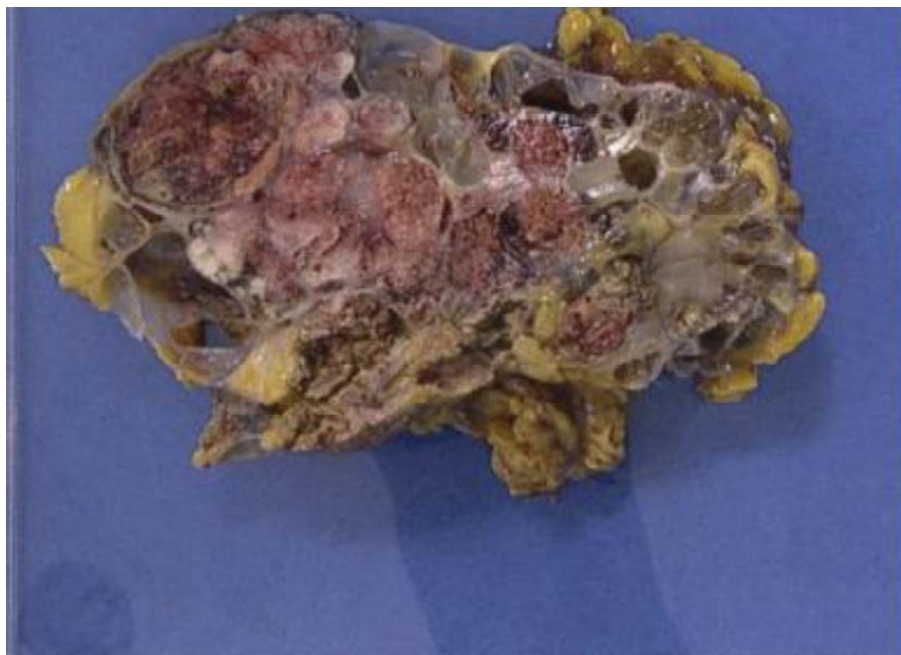


Figure 24:: Tumeur détruisant une grande partie du rein, hémorragique et friable. Pas de développement a partir du bassinet, mais a partir du parenchyme rénale. Diagnostic différentiel selon l'aspect macroscopique: carcinoma urothelial (36)

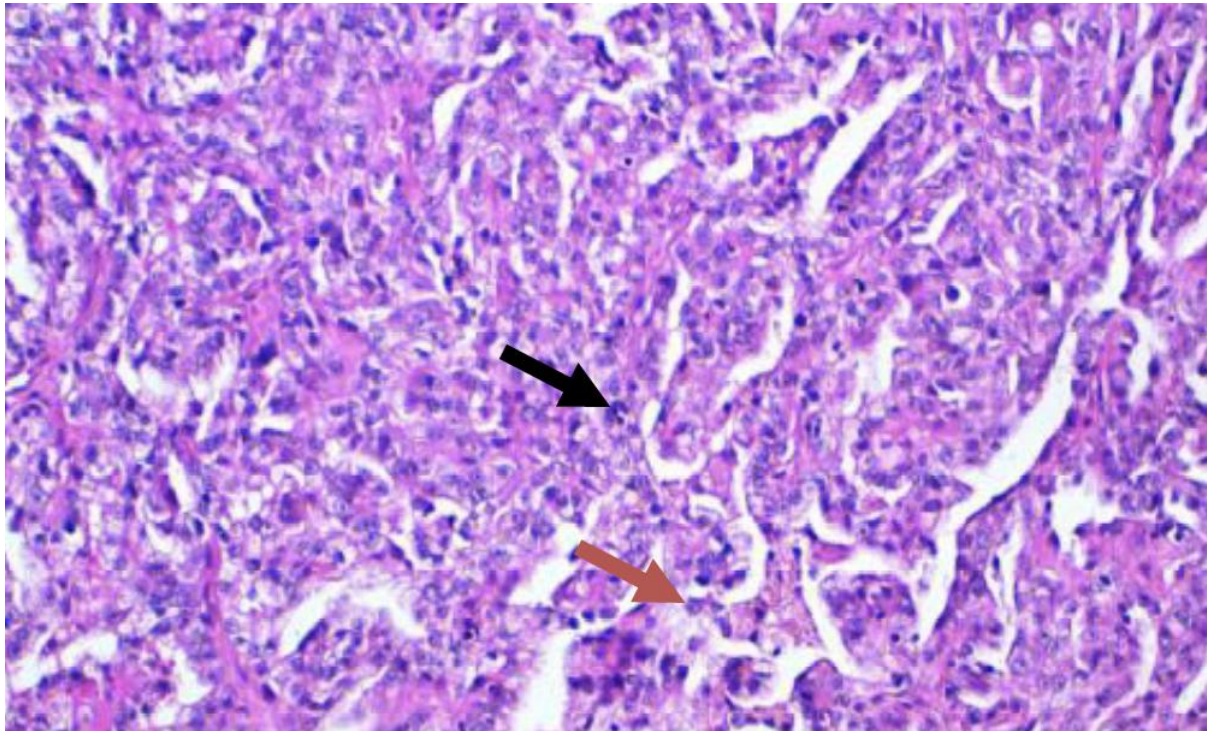


Figure 25:HES x 200 : Carcinome rénal tubulo-papillaire de type 2 : les cellules sont pseudo-stratifiées (flèche noire), aux cytoplasmes éosinophiles, aux noyaux augmentés de taille et nucléolés (flèche rouge). Image du service d'anatomopathologie- CHU Hassan II

VI– Carcinome rénal tubulo–mulcineux à cellules fusiformes de bas grade (loopome) [99]

Il s'agit d'une tumeur chez l'adulte d'âge moyen (cinquième décennie), avec nette prédilection féminine. Ces tumeurs sont exceptionnelles. Macroscopiquement, elles sont essentiellement de localisation médullaire, bien limitées, fermes, souvent homogènes, d'aspect gris–blanchâtre ou plus rarement brunâtre. Les remaniements hémorragiques ou nécrotiques sont rares.

Histologiquement, l'architecture est compacte, avec des secteurs tubulaires en continuité avec des secteurs fusiformes semblant provenir de la compression des tubes. Les mitoses sont rares. Les secteurs fusiformes peuvent par endroits faire évoquer une prolifération de cellules musculaires lisses (41).

Le diagnostic différentiel est celui du carcinome papillaire à forme compacte, des adénomes métanéphriques, des carcinomes sarcomatoïdes ou classés dans la catégorie des carcinomes rénaux SAI. Le pronostic semble favorable, sauf en cas de différenciation sarcomatoïde.

VII– Carcinomes rénaux associés au neuroblastome :

Exceptionnels, il s'agit de carcinome papillaires à cellules éosinophiles d'aspect oncocytaire, survenant avec un délai variable (souvent plusieurs années) après un neuroblastome. En dehors de leur contexte clinique, ces tumeurs ne présentent pas de caractéristique morphologique particulière (42).

VIII– Groupe carcinome chromophile–tumeurs oncocytaires :

Le carcinome chromophile s'observe dans environ 5 à 7% des cas. Macroscopiquement, c'est une tumeur arrondie, compacte, homogène et bien limitée, de couleur chamois [Fig. 26]. La nécrose et des remaniements hémorragiques sont exceptionnels et s'observent surtout dans des tumeurs de grande taille. Des métastases ont été décrites dans environ 10 % des cas. Des variantes agressives, notamment d'aspect sarcomatoïde, ont été rapportées (43).

L'oncocytome se rencontre avec une fréquence proche (5 à 7%) (44). Macroscopiquement, c'est une tumeur relativement typique, ronde, brun chamois, compacte, bien limitée, sans remaniement hémorragique ou nécrotique. Dans 30% des cas, une cicatrice centrale fibreuse est décrite [Fig. 27]. Ailleurs, l'aspect peut-être kystique. L'oncocytome peut devenir très volumineux.

Histologiquement, l'oncocytome est fait exclusivement de cellules d'assez grande taille, éosinophiles, avec un noyau rond central, plus rarement irrégulier ou atypique. Le cytoplasme est très riche en mitochondries. À l'inverse, les cellules des carcinomes chromophiles ont souvent un noyau au contour irrégulier fripé, avec un halo clair périnucléaire ; elles possèdent de plus un cytoplasme plus clair et une membrane bien visible, « dessinant » le cadre cytoplasmique [Figure 28].

Il est cependant parfois difficile de différencier, aussi bien d'un point de vue architectural que cytologique, les oncocytomes des carcinomes chromophiles. La coloration au Fer colloïdal de Hale met en évidence des microvésicules intra cytoplasmiques diffuses, à l'inverse de l'oncocytome où il existe un renforcement apical. Par ailleurs, l'expression d'E-cadhérine et de c-kit serait plus fréquente dans les carcinomes chromophiles.



Figure 26: Tumeur chamois, multilobée et bien limitée évoquant soit un oncocytome, soit un carcinome chromophile (36)

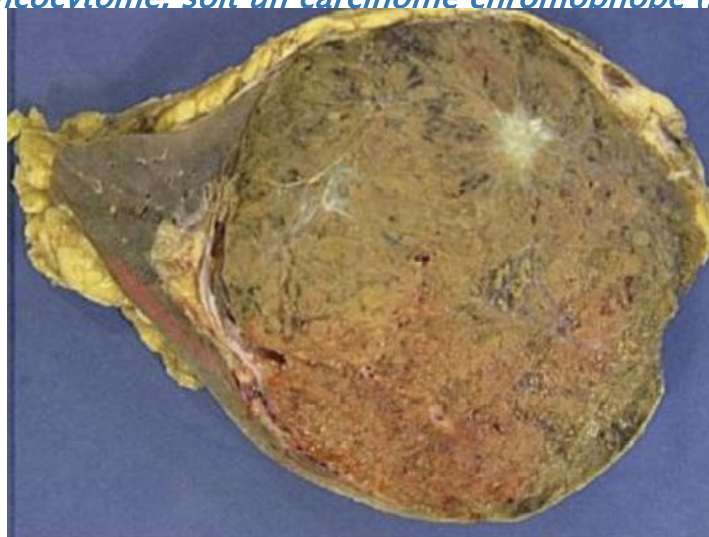


Figure 27: tumeur de couleur muscat avec cicatrice intratumorale : aspect typique d'un oncocytome (36)

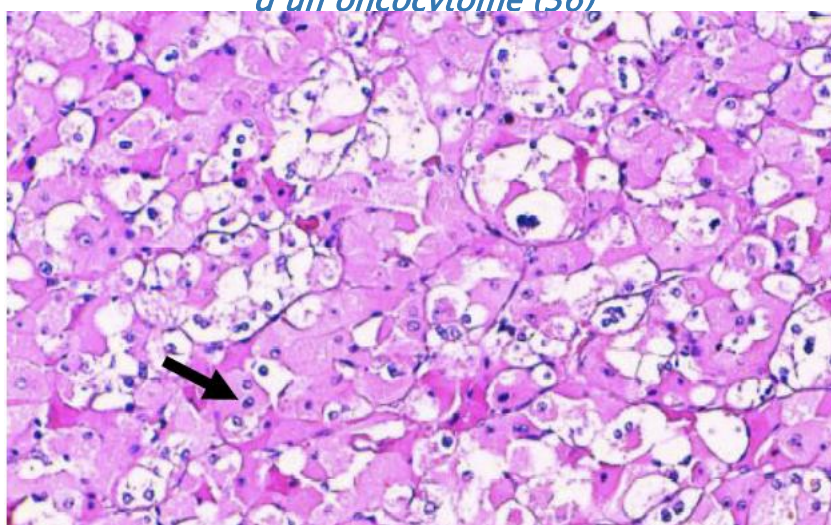


Figure 28:: HES x 400 : carcinome à cellules chromophobes du rein : cellule à limites neoplasmique nette, noyaux de petite taille, nucléole visible (flèche noire) : Grade 2 de Fuhrman. Image du service d'anatomopathologie- CHU Hassan II.

IX– Oncocytomatose (45) :

La présence de nombreux oncocytomes de taille variable dans les deux reins d'un même patient est connue sous le terme d'oncocytose ou oncocytomatose. Cette éventualité rare peut se voir à tout âge. Macroscopiquement, on constate de multiples nodules centimétriques ou millimétriques, avec de petits kystes.

Histologiquement, ces nodules ou kystes sont composés de cellules oncocytaires et de petits îlots d'oncocytes sont dispersés dans le parenchyme.

X– Syndrome de Birt–Hogg–Dubé (BHD) :

Il s'agit d'une génodermatose autosomale dominante comportant des tumeurs cutanées bénignes (trichodiscomes, fibrofolliculomes, acrochordons) de la face et du tronc, auxquelles peuvent s'associer des tumeurs coliques et des pneumothorax. Des tumeurs du rein se développeraient chez 15 à 30 % des patients, mais ces tumeurs peuvent être d'histologie variée [Fig. 29] (46). En pratique, si l'on est confronté à des tumeurs multiples du rein correspondant à des carcinomes chromophobes et des oncocytomes, associés ou non à des lésions cutanées, une enquête familiale doit être proposée.

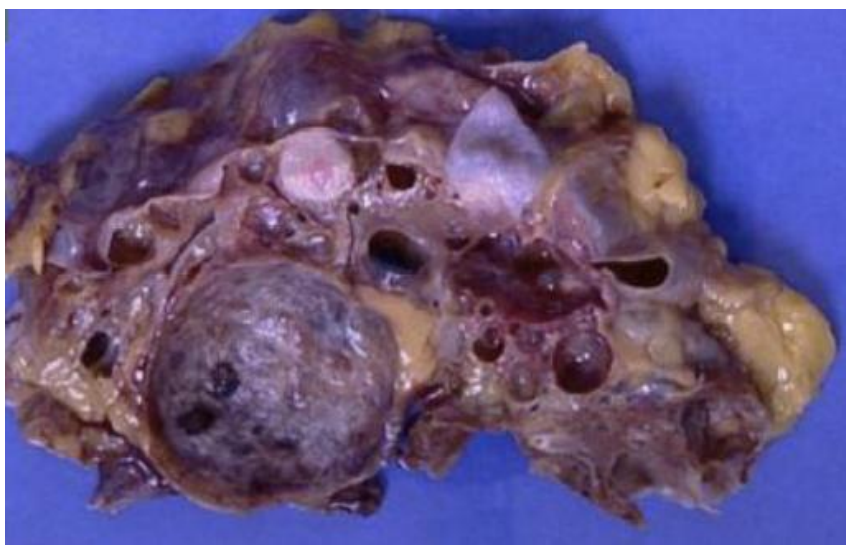


Figure 29: Multiples tumeurs d'aspect macroscopique différent (36)

XI– Le carcinome des tubes collecteurs de Bellini (42) :

Il représente moins de 1 % des tumeurs du rein et survient plus souvent chez l'homme dans la cinquième décennie, parfois avant et il est toujours de mauvais pronostic. Macroscopiquement, ce sont des tumeurs plutôt hilaires, déjà de stade étendu au moment du diagnostic initial. Elles présentent une très mauvaise limitation, d'importants remaniement nécrotique et elles infiltrant le tissu adipeux [Fig. 30]. Du point de vue histologique, elles sont caractérisées par un stroma très inflammatoire et des massifs de cellules carcinomateuses éosinophiles atypiques, formant une architecture trabéculaire ou vaguement tubulaire.

Une variante très agressive a été individualisée chez des jeunes de moins de 40 ans, porteurs de traits drépanocytaires, sous le nom de carcinome médullaire du rein. Leur survie est en général inférieure à 15 semaines (47).



Figure 30: Carcinome des tubes collecteurs de Bellini. Le rein et la graisse périrénale sont entièrement occupés par une tumeur nécrotique et hémorragique ; aspects myxoides à gauche (36)

XII–Critères pronostiques :

Le grade de Fuhrman et le stade TNM constituent les meilleurs éléments pronostiques connus en dehors de quelques types morphologiques particuliers. Les tumeurs papillaires à cellules claires (dit de l'insuffisant rénal) et les formes multikystiques des carcinomes rénaux (CCC multikystique, carcinome tubulokystique) sont le plus souvent de bon pronostic (d'ailleurs de grade 1). De même, les carcinomes chromophobes, les carcinomes papillaires de type 1 et les carcinomes tubulomucineux à cellules fusiformes ont un bon pronostic. Le grade de Fuhrman appliqué aux CCC et aux carcinomes tubulopapillaires reste le meilleur élément histo-pronostique connu. La taille de la tumeur et surtout son extension au-delà des limites du parenchyme rénal (pT3 et au-delà) sont des éléments péjoratifs. À ce jour, aucun marqueur moléculaire ou modèle moléculaire multifactoriel n'a démontré de valeur prédictive supérieure (48).

GENETIQUE

Ces dernières années, l'apport de la cytogénétique a permis la reconnaissance de nouveaux sous-types de carcinomes rénaux comme le carcinome rénal avec translocation impliquant la région Xp11, 2 (TFE3)(49-52).

L'analyse génétique de ces tumeurs a permis d'associer des anomalies chromosomiques aux différents sous-types histologiques tumoraux comme la perte du bras court d'un chromosome 3 dans le carcinome à cellules rénales (53). Les analyses chromosomiques et moléculaires se sont ainsi avérées utiles pour préciser le pronostic et orienter les cliniciens dans le choix du traitement et l'amélioration du suivi des patients (54) (55).

I. Le carcinome rénal à cellules claires :

Dans la grande majorité des cas, les RCC apparaissent de novo. Plus rarement, la maladie de VHL, pathologie héréditaire à transmission autosomique dominante, peut être évoquée chez des sujets jeunes atteints de RCC (56). Que ce soit dans les formes sporadiques ou héréditaires, une anomalie du gène VHL localisé sur le bras court du chromosome 3 (3p25) est fréquemment retrouvée. Elle a pour conséquence une inactivation de ce gène par délétion, mutation ou hyperméthylation du promoteur (57) (58). L'absence de la protéine pVHL ou la diminution de son expression est ainsi impliquée dans les phases initiales de tumorigénèse des RCC (57). La connaissance de ces mécanismes a conduit au développement de molécules anti-angiogéniques ciblant les voies moléculaires impliquées dans la prolifération cellulaire et la résistance à l'apoptose (VHL /HIF/VEGF/MAPK) (59).

La délétion du bras court d'un chromosome 3 est l'anomalie cytogénétique la plus fréquente (plus de 70 % des cas) des RCC sporadiques et les distingue des

autres sous- types de carcinomes rénaux (53). Cette délétion est associée à une amélioration de la survie chez des patients atteints d RCC (60).

D'autres anomalies cytogénétiques ayant un impact pronostique favorable ont été répertoriées dans les RCC. Le gain de la région 5q31-qter est associé à une augmentation de la survie chez des patients atteints de RCC à haut grade de malignité (61). Le gène de l' α -caténine CTNNA1 est localisé sur le bras long du chromosome 5 en 5q31 et code pour une protéine jouant un rôle central dans l'organisation structurale et fonctionnelle des contacts intercellulaires au sein des épithéliums. Shimazui et al. ont montré une association entre la diminution de l'expression de cette protéine par immunohistochimie et un pronostic défavorable chez des patients atteints d'une carcinome rénal localisé (62).

Inversement, certains déséquilibres chromosomiques sont associés à une diminution de la survie globale et de la survie spécifique à la maladie dans les RCC : perte d'un chromosome 4 ou de son bras court (4p), perte d'un chromosome 14 ou délétion sur le bras long (14q) et perte du bras court du chromosome 9 (9p) (63).

Parmi ces anomalies, seules les délétions 9p ont été retenues comme facteur pronostique indépendant (64). La protéine codée par ce gène est impliquée dans la régulation du pH dans des conditions hypoxiques (57) (65). Récemment, Wondergem et al. ont montré que la surexpression de la protéine PTTG1 (pituitary tumor transforming gene) dont le gène est localisé sur le bras long du chromosome 5 (5q33, 3) est associée à une agressivité tumorale et un mauvais pronostic dans le RCC (66).

En plus de la délétion 3p et des gains en 5q, la perte du chromosome Y et la trisomie 7 (67) sont des anomalies chromosomiques fréquemment observées dans les RCC (61) (64). Kovacs et Frisch ont ainsi retrouvé 14 cas avec une perte du chromosome Y dans une série de 39 RCC chez des patients homme (68). Ces

anomalies chromosomiques sont aussi observées dans d'autres cancers tels que celui de la prostate, de la vessie et dans les lymphomes (69) (70). Une trisomie du chromosome 7 est observée dans de nombreuses tumeurs bénignes et malignes (71) (72). Dans une étude portant sur 336 patients atteints de RCC, Klatte et al. ont montré une association entre un gain sur le bras long d'un chromosome 8(8q) et un risque augmenté de métastases et de décès chez les patients (73–76).

II. Le carcinome tubulo-papillaire (pRCC) :

Il se répartit en deux sous-types. Le sous-type 1 est associé à des grades de Furhman bas, alors que le sous-type 2 le plus agressif est associé à des grades de Furhman élevés (3 ou 4) (77). La majorité des pRCC sont sporadiques. Cependant, deux formes héréditaires existent. Le carcinome tubulo-papillaire héréditaire et le syndrome héréditaire HLRCC (hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer) (78–80).

Comme pour les carcinomes rénaux à cellules claires, les trisomies 7 sont très fréquentes dans la forme héréditaire de pRCC avec des duplications de l'allèle muté du gène MET. Les formes sporadiques montrent très fréquemment des trisomies 7 et des pertes du chromosome Y (81) (82) (83). Les anomalies cytogénétiques des pRCC ne sont cependant pas toutes identiques à celles des carcinomes rénaux à cellules claires (84). La trisomie 17, présente dans plus de 80 % des pRCC permet de les distinguer sur le plan cytogénétique des carcinomes à cellules rénaux et peut être utilisée comme marqueur diagnostique (85). La perte du bras court d'un chromosome 9 a également été rapportée dans les pRCC (85). Les autres anomalies cytogénétiques des pRCC correspondent à des gains du chromosome 8, du bras long des chromosomes 12, 16 et 20. Concernant le chromosome 20, des duplications intéressant les régions 20q11, 2 et 20q13, 2 sont fréquemment

observées (86) (87). Les pertes concernent les chromosomes 18 et X, le bras court des chromosomes 1, 9, 11 ainsi que le bras long des chromosomes 4, 6, 13, 14 et 21 (88–91). Bien que les délétions du bras court du chromosome 3 soient considérées comme caractéristiques des carcinomes à cellules rénaux, elles sont aussi observées dans de rares cas de pRCC (92).

III. Le carcinome rénal chromophile (cRCC) :

Seulement 5 % des carcinomes rénaux sont classés en cRCC. Les anomalies cytogénétiques très fréquemment retrouvées sont la perte combinée des chromosomes 1, 2, 6, 10, 13, 17 et 21 (93) (94) (Tableau 2).

IV. L'oncocytome rénal:

C'est une tumeur bénigne qui représente 5% environ de l'ensemble des carcinomes rénaux. Les anomalies cytogénétiques de ces tumeurs ne sont pas très bien caractérisées. Les pertes d'un chromosome, 1, 14, X et du chromosome Y ont été rapportées (Tableau 2) (95–97).

V. Le carcinome rénal des tubes collecteurs :

Le carcinome des tubes collecteurs est un carcinome rénal agressif représentant environ 1,5% de l'ensemble des tumeurs épithéliales rénales et touchant particulièrement les sujets jeunes. Les anomalies chromosomiques détectées, sont différentes de celles des carcinomes rénaux à cellules claires et des pRCC (98). Des pertes d'un chromosome 1, 6, 14, 15, 22 ainsi que du bras court d'un chromosome 8, du bras long d'un chromosome 13 ou 21 ont été mises en évidence dans les carcinomes rénaux des tubes collecteurs par de nombreuses

études (Tableau 2) (99–101). À la différence des carcinomes rénaux à cellules claires, la perte du bras court d'un chromosome 3 est rarement détectée dans les carcinomes des tubes collecteurs (100) (102).

VI. Le carcinome rénal sarcomatoïde :

Le carcinome sarcomatoïde du rein est une variante rare du cancer du rein. Son incidence est estimée entre 1 et 13% de l'ensemble des tumeurs rénales (103). Le diagnostic du carcinome sarcomatoïde est exclusivement histologique. Ces tumeurs, indifférenciées, peuvent concerner différents sous-types de carcinomes rénaux (104). Ces tumeurs présentent généralement un caryotype complexe avec parfois la présence d'anomalies typiques des carcinomes rénaux dont elle dérivent (105). Bien que certaines études aient suggéré un lien entre la mutation du gène suppresseur de tumeur p53 et la transformation sarcomatoïde (106), les mécanismes moléculaires responsables de la transformation sarcomatoïde d'une tumeur rénale sont actuellement mal connus.

VII. Le carcinome rénal associé à des translocations chromosomiques :

L'analyse cytogénétique a permis de mettre en évidence des sous-types de carcinomes rénaux associés à des translocations spécifiques. Une nouvelle entité a été individualisée dans la classification OMS 2004 : le carcinome rénal associé à une translocation impliquant la région Xp11, 2. Les carcinomes porteurs de cette translocation représentent environ un tiers des carcinomes rénaux de l'enfant et du jeune adulte (107–110).

Une autre variante tumorale est associée à la translocation t (6 ; 11) (p21 ; q13) (Tableau2) (108). Le diagnostic est assuré par l'identification de la translocation t (6 ; 11) sur le caryotype ou la détection de la surexpression de la protéine TFE3 (111). L'ensemble de ces tumeurs a été regroupé pour former les carcinomes rénaux associés à une translocation MiTF/TFE (Microphthalmia Transcription Factor/Transcription Factor E) (112). Le pronostic de ces cancers est mal connu.

Tableau 2: Les caractéristiques des six cancer à cellule rénales (116)

Les différents types de tumeurs	fréquence	Sex-ratio	Origine	Bilatéralité	Caractéristiques génétiques
Carcinome à cellules claires	75%	2H /1F	Tube contourné proximal	Non	- Perte du bras court du chromosome 3
Tumeurs tubulo-papillaires	10%	8H/1F	Tube contourné distal	Oui	- Perte du chromosome Y. - Gain des chromosomes 7 et 17
Carcinome à cellules chromophobes	5%	F>H	Tube collecteur (cortical)	Non	- Perte des chromosomes 1,2,6 , 10, 13 et/ou 17
Carcinome de Bellini	1%	H>F	Tube collecteur (extrapyramidal)		- Perte du bras long du chromosome1. - Perte du bras court du chromosome 8.
Carcinome sarcomatoïde	1%		Tube contourné ou tube collecteur		- Perte du chromosome 8,9, et 14.
Carcinome à cellules rénales non classées	4-5%				

FACTUER DE RISQUE

L'étiopathogénie du cancer du rein est multifactorielle. En effet, plusieurs études internationales ont démontré le rôle de facteurs personnels ou environnementaux dans la genèse du cancer du rein. Le taux du cancer du rein est plus élevé en Europe, aux États-Unis et au Canada, alors que le taux est plus faible en Amérique du Sud, en Europe de l'est et dans les pays du sud. Il existe une corrélation positive entre le risque de cancer du rein et l'élévation du niveau de vie. Les populations migrantes voient leur risque de cancer du rein augmenter lorsqu'elles vont dans un pays d'adoption plus riche. Par conséquent plusieurs facteurs de risque sont mis en avant.

I. Le tabagisme :

Depuis 1986, l'Agence Internationale de Recherche sur le Cancer (CIRC) a démontré de façon convaincante, à la suite des études épidémiologiques, qu'il existe des preuves suffisantes que le tabagisme est une cause de carcinomes rénaux.

La relation dose-effet avec le nombre de cigarettes fumées a été notée dans la plupart des études, quelques-unes ont également noté une réduction du risque après sevrage (113-121). Les deux études cas-témoins (113)(114) et les études de cohorte ont démontré un lien entre le CCR et tabagisme.

Une méta-analyse (120), comportant 19 études cas-témoins et 5 études de cohorte, a conclu à la même constatation.

La plupart des constituants de la fumée de cigarette sont métabolisés ou excrétés par les voies urinaires. On ignore exactement quels en sont les constituants responsables, mais les nitroso-composés en particulier N-nitrosodiméthylamine, présents dans la fumée du tabac, ont été incriminés chez plusieurs espèces animales

(113). Le rôle possible des nitroso-composés a gagné l'appui d'une étude où on a pu identifier des VHL-mutations chez des rats présentant des tumeurs rénales induites par la N-nitrosodiméthylamine (117) (118). En outre, une interaction gène-environnement dans le développement du CCR chez les fumeurs a été récemment décrite, les individus avec le génotype acétyleur lent pour la N-acétyltransférase2 (NAT2) avaient un risque plus élevé pour le CCR que chez les acétyleurs rapides (119). Ceci suggère que NAT2 est un marqueur de susceptibilité sous-jacente pour le CCR qui peut exacerber le risque de CCR dans la combinaison des facteurs de risque.

La proportion de CCR qui pourrait être attribuée au tabagisme se situe entre 21% et 30% chez les hommes et 9% et 24% chez les femmes (122) en fonction de la prévalence du tabagisme dans la population étudiée.

II. L'obésité :

L'excès de poids a été classé comme un facteur de risque pour le CCR dans plusieurs études cas-témoins et cohortes (122) (123).

Une méta-analyse d'études prospectives (124), fournie la preuve d'une association entre l'indice de masse corporelle (IMC) élevée et le risque de CCR avec un risque estimé de l'ordre de 1,24 chez les hommes et de 1,34 chez les femmes.

Les études portant sur la distribution de la graisse corporelle suggèrent un risque accru de CCR avec l'augmentation du rapport taille-tour de taille (125) (126), mais la preuve est trop limitée pour conclure que l'obésité abdominale est un facteur de risque de CCR indépendamment de l'IMC. Les mécanismes par lesquels l'obésité peut accroître le risque de CCR ne sont pas bien comprises. Une exposition aux hormones sexuelles stéroïdiennes peut affecter la prolifération et la croissance des cellules rénales soit par effet direct sur les récepteurs endocrines par la régulation

de leurs concentrations, ou par des facteurs de croissance paracrines (127). Des études épidémiologiques indiquent que les patients diabétiques obèses ont un risque accru de développer un cancer du rein (128).

Les preuves cumulatives des études de l'épidémiologie analytiques ont pu conclure que l'obésité est un facteur de risque de CCR chez les deux sexes. Le risque attribuable a été estimée à 13% en Australie (129), 21% aux États-Unis et au Canada (130), et à environ 25% dans l'Union européenne (131).

III. L'activité physique :

L'impact de l'activité physique sur le risque de CCR a été signalé dans des études cas-témoins et des études de cohorte (132). Ces études ont montré une association inverse avec l'activité physique et au travail chez les hommes (133), Bergström et Al. (134) ont constaté une augmentation du risque chez les hommes, avec un niveau diminué de travail et d'activité physique.

IV. Les habitudes alimentaires :

La plupart des études cas-témoins suggèrent que le régime alimentaire peut jouer un rôle dans le développement du carcinome à cellules rénales, mais pour l'instant aucun lien entre un aliment spécifique ou des éléments nutritifs et le risque de CCR n'a encore été établi (123).

Plusieurs études épidémiologiques analytiques ont montré une association positive avec la viande, le lait et la margarine, les huiles et le beurre. La plupart des études cas-témoins et des études de cohorte ont trouvé un effet protecteur des légumes et/ou des fruits, particulièrement forte pour les légumes verts foncés et les légumes crucifères (123).

V. Les facteurs iatrogènes :

V.1–L'hypertension artérielle et l'utilisation des médicaments antihypertenseurs :

L'hypertension ou son traitement ont été associée avec le risque de carcinome à cellules rénales dans plusieurs grandes études prospectives de cohortes (135). Deux études ont mesuré la pression sanguine et ont constaté une augmentation du risque de CCR avec une pression artérielle élevée avec une relation dose-réponse claire (135).

Des données prospectives limitées indiquent que la pression artérielle élevée, plutôt que l'utilisation de médicaments antihypertenseurs, augmente le risque CCR (135). Un meilleur contrôle de la pression artérielle peut réduire le risque de CCR, alors que l'utilisation de médicaments anti hypertenseurs, y compris les diurétiques, n'est probablement pas un facteur de risque causal (135).

V.2– La maladie rénale kystique acquise :

La maladie rénale kystique acquise développée chez les patients atteints de maladie rénale terminale (ESRD) et dans la plupart du temps chez les patients sous hémodialyse à long terme (136), se produit avec le développement progressif de kystes dans les reins peu ou non fonctionnels, et elle est étroitement associée au développement du CCR. Sa prévalence augmente avec les années de dialyse. En effet, quel que soit le type de dialyse, la proportion augmente à 90 % après 10 ans de dialyse (137).

L'incidence de CCR chez les patients atteint de maladie rénale au stade terminal a été rapportée pour être à 40–100 fois plus élevé que dans la population

générale (137). Un risque accru a également été observé dans les reins natifs après transplantation rénale (138).

La prolifération des cellules épithéliales des tubules proximaux a été identifiée comme étant le mécanisme pathogénique majeur de la formation de kystes, les hormones (par exemple, les œstrogènes) et facteurs de croissance et leurs récepteurs peuvent stimuler la prolifération cellulaire et favoriser la carcinogenèse. Ce mécanisme peut aussi expliquer, en partie, l'apparition de multiples adénomes et des carcinomes rénaux bilatéraux qui peuvent se développer chez les patients atteints de maladie rénale kystique acquise. Certains chercheurs ont rapporté que les kystes chez les patients atteints de maladie rénale kystique acquise sont réduits après la transplantation rénale, mais le risque de CCR après transplantation rénale peut ne pas diminuer (139).

V.3– Le Diabète :

Le diabète sucré de type 2 est connu étant associé à un risque accru de plusieurs cancers. Une étude épidémiologique récente réalisée en Italie n'a pas trouvé de relation significative entre diabète sucré et CCR (140).

V.4– Les infections urinaires :

Des études de cohorte concernant l'histoire de l'infection urinaire comme un facteur de risque de RCC sont extrêmement limitées. Chow et al. (141) ont étudié le risque de CCR dans une cohorte basée sur une population de 61144 patients hospitalisés pour lithiases urinaires en Suède de 1965 à 1983. Après 25ans de suivi, aucune augmentation du risque de CCR n'a été observée pour le sous-groupe de patients qui avait des antécédents d'infection urinaire. En revanche, une étude cas-témoins en population générale des États-Unis a signalé une association positive de

l'histoire d'infection urinaire avec le RCC (142). Compte tenu les incohérences des résultats des études, il reste controversé de savoir si une histoire d'infection urinaire est un facteur de risque de tumeur rénale.

V.5– Le cancer sur rein natif chez le transplanté :

Le risque de développer une tumeur maligne est 11 fois plus élevé que dans la population générale. Cependant, aucun élément favorisant n'a été retrouvé que ce soit la durée de prise en charge en dialyse, la date de transplantation rénale ou le type d'immunosuppression. Ce qui justifie la pratique d'un dépistage régulier soit par échographie ou un scanner, en particulier spiralé (143).

VI. Profession :

Le carcinome à cellules rénale n'est pas une maladie professionnelle typique, mais certaines expositions peuvent augmenter le risque de CCR. Le Trichloréthylène (TCE) est un solvant qui a été largement utilisé comme dégraissant de métal et additif chimique, il est classé comme un cancérigène probable pour l'homme par le Centre international de recherche sur le cancer (IARC). Les études épidémiologiques sur l'exposition au TCE comme un facteur de risque de CCR ont été contradictoires, mais dans l'ensemble ils suggèrent une faible association (143). Une récente étude cas-témoins en Europe de l'Est et en Europe centrale, considérés comme étant les zones avec le taux le plus élevé de cancer du rein dans le monde entier, a trouvé une augmentation du risque (x 1,6) pour les travailleurs exposés au TCE dans ces zones. Le risque est encore plus élevé (x 2,3) pour ceux qui ont une exposition supérieure à la moyenne (144).

Un autre solvant, le perchloroéthylène (PCE), ayant été utilisé dans l'industrie du nettoyage à sec, a également été classé comme probablement cancérigène pour

l'homme. L'étude de l'association entre exposition professionnelle au PCE et cancer du rein n'a pas trouvé de relation significative (145). En outre, une étude cohorte suédoise récente des teintureries et des travailleurs de blanchisserie n'a pas trouvé un risque accru de CCR (146).

Dans l'étude cas-témoins du CCR en Europe centrale et orientale, le risque d'exposition professionnelle aux métaux cancérigènes (arsenic, le cadmium, le chrome, le plomb et le nickel) a également été évalué. Une association statistiquement significative n'a été observée que pour le plomb (OR : 1,6), et doit être encore approfondie (147).

L'exposition à l'amiante ne semble pas être un facteur de risque (148), comme ça a été conclu dans une méta-analyse (149), même chose pour l'exposition professionnelle aux hydrocarbures aromatiques polycycliques (PAHs) ou matières plastiques (150) (151).

VII. Les Facteurs héréditaires :

Globalement, environ 2-3% des carcinomes à cellules rénales sont familiaux (152) (153). Le risque de CCR pour un parent de premier degré d'un patient avec le RCC est environ deux fois plus important, ce qui suggère une composante héréditaire. Une preuve supplémentaire que les facteurs génétiques peuvent influencer la sensibilité au CCR a été récemment fournie par une grande étude d'association pan-génomique menée par un consortium dirigé par l'Institut National des Cancers aux États-Unis (154).

Chacun des sous-types histologiques communs de Carcinome rénal, a un syndrome familial correspondant, et chaque sous-type correspond à une altération génétique distincte (131). Tous ces syndromes sont relativement rares. Les mutations du gène Von Hippel Lindau (VHL) sont les plus fréquentes, mais elles ne

sont trouvés qu'une fois sur 36000 naissances. Ces syndromes sont tous transmis de façon autosomique dominante. Le conseil génétique doit être envisagé et un dépistage approprié pour les autres manifestations des syndromes doit être effectué (155). La plupart de ces syndromes peuvent être gérés de façon conservatrice, au moins jusqu'à ce que la taille de la tumeur atteigne 3,0 cm, car le risque de métastases reste relativement faible jusqu'à ce que cette taille soit atteinte (156). Une exception est la léiomyomatose familiale, dans laquelle les tumeurs sont souvent très agressives ; une approche plus active est indiquée dans ce cas.

VII.1 – Le syndrome de Von Hippel Lindau (VHL) :

C'est une affection génétique qui se caractérise par une anomalie de formation des vaisseaux.

Les patients atteints de la maladie de VHL ont un risque élevé de développer de multiples kystes rénaux et un carcinome à cellules rénales, ce qui survient chez environ les deux tiers des patients (157) (158). C'est une maladie très rare, dont l'incidence est de 3 pour 100.000 et l'âge moyen de découverte est de 25 ans (157) [70]. Elle appartient au groupe des phacomatoses. Leur origine est en effet un dysfonctionnement du tissu ectodermique embryonnaire qui forme la peau, le système nerveux et l'œil. Ces trois éléments seront donc atteints à des degrés divers. Elle se caractérise par des tumeurs des vaisseaux, une atteinte des organes comme le foie, le pancréas et les surrénales. Elle est souvent associée à une tumeur cérébrale appelée l'hémangioblastome du tronc cérébral ou du cervelet. Les tumeurs dans ce syndrome ont tendance à être très vascularisées, ce qui contribue à leur morbidité potentielle. Le CCR est la cause la plus fréquente de décès dans ce syndrome (159).

Sur le plan génétique, c'est une maladie héréditaire autosomique dominant à forte pénétrance (95 % à 60 ans), par mutation du chromosome 3. Cette mutation du chromosome 3 qui aboutit à l'inactivation du gène VHL situé sur le locus p25 p26 (160). 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, des délétions étendues ou une hyper méthylation le plus souvent du promoteur ont également été observées. Plus de 150 mutations différentes ont été répertoriées sur l'ensemble des 3 exons (161) (162).

Une consultation d'oncogénétique et un typage génétique du ou des sujets atteints puis des membres de la famille permet la mise en évidence de mutations du gène [Niveau de preuve 1]. Il est recommandé de dépister les enfants à partir de 5 ans. Une imagerie abdominale annuelle est souhaitable car il existe un risque de 2,7 % de découverte par an de nouvelle lésion rénale (Niveau de preuve 4) (163). Une recherche de mutation constitutionnelle du gène VHL devrait être proposée :

- à tout patient porteur d'une tumeur évoquant une maladie VHL ; même en l'absence d'antécédent familiale de cancer du rein ;
- devant un carcinome rénal à cellules claires bilatéral ou multiple ; à début précoce avant 40 ans surtout si forme kystique (161) [Niveau de preuve 2].

VII.2– Le syndrome de Birt–Hogg Dubé :

Le syndrome de Birt–Hogg Dubé (BHD) est caractérisé par des lésions cutanées, des tumeurs rénales et des kystes pulmonaires qui peuvent conduire à un pneumothorax. Les tumeurs rénales vont des oncocytomes bénins aux carcinomes malins à cellules chromophobes, à cellules claires ou du sous-type papillaire (164). Des tumeurs hybrides peuvent parfois également se développer dans les reins. Le syndrome de BHD est transmis selon le mode autosomique dominant. Un gène potentiellement responsable a été localisé au niveau du chromosome 17p11.2.

Ce gène code pour la folliculine et, bien que sa fonction soit encore inconnue, on estime qu'elle joue un rôle dans le développement des tumeurs rénales et, éventuellement, dans le développement des autres lésions associées (165).

VII.3– La léiomyomatose familiale :

La léiomyomatose familiale est définie par la survenue de multiples léiomyomes cutanés chez plusieurs membres d'une famille.

Les léiomyomes sont des tumeurs bénignes des tissus mous qui se développent à partir du muscle lisse. Les tumeurs se multiplient au fil des décennies. Les viscères sont souvent atteints avec un développement de léiomyomes utérins et de carcinomes cellulaires rénaux (166). La léiomyomatose familiale est généralement transmise de manière autosomique dominante et le gène responsable est HLRCC, situé en 1q42.3–43. Il code pour la fumarate hydratase, enzyme mitochondriale (167).

VII.4 La sclérose tubéreuse de Bourneville :

La sclérose tubéreuse de Bourneville (STB) est une maladie génétique autosomique dominante. À l'âge adulte, 95% des malades sont porteurs de lésions très évocatrices : Angiofibromes faciaux, tumeurs de Koenen, plaques fibreuses du front et du cuir chevelu, angiomyolipomes rénaux, nodules sous-épendymaires ou corticaux multiples, hamartomes rétinien. Deux locus majeurs ont été identifiés, l'un en 9q34 (TSC1), l'autre en 16p13(TSC2) (168). Ce sont des gènes suppresseurs de tumeurs, le produit du gène TSC2 est la tubérine. Plus de la moitié des cas sont sporadiques (mutations spontanées). La pénétrance est de 95%, avec une expressivité très variable même à l'intérieur d'une même famille.

DIAGNOSTIC

I. CLINIQUE

I.1. CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE

Les circonstances de diagnostic du cancer du rein ont considérablement évoluées depuis ces dernières années. Actuellement, un cancer sur deux est découvert à l'occasion de signes urologiques, du fait d'une utilisation plus répandue de l'imagerie. De ce fait, le diagnostic du cancer du rein à un stade présymptomatique à augmenter de 70% (169) (170).

Les symptômes rencontrés dans le cancer du rein sont soit liés au développement local de la tumeur, soit à celui des métastases, soit enfin à la présence excessive et non régulée de substances dont le rein est physiologiquement producteur ou non, et alors responsable de syndromes paranéoplasiques. Beaucoup de masses rénales sont asymptomatiques et non palpables, elles ne le deviennent que dans les stades avancés de la maladie (171).

A. Découverte fortuite

Elle représente actuellement 40 à 70% des circonstances de découvertes des tumeurs rénales (169). L'amélioration et la diffusion des techniques d'imagerie en particulier l'échographie expliquent en partie l'augmentation des cancers du rein de découverte fortuite (170). Cette usage répandu permet la découverte de tumeurs à un stade précoce : tumeurs de petites tailles, et asymptomatiques. De plus la découverte fortuite explique l'augmentation de l'incidence du cancer du rein.

B. Manifestations urologiques

B.1. Hématurie :

Il s'agit du symptôme urologique révélateur le plus fréquent. IL est présent dans 40 % des cas (172). Elle est classiquement macroscopique totale, spontanée, indolore, capricieuse, et isolée dans 20% des cas.

L'Hématurie est le symptôme le plus classique chez un homme de plus de 50 ans.

B.2. Douleur lombaire :

Elle représente dans 10 à 30% des symptômes urologiques révélateurs. Ce sont des lombalgies sourdes et permanentes liées à une hémorragie intra-tumorale, à une distension de la capsule par la tumeur, à des compressions de voisinage ou à des envahissements nerveux. Parfois la douleur prend l'allure de colique néphrétique secondaire à l'obstruction de la voie excrétrice par un caillot (172). La douleur est un facteur de mauvais pronostic.

B.3. Masse Lombaire :

Il s'agit d'un mode de découverte de plus en plus rare : 2 à 5 % (173)(22rabat). Une masse palpable au niveau de la fosse lombaire donne un contact lombaire à la palpation bimanuelle .

Une Masse lombaire apparaît tardivement, observée dans 24%. La triade classique de douleurs lombaires, hématurie, et de masse abdominale palpable est maintenant rare (6-10%) (174) (175) (Niveau de preuve 3).

B.4. Hématome spontané périrénal :

C'est un signe clinique classiquement évocateur du cancer du rein mais rare. Le carcinome à cellule rénales est une des principales causes des hématomes spontanés périrénaux (173).

B.5.Varicocèle :

Il s'agit d'une circonstance de découverte exceptionnelle (2% des cas) (173) (22).La varicocèle peut être droite ou gauche .Elle est liée à un défaut de vidange de la veine spermatique dans la veine cave inférieure ou dans la veine rénale gauche.

C. SIGNES GÉNÉRAUX

Associant à des degrés divers asthénie, amaigrissement, anorexie ou fébricule. Ils constituent le mode de découverte de moins en moins révélateur ; seul 10% des cas (173).Ce mode de découverte témoigne d'une tumeur évoluée, et constitue ainsi un facteur pronostique péjoratif classique.

D. SIGNES PARANEOPLASIQUE

Présents dans 30% des cancers du rein symptomatiques, il existe une ou plusieurs manifestations de ce type, qui régressent à l'ablation de la tumeur et réapparaissent en cas de récurrence. Ces syndromes sont la conséquence, soit d'une production d'hormones spécifiques par la tumeur, soit de la réponse immunitaire à la tumeur. Ces hormones peuvent être produites par le rein sain et en quantité anormale (prostaglandines, 1-25 dihydrocholécalférol, rénine, érythropoïétine) ou élaborées spécifiquement par la tumeur (parathyroid hormone-related protein : PTHrP, glucagon, human chorionic gonadotrophin : HCG, insuline). Une augmentation du taux de l'interleukine 6 pourrait être à l'origine d'un nombre de ces syndromes paranéoplasiques.

D.1. Hypercalcémie (176)

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

D.2.L'Hypertension artérielle

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

D.3.Polyglobulie

La polyglobulie est liée à une hypersécrétion d'érythropoïétine soit par la tumeur soit par le parenchyme rénal sain en réponse à l'hypoxie causée par la tumeur. L'existence d'une polyglobulie isolée sans hypoxie, sans leucocytose, sans splénomégalie doit faire évoquer en priorité le diagnostic de tumeur rénale, que l'on retrouve dans 3 à 10 % des cas.

D.4.Fièvre au long cours (176)

Il s'agit d'une manifestation non spécifique ; isolée dans 2% des cas et associée à d'autres symptômes dans 7 à 20% des cas. Les mécanismes incriminés sont nombreux ; il s'agit notamment de la synthèse de toxines, de la sécrétion de substances pyrogènes par la tumeur ou encore liés à la nécrose tumorale.

D.5Le syndrome de Stauffer

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

Sa présence signe un pronostic très défavorable.

D'autres manifestations paranéoplasiques ont été décrites, comme une anémie (sécrétion par la tumeur, soit d'une substance toxique entraînant une sidération médullaire, soit d'anticorps antiérythrocytaires), un syndrome inflammatoire, un

syndrome de cushing (sécrétion d'adrenocorticotrophie hormone : ACTH like), une galactorrhée (hyperprolactinémie), une amylose et une neuromyopathie.

Syndromes paranéoplasique et cancer du rein (177)

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

E. Métastases

Les métastases représentent 3 % des circonstances de découverte (178). Elles sont asynchrones dans 20% des cas et métachrones dans 30 à 40 % des cas. Il existe des sites de prédilections de métastases du rein, cependant le cancer du rein peut métastaser à l'ensemble de l'organisme.

Tableau 3: circonstances de diagnostic du cancer du rein (173) (178)

Circonstance de découverte	Pourcentage
Découverte fortuite	50 à 70
Hématurie	40
Douleur Lombaire	10 à 30
Masse Lombaire	2 à 5
Varicocèle	2
Signes généraux	10
Syndromes paraneoplasique	5
Métastases	3

I.2. EXAMEN CLINIQUE

A. L'interrogatoire :

L'interrogatoire s'attachera à rechercher :

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

B. Examen physique

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

Il recherchera par ailleurs :

- Un contact lombaire difficilement appréciable chez les sujets obèses.
- Une varicocèle gauche.
- Des signes de compression veineuse : œdèmes des membres inférieurs, une circulation veineuse collatérale
- Des signes de métastases : des adénopathies, une hépatomégalie métastatique, des douleurs osseuses.
- Des signes en rapport avec le syndrome paranéoplasique : une hépatomégalie de Stauffer ...

II. EXAMEN COMPLEMENTAIRES

II.1. Examen Biologique

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

A. Vitesse de sédimentation (VS)

Il existe une accélération de la VS dans 40 à 50% des cas (179). La VS se normalise après néphrectomie radicale.

B. Numération formule sanguine (NFS)

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

- Anémie

L'anémie est l'anomalie hématologique la plus fréquemment associée au carcinome à cellules rénales, en effet elle est retrouvée chez 21 à 36 % des patients (173).

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

- Polyglobulie

Cette association est rare, elle existe dans 3 à 10% des cas (180).

Elle serait en rapport avec une sécrétion importante d'érythropoïétine par la cellule tumorale ou par la cellule rénale normale en réponse à l'hypoxie. Elle est isolée sans splénomégalie et disparaît après néphrectomie.

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

C. Bilan Calcique

L'hypercalcémie est présente dans 3 à 15 % des cas patients (173). Elle est due à la production par la tumeur, de parathormone -like ou de prostaglandine (181). Il s'agit d'un facteur pronostic significatif du cancer du rein métastatique

D. Bilan Hépatique

- **Phosphatases alcalines** : Les phosphatases alcalines sont parfois élevées (>100 UI/l) sans autre anomalie biologique hépatique (180). Cette élévation existe dans 30% des formes métastatiques et est considérée comme un facteur pronostic significatif.
- **Gamma-glutamyl transpeptidase (gamma-GT)**: Une élévation des gamma-GT existe dans 70% des formes métastatiques. Il s'agit d'un paramètre intéressant à doser dans la mesure où toute augmentation doit faire suspecter une métastase hépatique.

E. Autres paramètres biologiques

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

II.2 EXAMEN RADIOLOGIQUES :

L'utilisation accrue des techniques d'imagerie abdominale pour une variété d'indications a contribué à une détection plus fréquente chez les personnes asymptomatiques (182).

La caractérisation précise de ces lésions est importante pour la gestion clinique, la planification de l'intervention, et pour éviter des procédures inutiles (183).

Le CCR solide est la tumeur primitive la plus fréquente. Son aspect en imagerie peut varier considérablement d'une tumeur à l'autre, notamment en fonction de la taille et de l'architecture macrohistologique de la tumeur, de sa vascularisation et de la présence de remaniements nécrotico-hémorragiques.

Aussi, peut-on distinguer en imagerie une forme typique de CCR et de nombreuses formes atypiques (petit CCR, CCR hypovasculaire, CCR homogène, CCR hémorragique. . .), posant des problèmes de diagnostic différentiel, notamment avec certaines tumeurs bénignes (adénome oncocytaire, angiomyolipome pauvre en graisse.) ou secondaires (métastases, lymphome). C'est dans ces formes atypiques que la biopsie peut jouer un rôle dans la caractérisation d'une tumeur rénale et en modifier la prise en charge, voire parfois éviter une chirurgie inutile.

La modalité de référence pour la caractérisation d'une masse rénale solide est la TDM. L'IRM et l'échographie peuvent apporter des informations diagnostiques utiles en complément de la TDM, notamment dans la détermination du caractère solide d'une masse rénale.

La première étape du diagnostic d'une masse rénale supra-centimétrique (≥ 1 cm) consiste à séparer les masses solides des masses kystiques dont le diagnostic étiologique repose sur la classification de M. Bosniak. Cette étape repose essentiellement sur des critères de rehaussement après injection de contraste. Les masses rénales infra-centimétriques restent le plus souvent indéterminées sur les seules données de l'imagerie. Dès lors qu'une masse rénale est clairement cataloguée dans le groupe des masses solides, celle-ci peut être classée dans différentes catégories de masses typiquement bénignes ou malignes ou encore indéterminées (184).

A. ECHOGRAPHIE AVEC OU SANS PRODUIT DE CONTRASTE ULTRASONORE :

L'échographie est une technique inoffensive et couramment disponible, qui a facilité le diagnostic des tumeurs rénales et qui a permis d'augmenter le nombre de diagnostics fortuits de cancer du rein et cela pour des lésions de plus en plus petites (185).

Même si l'URO-TDM est en fait considéré comme le gold standard dans la détection et la caractérisation des masses rénales, l'échographie a encore un rôle fondamental dans le diagnostic précoce de l'adénocarcinome rénal. Environ 83% des tumeurs asymptomatiques sont découverts fortuitement par échographie. Elle est également proposée en peropératoire en cas de chirurgie rénale conservatrice ou pour identifier des petits nodules intra-parenchymateux qui ne sont pas visibles par d'autres méthodes d'imagerie. (186).

L'échographie des tumeurs du rein doit comprendre un examen précis en mode B et en mode doppler couleur. Le recours à l'injection de produit de contraste (Sonovue®) dépendra des objectifs de l'examen et du résultat, du mode, de la disponibilité d'un équipement spécifique et d'un opérateur expérimenté (187).

1. L'échelle de gris échographique :

L'échostructure ou l'échogénicité du carcinome rénal est corrélée à la taille, la vascularisation, la modalité de croissance (radiale ou infiltrant), et à la présence des zones kystiques ou nécrotiques. Le modèle échographique est finalement relié à l'échogénicité du parenchyme autour de la lésion qui peut être augmenté ou parfois réduit (188).

La tumeur peut apparaître hyperéchogène, isoéchogène, hypoéchogène ou d'échostructure mixte [Fig. 31].

Les Calcifications intra-tumorales ou marginales sont observées chez environ 5–10% des CCR et elles apparaissent comme des taches ou des zones focales d'hyperéchogénicité associées à un cône d'ombre postérieur.

Les tumeurs iso-échogènes pures sont extrêmement rares et elles ne sont détectées que parce qu'elles produisent un renflement du profil rénale ou parce qu'elles se développent dans le sinus rénal. Lorsque la tumeur est de grand volume elle apparaît généralement comme une masse hétérogène avec un complexe d'échostructure mixte associé à une déformation et une dislocation du rein.

La sensibilité de l'échographie est fondamentalement liée à la taille tumorale. Les études comparatives entre l'échographie et la TDM ont montré une grande différence pour les lésions inférieures à 1,5–2cm où la TDM s'avère plus sensible. Le carcinome rénal peut montrer des marges bien définies et parfois un halo hypoéchogène qui sépare la masse du parenchyme adjacent. Ce modèle est couramment observé dans les lésions à croissance lente et à caractère expansif et une tendance moindre à s'infiltrer dans le tissu rénal normal autour de la masse.

A l'échographie le diagnostic différentiel du carcinome rénal doit être fait avec certaines tumeurs bénignes et pseudotumeurs ou des variantes normales de l'anatomie rénale.

La tumeur bénigne la plus commune est angiomyolipome [AML] qui apparaît typiquement comme une masse hyperéchogène, bien distincte du parenchyme normal adjacent (189).

Toute masse rénale hyperéchogène est très suspecte d'être un AML, mais les données de la littérature ont montré que l'hyperéchogénicité peut être observée dans 30% des carcinomes, en particulier dans les petites lésions. Pour cette raison, le diagnostic échographique de l'AML doit être confirmé par TDM ou IRM (190).

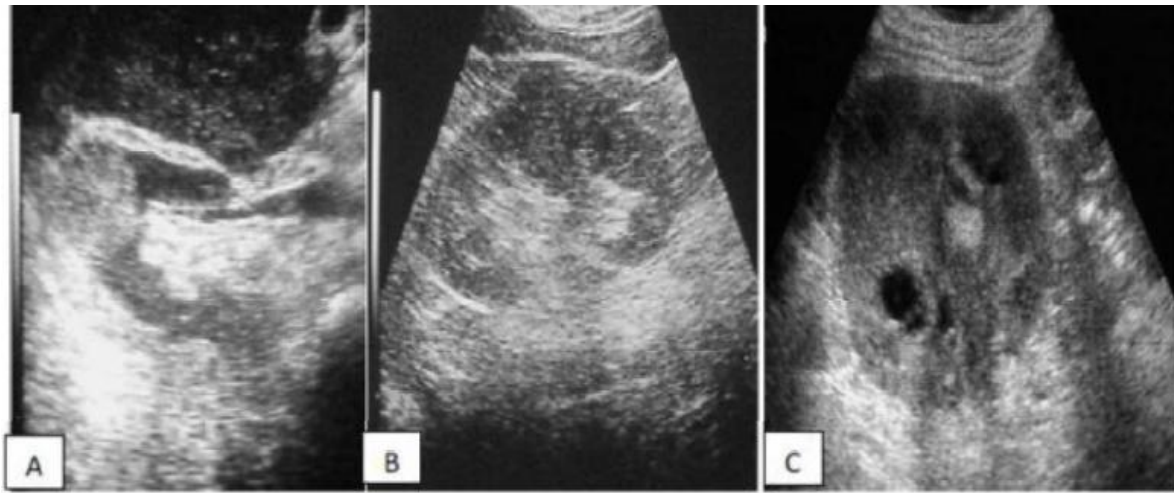


Figure 31: aspect échographique d'une CCR (A. Hyperéchogène; B.Hypoéchogène; C. Isoéchogène) (183)

2. Le Doppler couleur et le Power-doppler :

Le rôle du doppler couleur et du Power-Doppler dans la détection des carcinomes rénaux est encore en discussion et le gain diagnostique obtenu avec ces deux modalités reste limité.

Le Power-doppler, qui est capable d'identifier un faible débit, peut être utilisé pour étudier la présence et la distribution des vaisseaux à l'intérieur d'une masse solide ou de différencier des lésions pseudotumorales situées au niveau du cortex rénal.

Avec une technologie récente, il est possible d'identifier 5 modes en Power-Doppler de carcinomes rénaux qui sont corrélées au grade et au type de vascularisation.

Les critères de classification rapportés par Jinzaki et al. (191) sont généralement utilisés pour définir les aspects qui peuvent être détectés au Doppler :

Modèle 0 : pas de vascularisation

Modèle 1 : taches intra-tumorales petites et éparses

Modèle 2 : modèle de pénétration avec les vaisseaux pénétrant dans la masse

Modèle 3 : vaisseaux évidents nombreux et périphériques (modèle périphérique)

Modèle 4 : modèle périphérique mixte et pénétrant. Le Modèle 4 avec activité vasculaire centrale et périphérique est le plus fréquent dans le CCR, mais il n'est pas spécifique, car il peut être également présent dans les angiomyolipomes et les oncocytomes.

Les masses avec tâches éparses ou seulement une vascularisation périphérique sont le plus souvent bénignes. Ces critères s'avèrent insuffisants pour différencier une tumeur bénigne d'une tumeur maligne dans la pratique clinique, mais ils peuvent suggérer une nature possible de la lésion qui nécessite une confirmation histologique (192).

Toujours grâce au doppler, l'échographie permet de vérifier la perméabilité de la veine rénale, de la veine cave inférieure, et participe au bilan d'extension locorégionale et à distance au niveau du foie (185).

Grâce à l'injection de produit de contraste ultrasonore, l'échodoppler couleur arrive à concurrencer le scanner le scanner surtout dans l'étude des kystes atypiques en permettant de percevoir un rehaussement vasculaire pathologique au niveau des nodules ou des cloisonnements (193).

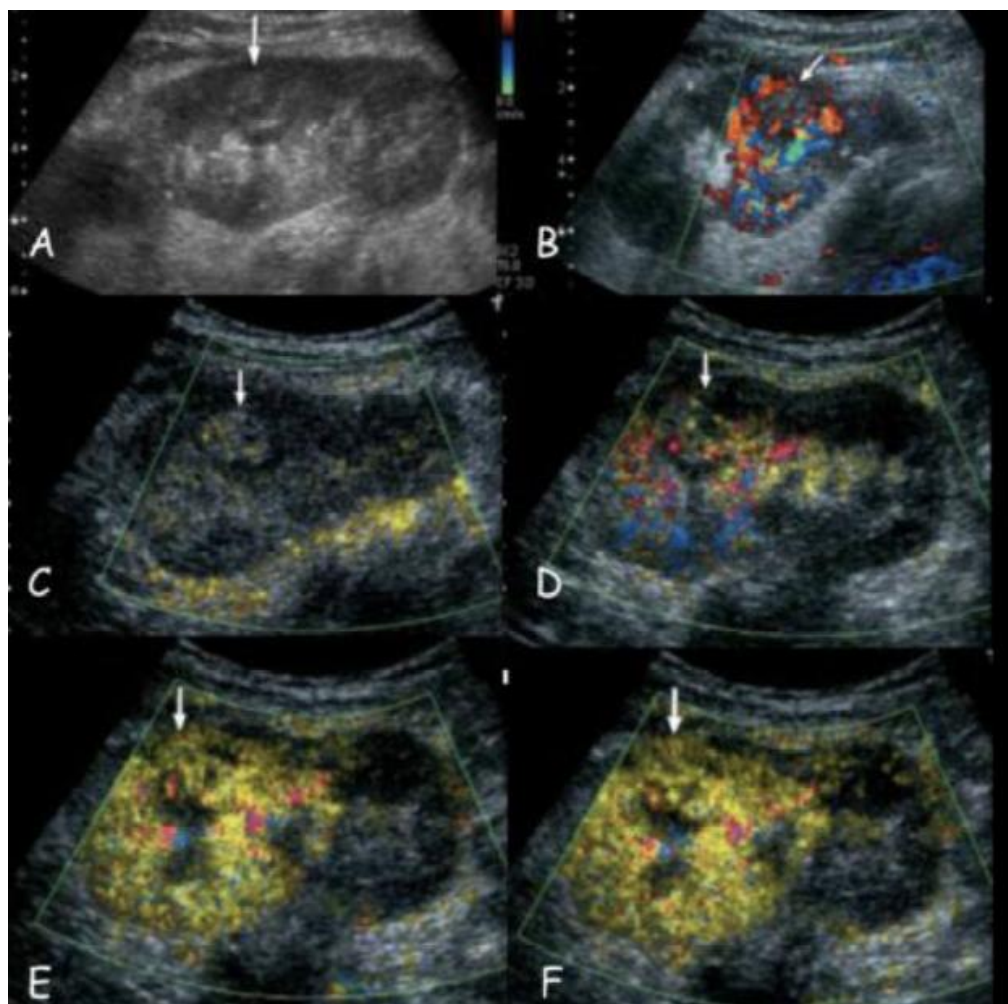


Figure 32:Aspect échographique d'un adénocarcinome A : Petite masse discrètement échogène du tiers moyen du rein. B : En Doppler couleur, la masse apparaît comme un petit defect de perfusion. CD :Mode reconnaissance vasculaire avant injection. EF : Après injection

B. LA TOMODENSITOMETRIE :

En exploration des masses rénales, le scanner est devenu le gold standard, tout du moins s'il est réalisé dans des conditions techniques appropriées (194).

Les progrès techniques, obtenus avec l'utilisation du Scanner multi-barettes et avec un logiciel de reconstruction, permettent une réduction significative du temps de balayage associée à une résolution spatiale plus grande (195).

Les protocoles d'imagerie par TDM rénale sont les suivants : Une acquisition avec et sans injection de produits de contraste iodés (C- et C+), une phase artérielle, une phase corticomédullaire, une phase néphrographique et une phase retardée (excrétrice ou urographique) (196). Pour des performances optimales l'évaluation d'une masse rénale avec la TDM multibarette avec une imagerie multiphase, paraît être indispensable vu le changement morphologique et fonctionnel du CCR avec les différentes phases de balayage (197).

Le scanner C- est nécessaire pour obtenir une ligne de base pour les mesures d'amélioration après l'administration de l'agent de contraste ainsi que pour détecter des petites calcifications intra-tumorales ou marginales. La tumeur n'est pas clairement visible en général, car sa densité est semblable à celle du parenchyme normal. Il peut produire un profil bombé avec une valeur d'atténuation de 20 UH ou apparaît hypodense ou hétérogène en raison des zones nécrotiques intra-tumorales. Les phénomènes hémorragiques intra-lésionnels sont associés à une légère augmentation de la densité sur la TDM.

La phase artériographique sert à évaluer l'anatomie artérielle et elle se produit 15 à 25s après l'injection de produit de contraste. Elle est caractérisée par une visualisation claire des petits et des grands vaisseaux similaires à ceux obtenus par l'artériographie. Il est particulièrement utile dans le cas où une chirurgie

conservatrice est envisagée, car elle montre clairement la distribution anatomique des artères rénales et leur relation avec le néoplasme.

Dans la phase cortico-médullaire, le produit de contraste est dans les capillaires glomérulaires et péri-tubulaires, mais il n'est pas arrivé dans la lumière du tube distal et l'interstitium. Ainsi la corticale apparaît hyperdense tandis que la médulla reste hypodense (198). Les CCR sont généralement hypodenses par rapport au cortex et ne peuvent pas être reconnus quand ils sont de petite taille. Une opacification maximale des veines rénales permet le diagnostic de prolongement veineux de la tumeur.

La phase néphrographique (80 à 180 s après injection du produit de contraste) est la plus importante pour la détection et la caractérisation des tumeurs rénales. Le produit de contraste est dans les tubules rénaux et dans l'espace interstitiel avec opacification homogène du parenchyme rénal. Dans cette phase, les tumeurs rénales montrent une amélioration du contraste relativement moindre par rapport au tissu normal adjacent (199).

La phase urographique permet d'obtenir ce qu'on appelle l'Uro-TDM avec opacification du système collecteur. Dans cette phase, tandis que l'intensité de néphrogramme baisse, l'excrétion de produit de contraste permet l'opacification des calices et du bassinet. Il est possible de définir la distance de la tumeur par rapport aux calices et au bassinet ou leurs prolongements. Ces données sont en fait très importantes quand une chirurgie conservatrice est prévue.

L'évaluation de l'extension locorégionale, veineuse, ganglionnaire et métastatique de la tumeur est basée sur la TDM:

L'extension transcapsulaire est très à affirmer sauf en cas d'infiltration péri-rénale, nodulaire qui doit atteindre un centimètre au moins pour être significative.

L'extension à la veine rénale et/ou à la veine cave inférieure recherchée à la phase cortico-médullaire doit être analysée également à la phase tubulaire offrant une opacification plus complète et homogène du système veineux cave inférieure ; en cas de doute, un complément par échographie ou IRM peut être nécessaire.

Le niveau d'extension du bourgeon endo-veineux doit toujours être précis, et la distance entre l'extrémité du bourgeon et l'orifice auriculaire (ou l'abouchement des veines sus-hépatiques) doit être mesurée ; en vue de la planification chirurgicale, il est recommandé de vérifier en pré-opératoire si ce niveau supérieur s'est modifié depuis la réalisation du scanner par une échographie de la veine cave.

L'extension ganglionnaire est suspectée quand le petit axe des ganglions rétro-péritonéaux est supra-centimétrique.

Une localisation tumorale au rein controlatéral doit toujours être recherchée, de même que des localisations secondaires aux glandes surrénales, au foie et au pancréas.

La recherche de métastases pulmonaires doit être systématique en cas d'extension tumorale locorégionale. Il n'existe pas de consensus dans le cas d'une pathologie intra-rénale stricte.

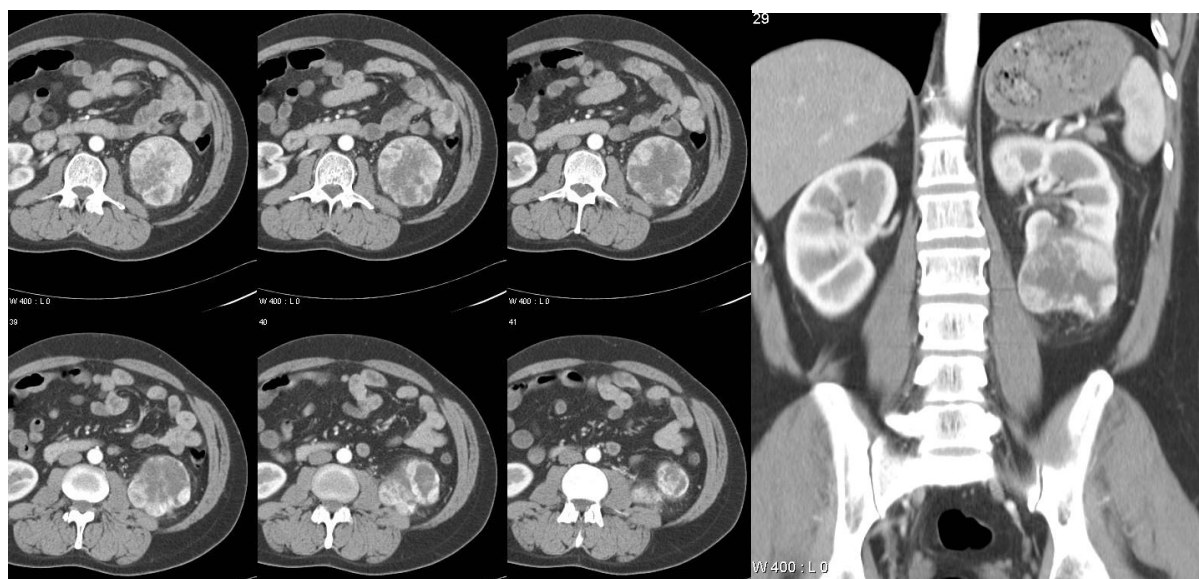
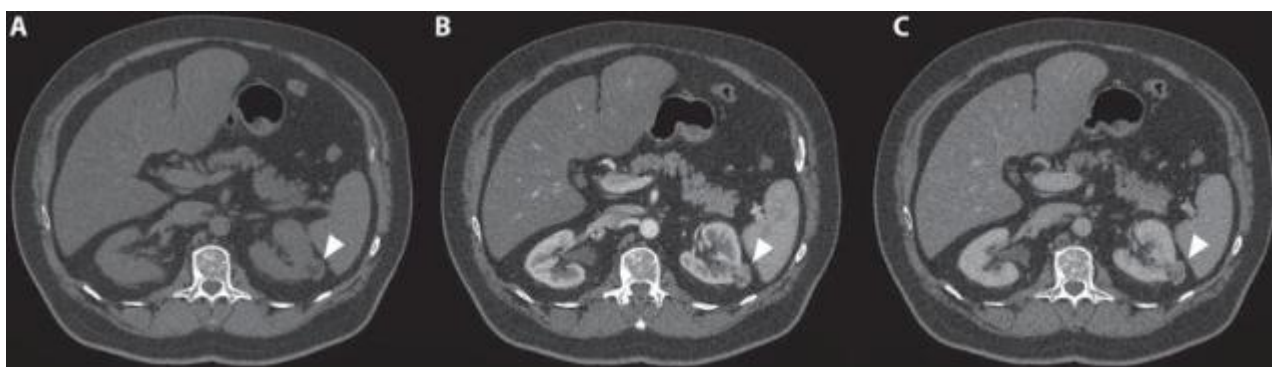


Figure 33: A : coupe axiale dans la phase artérielle montrant un carcinome rénal à cellule claire de rein gauche.

B : coupe coronale montrant un carcinome rénal à cellule claire de rein gauche.



*Figure 34: 3 phase TDM montrant une tumeur de 28 mm*24mm de rein gauche (flèche blanc)*

A : dans la phase corticomedullaire

B : effacement modéré dans la phase néphrogénique

C : TDM conformant avec angiomyolipome mais carcinome a cellule claire peut pas être exclu.

C. L'IMAGERIE PAR RESONANCE MAGNETIQUE :

Pendant longtemps, l'IRM a été proposée pour l'évaluation des masses rénales dans le cas où l'échographie et la TDM n'ont pas été concluantes. Elle est généralement utilisée comme méthode de diagnostic alternative à la TDM chez les patients présentant une altération de la fonction rénale, allergique aux produits de contraste iodé ou lorsque l'exposition aux rayonnements ionisants n'est pas souhaitée.

Elle sera principalement intéressante (200):

- Dans le cadre de masses rénales d'allure kystique , Bosniak 4 mais surtout 3 où le diagnostic est plus souvent hésitant du fait de la suspicion d'un kyste dégénéré, par exemple au sein d'une maladie polykystique rénale.
- Dans le suivi des traitements mini-invasifs des cancers du rein : tumorectomie, radiofréquence, cryo-ablation. Les capacités de l'IRM de restituer l'anatomie de façon multiplanaire peut être une aide précieuse pour visualiser l'extension d'une lésion des organes de voisinage (face inférieure du foie, de la rate, queue du pancréas) et pour observer une éventuelle extension tumorale dans la veine rénale et/ou la veine cave inférieure.
- L'étude de la vascularisation est également facilitée par l'angio-IRM qu'elle soit réalisée avec Gadolinium ou sans Gadolinium, en cas de contre-indication au scanner.

Le CCR ou toute suspicion de lésion rénale solide étudiée avec l'IRM nécessite quelques balayages pondérés en T1, T2 et une séquence en T1 après injection de préférence réalisée comme un ensemble de balayage dynamique.

Les carcinomes sont iso-intenses en séquence T1 dans 60% des cas et en hyposignal dans les autres cas. En présence d'une composante hémorragique intratumorale ils peuvent apparaître en hypersignal. En pondération T2 les tumeurs

rénales sont en isosignal ou hyperintense, rarement en hyposignal. Le contraste est très utile parce qu'avec la dynamique de balayage, il est possible de détecter la vascularisation de la masse dans les différentes phases de la perfusion rénale. En général, elles apparaissent en hypersignal à la phase précoce avec diminution en fin de la phase néphrographique. Les zones nécrotiques sont bien représentées en raison du manque de rehaussement (201).

La pseudo-capsule est généralement facile à identifier avec des séquences T1 et T2 comme un bord marginal hypointense qui ne se rehausse pas après administration de contraste (202).

L'imagerie par résonance magnétique de diffusion et de perfusion semble très prometteuse dans la définition de la structure moléculaire des cellules avec la possibilité de distinguer les différents types histologiques sur la base de la vitesse des molécules de l'eau (203). Le mouvement de ces molécules peut être calculé sur la base d'un coefficient apparent de diffusion qui varie dans différents tissue (204).

D. PLACE DE LA MEDECINE NUCLEAIRE DANS LE DIAGNOSTIQUE DU CANCER DU REIN :

L'arrivée de la tomographie par émission de positons (TEP) a permis d'enrichir le bilan d'extension de nombreuses tumeurs cancéreuses

.La tomographie par émission de positons au 18 Fluoro-déoxyglucose (18 FDG) réalise une imagerie métabolique permettant de mieux évaluer le bilan d'extension tumorale locorégional et métastatique des cancers. De nombreux types de tumeurs métastatiques sont visibles comme une hyperfixation de traceur.

En uro-oncologie, l'évaluation scintigraphique est gênée par l'excrétion urinaire du traceur. Le traceur utilisé est le 18 fluorodésoxyglucose (FDG) qui est un marqueur d'hypermétabolisme tissulaire.

Le fluor 18 est l'isotope utilisé. Sa demi-vie suffisante lui permet une utilisation courante dans un centre à proximité d'un cyclotron. D'autres traceurs sont en cours d'évaluation notamment le 124I-cG250 et le 18F-FLT [16].

Un rapport des SOR (Standard Options & Recommandations) a publié des recommandations d'utilisation de la TEP (205).

La sensibilité et la spécificité de la TEP-FDG pour la caractérisation des tumeurs rénales sont d'environ 60 % et de 100 % contre respectivement 90 % et 100 % pour la TDM.

Pour l'évaluation des tumeurs du rein d'origine métastatique, la sensibilité et la spécificité de la TEP-FDG dans cette indication sont respectivement de 83% et de 100%. L'intensité de fixation ne permettrait pas de différencier les cancers primitifs du rein des lésions rénales métastatiques (205) (206) [Niveau de preuve 3]. Les valeurs prédictives négative et positive de la TEP-FDG sont d'environ 50 % et 100 % si l'on ne considère que les tumeurs primitives rénales (206) (Niveau de preuve 3).

Il n'existe aucune recommandation à la pratique d'une TEP-FDG dans le cadre du bilan d'extension d'un cancer du rein (recommandation de catégorie C).

E. Artériographie

Les indications sont principalement représentées par :

- L'embolisation artérielle pré-opératoire ou à visée palliative,
- La réalisation de la cartographie artérielle en cas de projet d'une chirurgie conservatrice ou de variation anatomique (173).

F. RECOMMANDATIONS (187):

Résumé des recommandations pour la radiologie des tumeurs du rein [110].	Grade
L'échographie des tumeurs du rein doit comprendre un examen précis en mode B et en mode doppler couleur.	B
L'injection de produit de contraste (Sonovue®) est en cours d'évaluation	D
La TDM est l'examen de référence en l'absence de contre-indications aux produits de contraste iodés. L'examen doit obligatoirement comprendre au minimum 3 phases.	B
L'extension locorégionale, veineuse, ganglionnaire et métastatique de la tumeur est basée sur la TDM rénale, abdominale et thoracique.	B
Les masses à composante kystiques doivent être analysées selon la classification de Bonsniak	B
L'IRM est particulièrement intéressante en cas d'insuffisance rénale, dans l'exploration des tumeurs kystiques et des tumeurs mal caractérisées par les autres examen d'imagerie	B

III. PLACE DE LA BIOPSIE (213)

A.Indications:

La biopsie percutanée des tumeurs rénales présente des indications “de nécessité ” établies et d'occurrence rare, et des indications émergentes “de principe”.

A.I. Les indications de nécessité de la biopsie percutanée des tumeurs rénales sont :

- Les masses rénales découvertes dans un contexte de cancer extra-rénal connu. Les métastases rénales de cancers pulmonaires ou de lymphomes sont notamment fréquentes.
- Les suspicions de cancer rénal non extirpable. Dans un contexte de masse ayant une extension extra-rénale (localement avancée et/ou multi métastatique) la biopsie permet d'obtenir le diagnostic de CCR et ainsi de proposer un traitement (immunothérapie, thérapeutiques ciblées) "au patient. La biopsie de la tumeur rénale est particulièrement indiquée lorsqu'elle présente un risque de complication moindre que la biopsie d'une lésion secondaire.
- Les masses rénales chez les patients à haut risque. C'est-à-dire dans un contexte de forte comorbidité. Les informations apportées par la biopsie permettent d'établir le rapport bénéfice/risque d'une intervention chirurgicale chez ces patients.

A.II. D'autres indications des biopsies percutanées de principe sont actuellement débattues:

- La biopsie des masses rénales solides de moins de 4 cm permet donc de diagnostiquer les tumeurs bénignes sans avoir à réaliser une exérèse chirurgicale.
- Les masses considérées pour un traitement mini-invasif. La réalisation d'un traitement ablatif nécessite la confirmation préalable du diagnostic histologique de CCR par une biopsie tumorale.
- Les masses rénales sur rein unique. L'intérêt de la biopsie percutanée est, dans ces cas, de permettre le diagnostic d'une tumeur bénigne. Ce diagnostic autorise la surveillance de la masse.
- Les masses rénales bilatérales. Dans 3% des diagnostics de tumeurs rénales, l'atteinte est bilatérale et synchrone. En dehors de contexte héréditaire prédisposant, les tumeurs fréquemment bilatérales sont les carcinomes tubulopapillaires, les oncocytomes et les lésions secondaires d'autres cancers. La détermination de l'histologie respective de chaque masse rénale peut donc permettre d'adapter le traitement.

B. Méthodologie:

Il est préférable que la tension artérielle soit contrôlée, que les urines soient stériles et que le bilan de coagulation soit normal.

Les contre-indications spécifiques au caractère tumoral de la zone prélevée sont :

- les cas où l'imagerie fait fortement suspecter le diagnostic angiomyolipome en raison du risque hémorragique lié à leur ponction.

- les cas où l'imagerie fait fortement suspecter le diagnostic de carcinome urothélial en raison du risque de dissémination tumorale de ces tumeurs.
- les tumeurs kystiques classées Bosniak I ou II par l'examen tomodensitométrique en raison du caractère bénin de ces lésions.

La technique la plus couramment pratiquée utilise un pistolet à biopsie semi-automatique avec aiguille coaxiale de 18 Gauge sous repérage tomodensitométrique.

Le malade est placé en décubitus ventral sur un billot fixant le rein en faisant saillir la région lombaire. Sous contrôle TDM. La masse à prélever est repérée puis une anesthésie à la xylocaïne appliquée sur le trajet de l'aiguille de ponction. Le prélèvement est fait dans la partie périphérique de la tumeur, en évitant les zones de nécrose. La pointe de l'aiguille de ponction est placée sous contrôle tomodensitométrique à 0.1 cm en dehors de la tumeur : le prélèvement comporte ainsi de la capsule rénale et cette distance minimise le contact entre la gaine externe de l'aiguille et la tumeur. Le déclenchement du pistolet se fait au mieux sous contrôle fluorotomodensitométrique. Cela permet de s'assurer que l'aiguille ne repousse pas la tumeur au lieu de la pénétrer. Immédiatement après la ponction, un contrôle TDM vérifie l'absence de complication immédiate (hématome).

Au minimum deux prélèvements de 1.7 x 0.1 cm de bonne qualité macroscopique sont ainsi réalisés. Les fragments biopsiques sont fixés directement dans un fixateur formolé. La réalisation d'un fragment pour la congélation doit être faite devant une suspicion de lymphome ou dans le cadre des tumeurs pédiatriques. La réalisation de coupes sériées est systématique.

C. Résultats:

L'ensemble des données de la littérature recense ainsi plus de 1000 patients, 80% des biopsies ont été contributives, 15% n'ont pas permis de définir l'histologie tumorale (matériel tissulaire non tumoral) et 5% ont été des échecs (absence de matériel tissulaire propre à une analyse histologique). Dans les cas où la biopsie n'a pas été contributive, une seconde biopsie a permis d'obtenir un diagnostic dans 90% des cas.

D. Contre-indications (214)

- Suspicion de carcinome urothélial ou d'angiomyolipome.
- Tumeurs kystiques (Bosniak 1-2-3 ou 4).

IV. BILAN D'EXTENSION

A. Bilan d'extension locorégional

La TDM est l'examen de référence pour le bilan d'extension locorégionale. Sa sensibilité a été évaluée entre 60 et 92 % et sa spécificité entre 91 et 100% (207).

Elle permet d'étudier avec précision :

- La taille de la tumeur,
- Ses limites,
- La loge rénale et ses fascias,
- L'envahissement veineux (veine rénale, VCI),
- L'atteinte ganglionnaire,
- Les organes de voisinages
- Le rein controlatéral.

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

1-L'extension locale

La TDM et l'IRM détiennent toutes les deux les mêmes performances dans l'analyse de l'extension locorégionale (208).

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

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

2-L'extension lymphatique

L'extension lymphatique est étudiée par la TDM et l'IRM avec une sensibilité similaire voisine de 90% (173). Il est important de garder à l'esprit qu'il n'existe aucun critère structural spécifique d'un envahissement ganglionnaire.

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

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

3- Extension veineuse

L'extension veineuse peut être visualisée directement sous la forme d'un bourgeon tumoral intraluminal entraînant une modification de la forme de la veine rénale ou de la veine cave inférieure (210).

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

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

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

L'échodoppler permet une bonne visualisation du thrombus dans la veine rénale et la VCI (211). La sensibilité de la TDM dans l'appréciation de l'atteinte veineuse est de 86% (78% pour la veine rénale, 95% pour la veine cave inférieure). La sensibilité de l'IRM dans l'évaluation de la veine rénale est quasi similaire (88%) à celle de la TDM (172).

En revanche l'IRM permet une meilleure visualisation du niveau du thrombus cave avec une fiabilité de 100% (211), elle sera indiquée lorsque la TDM et l'échodoppler seront jugés insuffisants. S'il existe une suspicion de thrombus atrial, une échographie Trans-œsophagienne sera nécessaire (212).

4- Extension surrénalienne

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

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

5- Organes de voisinage

L'atteinte des organes de voisinage par contigüité est parfois difficilement appréciable par la TDM.

Cependant grâce aux coupes multiplanaires, l'IRM permet une étude plus précise à la recherche de signes d'extension directe (173).

B. Métastases à distance

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

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

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

La recherche de métastases osseuses se fait par scintigraphie osseuse ; elle est considérée comme souhaitable mais non obligatoire en dehors de signes cliniques d'appel ou de tumeur volumineuse (213).

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



Figure 35: Apsect scannographique d'un cancer du rein avec envahissement de la graisse périrénale et épaissement du fascia de Gérota(flèche) : classé T3a

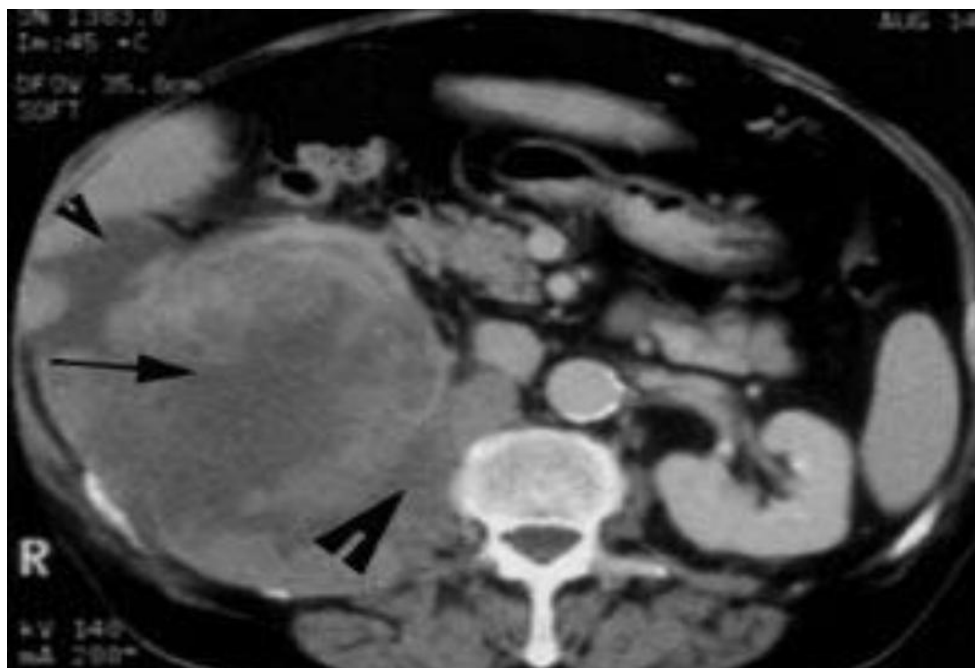


Figure 36: Image scannographique d'un cancer du rein droit envahissant la loge rénale (flèche), franchissant le fascia de Gerota et envahissant muscle psoas droit (gross tête de flèche) et le foie (petite tête flèche) : classé T4

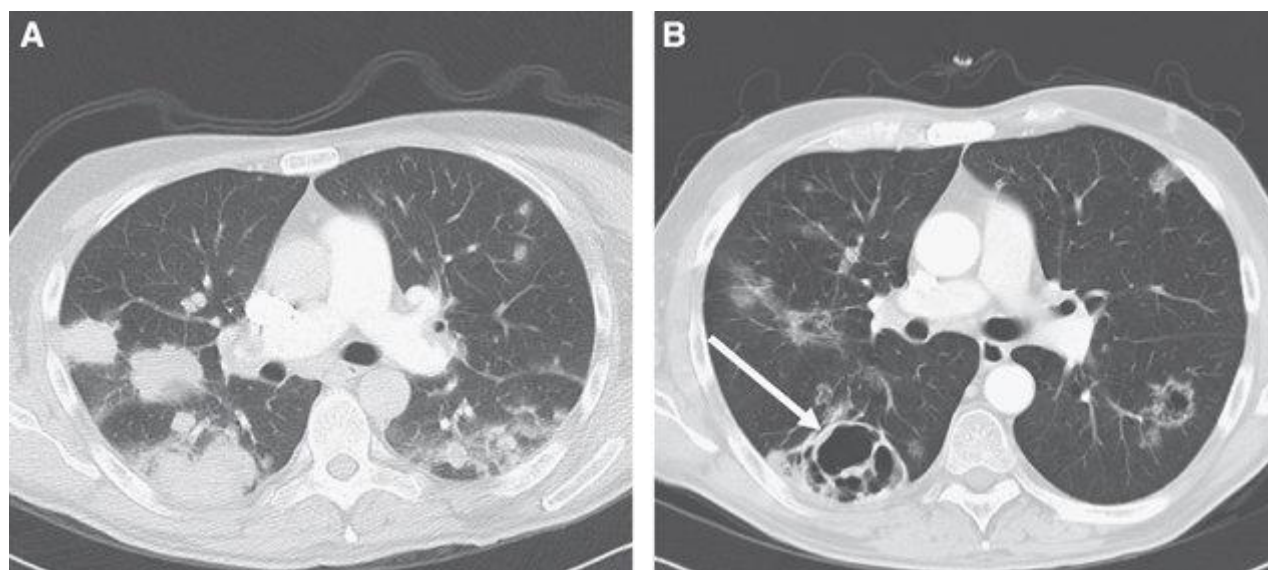


Figure 37: Aspect scannographique de métastases pulmonaires (A) and pulmonary cavitations at first evaluation during sunitinib (B, arrow). For the purpose of illustration the lung window setting is shown. (216)

CLASSIFICATION ET SYSTEMES PRONOSTIQUES

I. CLASSIFICATION TNM :

L'évaluation préopératoire de l'étendue du carcinome rénal est primordiales dans la détermination du pronostic et le choix du traitement le plus approprié.

Pour la stadification de la tumeur, il est nécessaire de définir :

- (a) l'infiltration des tissus mous péri-rénaux.
- (b) l'extension à la veine rénale ou la veine cave inférieure.
- (c) l'atteinte ou non du ganglion para-rénal et rétro-péritonéal.
- (d) l'infiltration des structures adjacentes (foie, les glandes surrénales) et les métastases à distance (principalement du poumon et des os).

La comparaison des différentes techniques d'imagerie révèle que la stadification des tumeurs, malignes du rein par l'échographie est limitée par son incapacité à montrer précisément l'extension extrarénale et lymphatique.

La TDM est le principal moyen de stadification locale et à distance, associée à la scintigraphie.

Le contact direct de la masse rénale avec les organes de voisinage n'est pas toujours synonyme d'infiltration, des reconstructions 3D sont utilisées pour définir correctement la véritable extension du processus.

La classification la plus utilisée est la classification TNM (214).

Tableau 4:CLASSIFICATION T.N.M. 2017 (219)

<i>Tumeur T</i>	<i>Ganglions N</i>	<i>Métastases</i>
- <i>Tx Non évaluable</i> - <i>T0 non retrouvée</i> - <i>T1 ≤ 7 cm, limitée au rein</i> <i>T1a ≤ 4 cm</i> <i>T1b > 4 cm et ≤ 7 cm</i> - <i>T2 > 7 cm, limitée au rein</i> <i>T2a > 7 cm et ≤ 10 cm</i> <i>T2b > 10 cm</i> - <i>T3 avec thrombus veineux ou infiltrant le tissu adipeux proche sans atteinte de la glande surrénale ou du fascia de Gérota homolatéral</i> <i>T3a Envahissement du tissu adipeux péri-rénal et/ou le tissu adipeux hilaire mais pas le fascia de Gérota et/ou thrombus macroscopique dans la VR ou dans l'une de ses branches (avec présence d'une paroi musculaire)</i> <i>T3b dans la veine cave inférieure sous diaphragmatique</i> <i>T3c dans la veine cave inférieure sus-diaphragmatique ou infiltration de sa paroi musculaire</i> - <i>T4 infiltrant le fascia de Gérota et/ou envahissant par contiguïté la surrénale</i>	• <i>Nx Non évaluable</i> • <i>N0 Pas d'atteinte ganglionnaire régionale</i> • <i>N1 Atteinte ganglionnaire métastatique régionale</i>	- <i>Mx Non évaluable</i> - <i>M0 Pas de métastase à distance</i> - <i>M1 Métastases à distance</i>

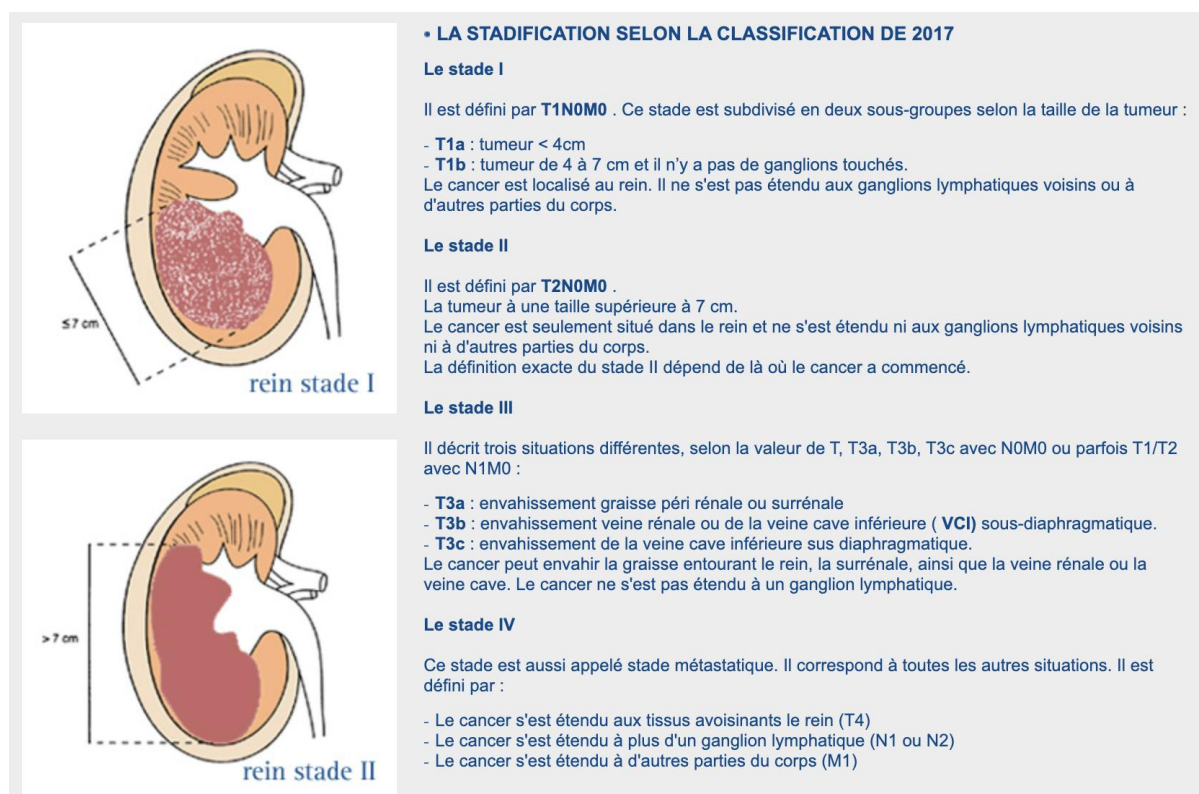


Figure 38: LA STADIFICATION SELON LA CLASSIFICATION DE 2017(219)

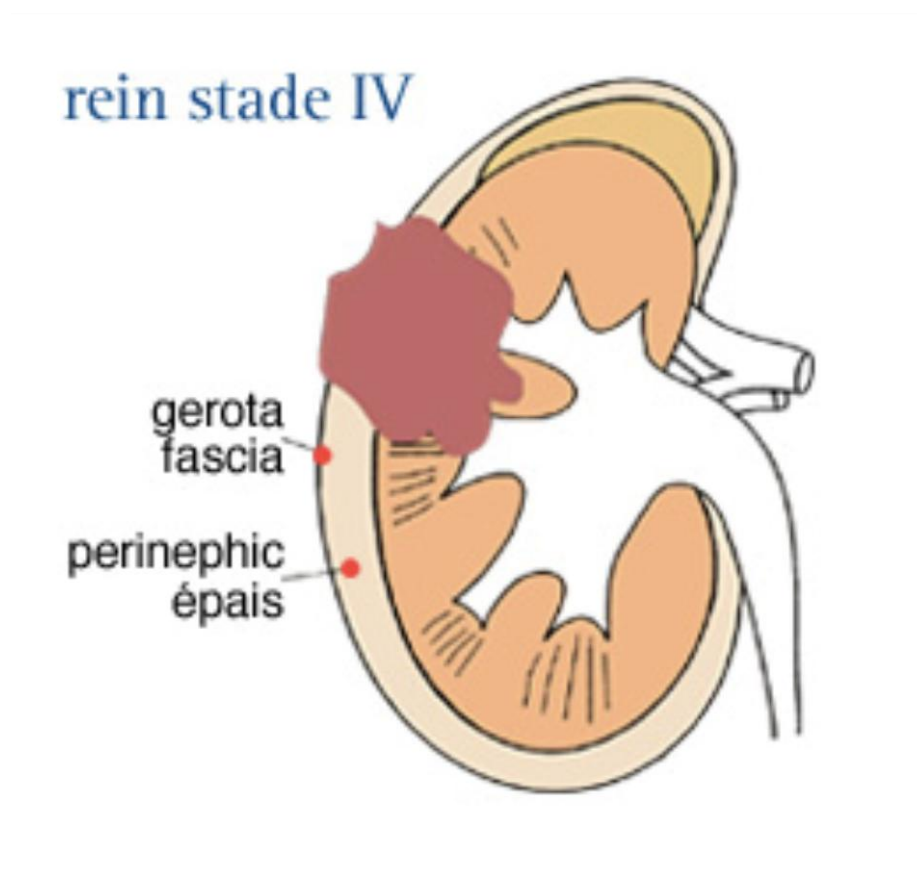


Figure 39 :STADE IV

Tableau 5: STADIFICATION (AJCC 2017)

<i>Stade</i>	<i>Tumeur T</i>	<i>Ganglions N</i>	<i>Métastase M</i>
<i>0a</i>	<i>pTa</i>	<i>N0</i>	<i>M0</i>
<i>0is</i>	<i>pTis</i>		
<i>I</i>	<i>pT1</i>		
<i>II</i>	<i>pT2a</i> <i>PT2b</i>		
<i>III</i>	<i>pT3a</i> <i>pT3b</i> <i>pT4a</i>	<i>N0</i> <i>N1-N3</i> <i>Tout N</i>	<i>M0</i>
<i>IV</i>	<i>T4b</i>		<i>M0</i>
	<i>Tout pT</i>		<i>M0</i>
	<i>Toue T</i>		<i>M1</i>

II. Classification OMS :

La classification OMS 2016 définit les différents sous-types histologiques des tumeurs rénales

Tableau 6: CLASSIFICATION OMS 2016 (218)

Tableau 2 Classification OMS 2016.

<i>Tumeurs malignes à cellules rénales</i>	Tumeurs mésenchymateuses de l'adulte : léiomyosarcome (incluant ceux de la veine rénale) ; angiosarcome ; rhabdomyosarcome ; histiocytofibrome malin ; hémangiopéricytome ; ostéosarcome ; angiomyolipome ; angiomyolipome épithélioïde ; léiomyome ; hémangiome ; lymphangiome ; tumeur à cellules juxta glomérulaires ; tumeur interstitielle rénale médullaire ; schwannome ; tumeur fibreuse solitaire ;
Carcinome à cellules claires du rein Néoplasie kystique multiloculaire rénale de faible potentiel de malignité Carcinome rénal papillaire Carcinome rénal associé à la HLRCC Carcinome à cellules chromophores Carcinome des tubes collecteurs Carcinome du rein médullaire Carcinome associé aux translocations MITF Carcinome lié un déficit en succinate déshydrogénase (SDHB) Carcinome tubuleux et mucineux à cellules fusiformes Carcinome tubulo-kystique Carcinome associé à la maladie kystique acquise Carcinome rénal papillaire à cellules claires Carcinome inclassé	
<i>Tumeurs métanéphriques</i>	Tumeurs mixtes épithéliales et mésenchymateuses : néphrome kystique ; tumeur mixte épithéliale et stromale ; synoviosarcome
Adénome métanéphrique Adénofibrome métanéphrique Tumeur stromale métanéphrique	
<i>Tumeurs néphroblastiques</i>	Tumeurs neuroendocrines : tumeur carcinoïde ; carcinome neuroendocrine ; tumeur primitive de neuro-ectodermiques ; neuroblastome ; phéochromocytome
Restes néphrogéniques Néphroblastome	
<i>Tumeurs mésenchymateuses de l'enfant</i>	Tumeurs lymphoïdes et hématopoïétiques : lymphome ; leucémie ; plasmocytome
Sarcome à cellules claires Tumeur rhabdoïde Néphrome mésoblastique congénital Tumeur rénale ossifiante de l'enfant	
	Tumeurs germinales : tératome ; choriocarcinome Tumeurs métastatiques

III. Facteurs pronostiques [Tableau 7] :

Les facteurs influençant le pronostic peuvent être classés comme suit :
Cliniques, biologiques, anatomiques, histologiques et moléculaires (187).

Tableau 7: Principaux facteurs pronostiques dans le cancer du rein Résumé (187)

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

III-A- LES SCORES ANATOMIQUES :

Les classifications anatomiques telles que le PADUA classification system[88], le RENAL néphrometry score (220) , le C index (221) et l'Arterial complexity (ABC) scoring system permettent de décrire les tumeurs rénales selon les critères anatomiques (taille, localisation antérieure ou postérieure, caractère exo/endophytique, proximité avec le sinus rénal, rapport avec le système artériel rénal).

Elles sont surtout utiles pour décrire d'une façon standardisée la complexité tumorale et assurer une certaine uniformisation de la prise en charge des patients et des publications.

Leur utilité en pratique clinique n'a pas été démontrée.

III-B- GRADE HISTOLOGIQUE (TABLEAU No8.) :

Le grade de Fuhrman est depuis sa description en 1982 le facteur histologique pronostique incontournable ayant statistiquement la plus grande valeur pronostique. Il est utilisé dans tous les carcinomes à cellules rénales, même si récemment, son utilisation dans les carcinomes papillaires et chromophobes est controversée (187). Il n'est probablement pertinent que pour les carcinomes à cellules claires du rein. IL est basé sur la taille et les contours du noyau, sur l'aspect des nucléoles et la présence de cellules monstrueuses. Ces différents éléments permettent de définir quatre grades nucléaires, le grade 4 étant le grade tumoral le plus agressif.

Tableau 8:Classification de Fuhrman

	Taille	Aspect	Nucléole
Grade 1	10 µm	Uniforme	Absents
Grade 2	15 µm	Irréguliers	Présents mais petits
Grade 3	20 µm	Très irréguliers	Proéminents
Grade 4	Plus de 20 µm	Bizarres	Proéminents

III-C- TYPES CELLULAIRE :

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

III-D- MICRO-ANGIO-INVASION :

La micro-angio-invasion apparaît liée significativement à la taille tumorale, le grade de Fuhrman, le stade, la progression métastatique ainsi qu'à la survie à travers différentes études uni- et multivariées (112).

IV. Systèmes pronostiques et nomogrammes :

Les critères de qualité d'un système pronostique incluent : la combinaison de variables pronostiques indépendantes, une validation externe et une quantification de la précision pronostique (entre 0,5 et 1). Un certain nombre de systèmes pronostiques ont été décrits dans les cancers du rein localisés et métastatiques (215).

Ces systèmes clinico-pathologiques post-opératoires ont en général une meilleure performance pronostique que la classification TNM (Niveau de preuve 3). Pour toute nouvelle variable pronostique, clinique, biologique ou moléculaire, il est désormais recommandé de prouver qu'elle apporte un gain en précision comparée aux systèmes clinico-pathologiques actuels de référence (216). Récemment des nomogrammes préopératoires avec une excellente précision pronostique ont été décrits (217) (218). [Tableau 8].

V. Recommandations :

❖ Les recommandations incontournables de l'AFU (actualisation 2018–2020) :

- Il est recommandé d'utiliser la classification pTNM 2017.
- Il est recommandé de classer les tumeurs selon leur type histologique et le grade nucléolaire de l'ISUP
- Il est recommandé d'utiliser la classification de Heng/IMDC chez les patients qui ont un cancer du rein métastatique.

FORMES CLINIQUE

I. LES PHACOMATOSES

A. La maladie de Von-Hippel Lindeau

Il s'agit d'une phacomatose autosomique dominante .L'incidence du cancer du rein survenant dans le cadre de cette phacomatose est de 2%.Les patients atteints de la maladie de VHL ont un risque multiplié par 100 de développer un cancer rénal. Celui-ci est souvent bilatéral et multicentrique et se révèle 20 à 30 ans plus tôt que le cancer du rein sporadique. Il s'agit toujours d'un carcinome à cellules claires.

B. Autres phacomatoses

Le cancer du rein peut survenir dans d'autres phacomatoses telles que la sclérose tubéreuse de Bourneville et le syndrome de Sturge-Weber.

Le traitement préconisé dans les cancers héréditaires est la néphrectomie de principe.

II. LES CANCERS DU REIN CHEZ LE SUJET JEUNE

L'incidence du cancer du rein de l'adulte âgé de moins de 40 ans s'est élevée avec les progrès du diagnostic radiologique. Les tumeurs malignes primitives du rein de l'adulte jeune, sont caractérisées par une histologie inhabituelle et un pronostic mauvais.

La découverte d'un cancer du rein chez le sujet jeune doit faire rechercher une phacomatose, et doit faire mener une enquête familiale.

III. LE DIALYSE

L'ancienneté de l'hémodialyse (après 3 ans) augmente le risque de développer une dysplasie multikystique de 80%.

Dans ce contexte, l'incidence du cancer du rein est de 9% d'où l'intérêt d'une surveillance échographique du dialysé surtout après 3 ans de dialyse.

Les particularités de ces tumeurs sont :

- Le petit volume,
- La découverte fortuite (dans 90% des cas),
- Leur type histologique, plus souvent tubulo-papillaire
- Leur caractère multifocal (219) (61rb) (62rb) (63rb)(168rb).Le traitement recommandé chez l'insuffisant rénal est la néphrectomie partielle de nécessité

IV. LE TRANSPLANTE RENAL

A. Cancer sur rein transplanté : tumeur de « novo »

Il s'agit d'une complication rare et généralement tardive (délai d'apparition:4 à 25 ans). Cependant, tout rein prélevé doit subir un examen minutieux.

Le CCR qui se développe sur rein transplanté n'a pas la même pathogénie que celui qui se développe sur rein natif car provient d'un patient non insuffisant rénal.

Le type histologique le plus fréquemment retrouvé est le carcinome à cellules rénales (220).

B. Cancer sur rein natif

Le risque de développer un cancer du rein sur rein natif chez le transplanté rénal est deux fois plus fréquent que dans la population générale .Le rein natif d'un patient insuffisant chronique a été exposé à une dialyse donc au risque de dysplasie

multikystique (2rb) (119rb).Le type histologique le plus fréquemment rencontré est le carcinome tubulo-papillaire. Les sujets transplantés doivent bénéficier d'une surveillance clinique et échographique régulière.

V. LES CANCERS DU REIN BILATÉRAUX

Le cancer bilatéral du rein se développe de façon synchrone dans 1,8 à 3% des cas. Les cancers du rein bilatéraux doivent faire suspecter une forme familiale du cancer du rein, surtout chez le sujet jeune: la maladie de Von Hippel-Lindeau, le syndrome Birt-Hogg-Dubé.

En dehors du contexte génétique, les tumeurs le plus fréquemment retrouvées sont des carcinomes tubulo-papillaires ou des lésions secondaires. L'indication thérapeutique est la néphrectomie partielle de nécessité.

VI. LES TUMEURS SECONDAIRES

La dissémination se fait par voie hématogène. Les cancers primitifs responsables de métastases rénales sont :

- Le carcinome bronchique,
- Les cancers digestifs,
- Le cancer du sein,
- Le cancer du col utérin,
- Le cancer du pancréas,
- Le cancer de la prostate,
- Le cancer du testicule
- Le mélanome.

Il s'agit le plus souvent de métastases bilatérales (70%).Elles sont souvent de petite taille et peu vascularisées.

VII. LES TUMEURS DE PETITE TAILLE $\leq 3\text{cm}$

L'incidence des tumeurs de petite taille a considérablement augmentée du fait de l'usage répandu de l'échographie et du scanner. Ce type de tumeurs pose le problème de diagnostic différentiel avec les tumeurs bénignes.

En effet, il n'existe pas de critère permettant de différencier une tumeur bénigne et une tumeur maligne $\leq 3\text{ cm}$. Et 15% des tumeurs de petite taille sont de caractère bénin d'où l'indication d'une ponction biopsie percutanée devant de telle tumeur (221).

VIII. LE CANCER KYSTIQUE

Le cancer kystique, représente 1% des tumeurs malignes.

A. Anatomie – pathologie

On distingue deux types histologiques :

1 – Carcinome à cellules rénales est multiloculaires

- Macroscopiquement, il s'agit de tumeur bien limitée, encapsulée. Les kystes sont multiples et présentent une paroi épaisse, multicloisonnée. Ce sont souvent des lésions uni- ou multiloculaires dont le diagnostic est difficile.
- Histologiquement, les septas sont tapissés par une couche de cellules claires tumorales parfois difficiles à mettre en évidence. Les caractéristiques de ces cellules est celui des CCR de grade I de Fuhrman. Ce sont des tumeurs de bon pronostic et sans évolution métastatique connue.

2– Carcinome tubulokystique

Il s'agit d'une nouvelle entité, rare qui appartient au groupe des tumeurs des tubes collecteurs de Bellini.

L'architecture est microkystique. Ce type histologique est de bon pronostic.

B. Diagnostic

Un kyste suspect est caractérisé par une composante tissulaire (paroi, cloisons) vascularisée (rehaussement significatif après contraste).

Ces kystes sont alors classés dans les catégories suspectes (III–IV) de la classification de Bosniak.

L'examen de référence dans le diagnostic des masses kystiques reste la tomodensitométrie. L'IRM peut être complémentaire dans les cas litigieux à savoir dans les catégories des kystes indéterminés (type III). Les catégories de type IV représentent la forme typique du cancer kystique avec une spécificité de 100%.

L'entité If est une entité bénigne mais qui nécessite une surveillance du fait du risque de cancérisation (5 à 20 % des cas).

IX. CANCER DU REIN ET GROSSESSE

A. Epidémiologie

L'association cancer rénal et grossesse est rare (1%) .La grossesse n'augmente pas la prévalence du cancer du rein.

B. Bilan paraclinique

Chez la femme enceinte le cancer du rein de découverte fortuite est très fréquent (45 à 50 % des cas) et ceci grâce à l'examen clinique et à l'échographie systématiques.

Le bilan radiologique est perturbé, seul l'échographie et l'IRM sont indiquées.

Le bilan d'extension est lui aussi limité :

- Pour les tumeurs découvertes en fin de grossesse le bilan sera réalisé en fin de grossesse
- Pour les tumeurs >stade II de la classification TNM ; un avortement thérapeutique sera proposé.

C. Traitement

La grossesse n'est pas un obstacle à la chirurgie du cancer du rein. Une néphrectomie radicale sera réalisée, quel que soit l'âge de la grossesse.

- Au 1er et au 2ème trimestre

Un avortement thérapeutique est proposé si la tumeur est découverte à un stade avancé .Si le stade tumoral n'est pas avancé aucune interruption thérapeutique de grossesse ne sera envisagée.

- Au troisième trimestre La césarienne sera proposée.

La chirurgie du cancer sera réalisée en différé.

L'accouchement à terme par voie basse est également une éventualité lorsque le traitement ne présente aucune interférence avec la grossesse et ménage le pronostic maternel.

Une grossesse ultérieure peut être autorisée après un certain délai d'observation

TRAITEMENT

I) LES TUMEURS LOCALISÉES

I.1 – Les petites tumeurs de moins de 4 cm :

I.1.1 – Place de la néphrectomie partielle :

La chirurgie conservatrice du rein est la technique de référence permettant d'obtenir les résultats carcinologiques de la néphrectomie totale en limitant la perte néphronique.

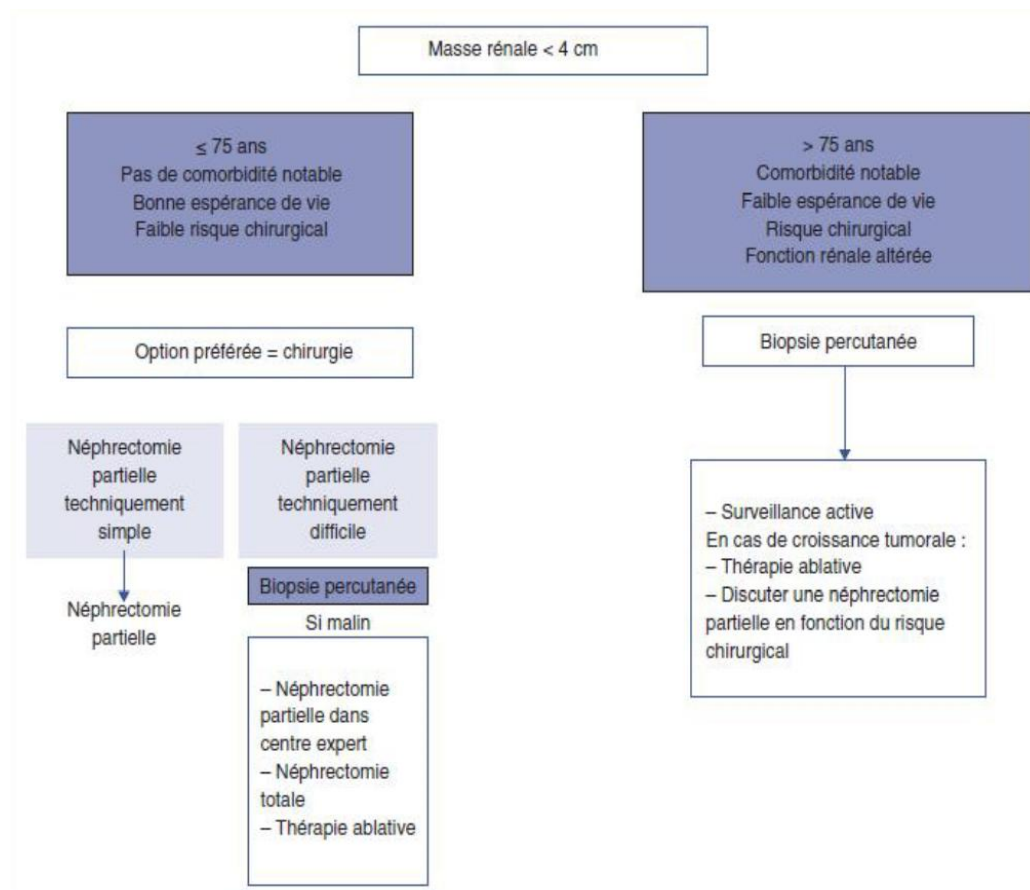
Il est classique de distinguer les néphrectomies partielles électives réalisées avec rein controlatéral sain et fonction rénale estimée normale, et les néphrectomies partielles impératives réalisées pour tumeurs sur rein unique, tumeurs bilatérales, avec rein controlatéral à fonction compromise, ou fonction rénale globale altérée.

La fonction rénale après chirurgie partielle s'abaisse de 12 % en moyenne (222). Cette meilleure fonction rénale en comparaison à la néphrectomie totale pourrait expliquer une meilleure survie, en particulier cardiovasculaire observée dans plusieurs études rétrospectives de cohorte (223).

Le seul essai randomisé évaluant néphrectomie élargie versus néphrectomie partielle ne montre pas d'avantage quant à la survie dans le groupe néphrectomie partielle après un suivi médian de 9,3 ans (224). Cependant, cette étude pose de nombreux problèmes méthodologiques et ne peut être incluse à un haut niveau de preuve dans les recommandations.

Une marge minimale de tissu sain est suffisante pour ne pas influencer sur la probabilité de récurrence locale. L'énucléation tumorale ne semble pas accroître le taux de récurrence locale (225).

Arbre décisionnel de la prise en charge d'une masse rénale < 4cm (187)



La marge chirurgicale positive, décrite comme facteur de risque de récurrence locale, n'a qu'un impact oncologique à moyen terme limité, justifiant la surveillance initiale accrue et l'indication d'un traitement de rattrapage en cas d'évolution secondaire (226).

La voie d'abord ne doit pas modifier l'indication chirurgicale. La chirurgie ouverte reste la technique de référence de la néphrectomie partielle. L'abord laparoscopique pur est une alternative à la chirurgie ouverte qui peut être réalisée par des équipes entraînées et chez des patients sélectionnés avec pour effet une diminution des durées d'hospitalisation. Les résultats oncologiques à long terme semblent similaires en chirurgie ouverte et laparoscopique (227). Le taux de complications péri opératoires et la durée d'ischémie sont supérieurs en chirurgies laparoscopiques par rapport à la chirurgie ouverte (228). Ces différences tendent à

s'atténuer avec l'expérience de l'opérateur et l'utilisation de la technique de déclampage précoce (229) (230).

L'assistance robotique permet une diminution de la courbe d'apprentissage et des durées d'ischémie chaudes (231). Des études rétrospectives rapportent aussi une diminution des durées opératoires, des taux de complications péri-opératoires et de marges positives comparées à la voie laparoscopique pure (232) (233). Des données comparatives oncologiques à long terme ne sont pas pour l'instant disponibles. Dans les centres équipés, à haut débit de néphrectomie partielle, avec des opérateurs expérimentés, l'abord coelioscopique robot assisté est devenu le standard.

I.1.2– Place de la néphrectomie totale :

Une néphrectomie partielle doit être systématiquement proposée, lorsqu'elle est techniquement réalisable, pour les tumeurs de moins de 4 cm, compte tenu de la surmortalité à long terme liée à la néphrectomie élargie dans de larges études rétrospectives (223) (224). Il n'existe donc que très peu d'indications de principe à la réalisation d'une néphrectomie totale dans cette situation.

Principe :

L'intervention consiste à exciser en monobloc le rein et la surrénale dans le fascia de Gerota 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 dans cette stratégie, est d'éviter une possible dissémination de cellules tumorales lors de la manipulation de la tumeur.

I.1.3– Place des traitements ablatifs :

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

Leur intérêt est représenté par leur caractère mini-invasif, l'épargne néphronique et leurs complications moins fréquentes que le traitement chirurgical. Les indications de ce traitement semblent pouvoir être élargies chez des patients à haut risque chirurgical. Une preuve histologique de la malignité de la lésion par biopsie percutanée doit être réalisée avant la procédure.

Indications de traitements ablatifs :

- Les petites tumeurs corticales chez le patient âgé ;
- Les tumeurs bilatérales ;
- Les patients avec comorbidité et risque chirurgical élevés avec néanmoins une espérance de vie significative ;
- Les patients à risque génétique de développement de tumeurs multiples ;
- Les patients présentant un rein unique (fonctionnel ou anatomique) et plus particulièrement les patients ayant bénéficié d'une néphrectomie pour tumeur.

Dans l'état actuel des connaissances, 2 techniques sont suffisamment évaluées pour pouvoir établir des recommandations. Il s'agit de la radiofréquence et de la cryothérapie.

Les succès du traitement reposent sur l'évaluation radiologique qui pose le problème de sa reproductibilité et de la corrélation avec l'histologie (223).

La radiofréquence est réalisée majoritairement par voie percutanée. La cryothérapie qui était dans les séries initiales plus volontiers réalisées par voie laparoscopique est maintenant également réalisée par voie percutanée.

Les études les plus contemporaines ont des taux de survie sans récurrence de l'ordre de 92% à 5 ans dans les tumeurs T1a, des traitements itératifs étant possibles. La survie globale et le taux de métastases à 5 ans ne semblent pas différents de celui des séries de néphrectomie partielle, pourvu qu'un traitement de rattrapage soit appliqué en cas de récurrence (234-236).

L'extension des indications vers les patients les plus âgés et présentant des comorbidités sévères doit être prudente compte tenu de la possibilité de surveiller ces patients avec une tumeur présentant un faible risque de développement locorégional symptomatique ou métastatique.

Recommandations (187)	Grade
Une biopsie percutanée avant le traitement ablatif est recommandée.	C
Un traitement ablatif (radiofréquence ou cryo-ablation) est une bonne option en cas de tumeur solide de petite taille (<3cm). Chez les patients âgés ou avec comorbidités ou avec situation chirurgicale difficile si l'espérance de vie est suffisante.	C
Les thérapeutiques ablatives présentent un risque plus élevé de récurrence locale que la chirurgie conservatrice.	C
Un suivi urologique avec imagerie par TDM ou IRM et injection de produit de contraste est nécessaire dans le suivi.	C
L'extension des indications est plus valide pour les patients présentant un rein unique ou des tumeurs multiples dans le cadre d'une forme héréditaire.	C
L'extension aux patients les plus âgés à forte comorbidité est à prendre avec prudence du fait de la possibilité de surveillance de ces patients à espérance de vie courte.	C

I.1.4– Place de la surveillance active :

La surveillance active peut constituer une option de prise en charge des petites tumeurs, chez des sujets âgés de plus de 75 ans présentant des comorbidités élevées, et ayant une tumeur solide du rein de moins de 40 mm (237). L'objectif est d'évaluer sur une période, 6 mois minimum, l'évolutivité de la tumeur car 25 à 35% de ces tumeurs resteront stables avec un recul de 29 mois (238). La croissance tumorale est peu importante et estimée en moyenne à 0,28 cm/an (239). L'Indication de traitement se rediscute lorsque la tumeur atteint 30 à 40 mm selon les auteurs (240). Il a été démontré que la période d'observation utilisée en cas de surveillance active n'a pas d'incidence sur la survie globale ou le risque métastatique (241). Les résultats des méta-analyses sur la surveillance sont compromis par une proportion de près de 50 % des patients sans histologie avant surveillance (242). Sachant que 20 à 30 % des petites tumeurs rénales sont bénignes et connaissant l'innocuité de la biopsie percutanée, celle-ci apparaît raisonnable afin d'éviter un protocole contraignant chez le sujet âgé.

➤ Critères d'inclusion dans un protocole de surveillance active :

- diagnostic incidentale par imagerie (ultrasons, TDM, IRM) Masse rénale de diamètre < 4 cm ;
- carcinome à cellules rénales (CCR) confirmé histologiquement par biopsie percutanée (BPC). Tous types histologiques éligibles ;
- patients > 75ans, et/ou des comorbidités notables ou refusant le traitement ;
- acceptation de la BPC et du suivi rapproché

➤ Protocole de surveillance active, en pratique :

- TDM rénale tous les 3 mois pendant 1 an ;
- puis tous les 6 mois pendant 2 ans ;

- ensuite par an.

➤ Critère de traitement :

- volume calculé doublant sur une période de 1 an ;
- diamètre dépassant le seuil des 4 cm ;
- apparition de symptômes liés au cancer

Recommandations concernant la surveillance active des petites tumeurs rénales (187)	Grade de recommandation
Une biopsie percutanée avant d'inclure le patient dans un protocole de surveillance est souhaitable afin d'éviter un suivi contraignant en cas de tumeur bénigne	C
Une phase de surveillance active devrait être considérée avant tout traitement chez des sujets âgés (>75 ans) et avec comorbidités notables.	C

I.2– Les tumeurs localisées de plus de 4 cm (T1b, T2)

I.2.1– Place de la néphrectomie partielle :

Les résultats carcinologiques de la néphrectomie partielle pour les tumeurs de plus de 4 cm sont similaires à la néphrectomie élargie dans la mesure d'obtention de marges négatives (243) (244).

Le développement des scores morphométriques (R.E.N.A.L. score, PADUA score, C-index) permet une évaluation de la difficulté afin de définir individuellement la possibilité d'une chirurgie partielle (245).

En raison d'un taux de complications supérieur à la néphrectomie totale, la chirurgie conservatrice n'est pas indiquée chez les patients en mauvais état général, à espérance de vie très limitée ou lorsque la tumeur rend impossible la chirurgie partielle (246).

I.2.2– Place de la néphrectomie totale élargie :

De nombreuses études ont permis d'établir que la voie laparoscopique pour les tumeurs confinées au rein permettait d'obtenir des résultats oncologiques à long terme comparables à ceux de la voie ouverte, avec une moindre morbidité (247-251).

Pour les tumeurs localisées, plusieurs facteurs de risque d'atteinte surrénalienne ont été mis en évidence : localisation tumorale au pôle supérieur du rein, taille tumorale importante (252) (253). D'autres systèmes prédictifs difficile à utiliser en pratique sont fondés sur des critères histologiques (254). Le scanner est très performant dans la détection d'une éventuelle atteinte surrénalienne (255). En l'absence de facteurs de risque et en présence d'une imagerie surrénalienne normale par TDM, la surrénalectomie peut être omise.

Une étude prospective randomisée évaluant le rôle du curage ganglionnaire dans le cancer du rein non métastatique a été réalisée par l'OEORTC. Les résultats à long terme ne montrent pas de différence de survie lorsqu'un curage ganglionnaire était réalisé (256). L'incidence de l'atteinte ganglionnaire était par ailleurs très faible (4 %) quand la TDM était normale. Le curage étendu n'est donc pas recommandé dans les tumeurs localisées (T1, T2) avec TDM préopératoire sans adénopathies significatives.

Recommandations pour la néphrectomie totale dans les tumeurs localisés (187)[110]	Grade
Une néphrectomie totale est recommandée pour les tumeurs localisées du rein (stades T1–T2 N0NxM0) pour lesquelles une chirurgie partielle n'est pas réalisable	C
Laparoscopie est la voie d'abord de choix pour la réalisation d'une néphrectomie néphrectomie totale pour les cancers confinés au rein (stade T1–T2 N0NxM0)	C
Une surrélectomie de principe n'est pas recommandée si le cancer préopératoire est normal, en l'absence de facteurs de risque d'extension de contiguïté ou de constatation d'anomalies peropératoires.	C
Une curage ganglionnaire de principe n'est pas recommandé pour les patients cN0	A

I.3– Suivi après traitement chirurgical des tumeurs localisées :

Le suivi d'un patient présente un intérêt si un traitement spécifique à l'événement attendu peut être proposé pour augmenter la quantité et/ou la qualité de vie. Quarante pour cent des patients atteints d'un cancer du rein décèdent de cette maladie (257). Après néphrectomie, environ un tiers des cancers évolue sur un mode local ou métastatique (258). Le suivi du traitement chirurgical du cancer du rein a pour buts principaux de détecter les événements carcinologiques (récidive locale et à distance) et de suivre de l'évolution de la fonction rénale.

I.3.1– Récidive locale :

Le risque de récidive locale a été évalué à 1 ou 2 % des cas après chirurgie d'exérèse pour cancer du rein T1–3 N0 M0 avec un délai médian de 26 à 47 mois. Plus de 95 % des récdives surviennent dans les 5 premières années du suivi (259).

La tomodensitométrie abdominale est plus performante que l'échographie pour la recherche d'une récidive locale (259).

I.3.2– Récidive sur le rein controlatéral :

Le risque de développement d'une tumeur sur le rein controlatéral est évalué à 2 % avec un délai médian de 61 à 71 mois (260).

La prise en charge thérapeutique d'une tumeur métachrone sur le rein controlatéral est similaire à celle d'une tumeur de novo, et une exérèse chirurgicale est recommandée (261).

I.3.3– Métastases :

Le risque d'apparition de métastases après chirurgie a été évalué entre 30 et 40 % avec un délai médian de 15 mois (260). 43, 80 et 93 % des métastases apparaissent respectivement après 1, 3 et 5 ans de suivi (262) (263).

Le premier site métastatique est le site pulmonaire, et la tomодensitométrie pulmonaire est supérieure à la radiographie thoracique pour la détection de lésions pulmonaires (264).

Plusieurs modèles pronostiques ont été développés pour prédire le risque de survenue de métastases à distance de la chirurgie. Le système UISS est un de ceux qui a la meilleure valeur prédictive (265) (266).

En pratique, ces modèles sont peu utilisés et il n'existe aucun consensus concernant les modalités de suivi.

I.3.4– Fonction rénale :

Environ 25 % des patients candidats à une néphrectomie ont un certain degré d'insuffisance rénale (267). Il a été démontré un lien entre niveau de fonction rénale, événements cardiovasculaires et survie globale (268). Ces données sont toutefois issues d'études rétrospectives susceptibles d'être biaisées.

Le risque cumulatif d'insuffisance rénale à 10 ans, définie par une créatininémie supérieure à 2 mg/dl, est de 22,4 % après néphrectomie élargie et 11,6 % en cas de néphrectomie partielle de principe (269).

Le suivi préconisé de la fonction rénale consiste en la mesure de la pression artérielle, la recherche d'une protéinurie par bandelette, la détermination de la créatinine plasmatique et l'estimation de la clairance de la créatinine au mieux par la formule de MDRD.

II) PRISE EN CHARGE DES TUMEURS LOCALEMENT AVANCEES

II.1 – Définition :

Les tumeurs du rein localement avancée incluent l'ensemble des cancers qui ne sont ni intra-capsulaires (pT1, pT2), ni métastatiques (M1).

La chirurgie dans cette situation est en intention curative de traiter, avec obtention de marges chirurgicales saines (270). La voie d'abord standard pour les tumeurs de stade T3 reste la voie ouverte, même si quelques séries laparoscopiques dans cette situation rapportent des résultats satisfaisants (271) (272).

II.2– En cas de thrombus cave

La stratégie opératoire doit être établie le plus précisément possible en préopératoire. L'imagerie préopératoire doit inclure : TDM multibarette, ou IRM +/- échographie transoesophagienne.

Un plateau technique suffisant incluant la possibilité de circulation extracorporelle et de cardioplégie, et une équipe chirurgicale entraînée pluridisciplinaire peuvent être indispensables pour la prise en charge optimisée des tumeurs T3b et surtout T3c (273).

Les principes de la chirurgie incluent : une néphrectomie élargie, une thrombectomie cave avec ou sans cavectomie ($\pm$ reconstruction) en fonction de l'envahissement local.

La thrombectomie est associée à une mortalité (5–15 %) et une morbidité (35–70 %) élevées qui se majorent avec le niveau du thrombus [276]. Les taux de survie à 5 ans sont de 40 à 65 % et de 0 à 17 % en cas de métastases. Les facteurs de mauvais pronostic sont : la résection tumorale incomplète, l'envahissement de la graisse péri-rénale, les métastases ganglionnaire et l'envahissement de la paroi veineuse (274).

Une information du patient sur les risques de cette chirurgie et ses enjeux est indispensable.

II.3 En cas de suspicion d'attente ganglionnaire radiologique ou per opératoire

Un curage à visée de stadification est souhaitable. Cependant, l'utilité oncologique et l'entendue de ce curage restent discutées (275) (276).

En cas d'atteinte ganglionnaire avérée, le taux de survie après néphrectomie est de 10 à 20% à 1 ans (277).

II.4–L'envahissement des organes de voisinage est difficile à prédire en pré- ou per opératoire (Stade T4)

En cas d'atteinte surrénalienne homolatérale visible en TDM ou de découverte peropératoire, la surrénalectomie en bloc avec la néphrectomie est recommandée.

Un certain nombre de patients présumés T4 sont sur-stadifiés et peuvent bénéficier d'une résection chirurgicale. La survie à ce stade est inférieure à 10% à 5ans dans la plupart des études, et l'existence de marges négatives joue un rôle pronostique important (278).

La chirurgie, si l'âge, les comorbidités, l'absence de métastases à distance et la résécatabilité le permettent, est recommandée.

III) PLACE DES TRAITEMENTS ADJUVANTS ET NEOADJUVANTS

III.1 – Traitement adjuvant du cancer du rein :

Il a pour but théorique la destruction de micro-métastases afin de prévenir la survenue de récurrences et donc à terme d'obtenir la guérison des patients. Il est admis que 30 à 40% des patients opérés d'une tumeur rénale progresseront à distance de la chirurgie même s'il n'y avait pas de métastase décelable au moment du diagnostic (279). Aujourd'hui, des facteurs pronostiques plus précis que la classification TNM sont utilisés pour sélectionner les patients à risque qui pourraient bénéficier d'un traitement adjuvant après chirurgie complète (280). La validation d'un traitement adjuvant nécessite au moins une étude de phase III, comparé au traitement standard avec un gain significatif de survie en règle à 5, voire à 10 ans, selon la gravité de l'affection. Pour l'instant, aucun de ces traitements n'a été validé dans le cancer du rein. Aucune des études randomisées comparant l'INF (281), l'IL – 2 (282), l'association IFN- γ Fluorouracile (5 FU) à l'observation n'as pu montrer de bénéfice de survie dans le bras traité (283). Les protocoles de vaccination, peu toxiques, n'ont pas montré à ce jour de résultats convaincants permettant leur approbation dans cette indication (284). Une étude de phase III comparant un anticorps anti- à un placebo s'est également révélée négative (285).

Recommandations concernant la néphrectomie pour les tumeurs localement avancées sans métastases à distance (187)	Grade
Pour les tumeurs $\geq T3$ le traitement chirurgical doit être réalisé en intention de traitement curatif, et la néphrectomie élargie avec obtention de marges saines par ouverte reste le standard	C
En présence d'un thrombus cave, la prise en charge du patient par une équipe chirurgicale pluridisciplinaire entraînée ayant accès à un plateau technique performant est recommandée.	C
En présence d'anomalies ganglionnaires radiologiques et/ou per opératoires, un curage de stadification est recommandé en vue de l'inclusion du patient dans un protocole de traitement adjuvant.	C
En cas de suspicion d'envahissement des organes de voisinage (T4) ou d'envahissement ganglionnaire massif (N2), la chirurgie d'exérèse reste recommandée si l'âge, la performance status, les comorbidités le permettent et si une résection complète semble possible.	C

III.2– Concept de traitement néo-adjuvant dans le cancer du rein localement avancé :

Il a pour but d'améliorer la résécabilité de certaines tumeurs, voire la survie des patients. À ce jour, seule l'amélioration de la résécabilité a été explorée. Les résultats des différentes phases II avec sunitinib, bevacizumab ou sorafenib ont été relativement décevants, en ce sens que même si 50 à 70 % des tumeurs primitives ont un certain degré de réduction tumorale après traitement, la moyenne de réduction du diamètre de la tumeur n'est que 10 à 20 % (286). Jusqu'à quel point cette réduction est-elle significative cliniquement ? Existe-t-il des situations urologiques particulières (rein unique, thrombus cave, large extension ganglionnaire) où un traitement néoadjuvant avec antiangiogéniques est utiles ? D'autres drogues que celles testées jusqu' alors seraient-elles plus efficaces ? Ces interrogations doivent être évaluées de manière prospective par des essais cliniques.

Certaines de ces questions sont explorées par l'essai **AXIPAN** **actuellement** ouvert en France [étude néoadjuvant pour les carcinomes à cellules claires de 7 à 10 cm (T2a)].

Recommandations (187)	Grade
L'immunothérapie adjuvant à bas d'IFN ou d'IL-2 n'est pas recommandée dans le cancer du rein localisé à risque.	A
Les inhibiteurs de l'angiogénèse ne sont pas recommandés en situation adjuvante dans le cancer du rein localisé à risques en dehors d'essais cliniques	C
Les approches néoadjuvantes dans les cancers du rein localement avancés demeurent largement expérimentales. L'inclusion des patients dans des essais cliniques doit être encouragée.	C

IV) PRISE EN CHARGE DES CANCERS DU REIN METASTATIQUES

IV.1 – Classifications pronostiques

Le modèle de Motzer ou modèle MSKCC, qui était utilisé pour définir les groupes pronostiques des patients métastatiques traités par immunothérapie, a été validé et mis à jour pour son utilisation chez les patients traités par thérapies ciblées. La classification de Heng est donc devenue le standard (287). Les groupes sont définis à partir de 6 facteurs de risque :

- un index de Karnofsky (performance status) inférieur à 80 % ;
- une hémoglobinémie inférieure à la normale ;
- un intervalle libre entre le diagnostic et le traitement inférieur à un an ;
- une thrombocytémie supérieure à la normale ;
- un neutrophile supérieur à la normale.

IV.2– Place de la biopsie :

En cas de problème de diagnostic le pathologiste s'aidera de marqueurs immunohistochimiques spécifiques des sous- types histologiques, ou éventuellement de la FISH. Il est indispensable d'obtenir une histologie avant tout traitement médical ou avant un traitement ablatif afin de rattacher histologiquement la métastase à la tumeur rénale primitive. Si les métastases surviennent moins de 2 ans après la néphrectomie initiale, la biopsie d'une métastase devra être discutée si le tableau n'est pas typique de métastase de cancer du rein.

IV.3–Place de la néphrectomie (en cas de cancer d'emblée métastatique) :

Deux études prospectives randomisées ont montré une amélioration significative de la survie après néphrectomie avant traitement par INF- α chez les patients en bon état général atteints d'un cancer du rein métastatique (CRM) (288). Depuis l'utilisation des thérapies ciblées, aucune étude de haut niveau de preuve n'a évalué la place de la chirurgie dans le CRM. Cependant, la néphrectomie semble être un facteur de survie prolongée chez les patients de pronostic bon et intermédiaire dans des études rétrospectives, mais aucune certitude n'existe (289). L'essai Carmena (NCT00930033), essai randomisé de phase III qui évalue l'utilité de la néphrectomie chez les patients atteints de CRM et traités par un anti-angiogénique, devrait permettre de répondre à cette question. En dehors d'un essai clinique, il est recommandé de faire une néphrectomie d'emblée chez les patients en bon état général, et avec une masse tumorale représentant plus de 80 % de la masse tumorale globale. À l'inverse, il est recommandé de ne pas faire de néphrectomie d'emblée chez les patients en mauvais état général.

IV.4– Place des traitements ablatifs :

Peu de données sont disponibles concernant l'utilisation des traitements ablatifs dans le CRM. Les premières études rétrospectives évoquent l'obtention possible de rémissions prolongées après le traitement de métastases pulmonaires (290)(305). Pour le moment, cette option thérapeutique n'est pas recommandée, mais elle pourrait cependant être envisagée en cas de métastases uniques ou peu nombreuses, non accessibles à la chirurgie chez des patients de pronostics bon ou intermédiaire.

IV.5– Place de la chirurgie des métastases :

La survie globale des patients ayant bénéficié de l'exérèse d'une métastase unique varie de 35 à 60 % à 5 ans (289). Il existe des critères permettant de définir un groupe favorable de patients pouvant bénéficier de cette chirurgie : un intervalle libre supérieur à 12 mois entre la néphrectomie et l'évolution métastatique, une métastase unique, une première métastase, un bon état général, un âge inférieur à 60 ans et le caractère asynchrone de la métastase (290). En revanche, la présence d'un grade plus élevé au niveau de la métastase comparé à la tumeur primaire est un critère défavorable (291). Peu de données sont disponibles en cas de métastases multiples, la résection chirurgicale pourrait permettre d'améliorer la survie et est une option envisageable chez les patients en bon état général (292).

IV.6– Traitement médical du cancer du rein métastatique :

Jusqu'à 2006, le traitement médical du cancer du rein métastatique était l'immunothérapie. Depuis, les molécules antigéniques ont complété le panel thérapeutique. Ces molécules peuvent agir sur l'une des deux voies de l'angiogenèse : inhibition directe par l'action du Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) sur son récepteur, ou inhibition de la voie PI3K/AKT/mTOR dans la cellule tumorale. À l'heure actuelle, 7 molécules sont disponibles dans le CRM : des inhibiteurs de tyrosine kinases (TKIs) (le Sunitinib, le Sorafenib, le Pazopanib et l'axitinib), un inhibiteur du VEGF, le bevacizumab associé à l'interféron, et les inhibiteurs de mTORS(le temsirolimus et l'everolimus) (293) [312]. Leur efficacité a été principalement évaluée en cas de carcinome rénal à cellules claires. Les recommandations de traitement varient en fonction de l'histologie tumorale et des groupes pronostiques (293) (294). Il n'a pas été démontré qu'un traitement précoce améliorerait la survie et, en cas de maladie indolente, une période d'observation doit être considérée avant de débiter le traitement médical.

Les recommandations concernent principalement les cancers du rein à cellules claires.

Il dépend de la classification pronostique et de la ligne de traitement.

Chez les patients de pronostics bon ou intermédiaire :

- La mise en route du traitement peut souvent être retardée. En effet, du fait de l'évolution souvent indolente du CRM, une période d'observation est recommandée (296).
- Première ligne : 3 médicaments peuvent être recommandés :

Le sunitinib,

Le pazopanib,

L'association bevacizumab + interféron (IFN).

Ces trois options ont le même niveau de preuve et peuvent être utilisées. La seule étude comparative entre ces options a montré que le sunitinib et le pazopanib étaient équivalents en termes d'efficacité (Motzer et al. NEJM, in press), mais une majorité de patients préfère le pazopanib dans une étude récente (295). L'association bevacizumab + IFN est volontiers utilisée dans les formes indolentes.

- Deuxième lignes : 2 médicaments ont démontré leur efficacité en cas d'échec d'un premier traitement anti-VEGF, l'everolimus (293) et l'axitinib. Il n'existe pas de critère de choix entre ces 2 options. Le sorafenib représente une option acceptable. Concernant la séquence de traitement, 1^{re}/2^{de} ligne la séquence everolimus/sunitinib est inférieure à la séquence sunitinib/everolimus n'est donc pas recommandé en 1^{ère} ligne thérapeutique (298).
- Troisième ligne :
 - Après une séquence thérapeutique utilisant 2 TKIs, l'everolimus constitue le standard (293),
 - Après une séquence thérapeutique utilisant un anti-VEGF et everolimus, un nouveau TKI ou le rechallenge avec le premier TKI constitue une option possible et recommandée.

Chez les patients de mauvais pronostic, le temsirolimus est le traitement de référence (299). Un TKI, sunitinib ou autre restent des options possibles, notamment chez les patients avec un bon pronostic.

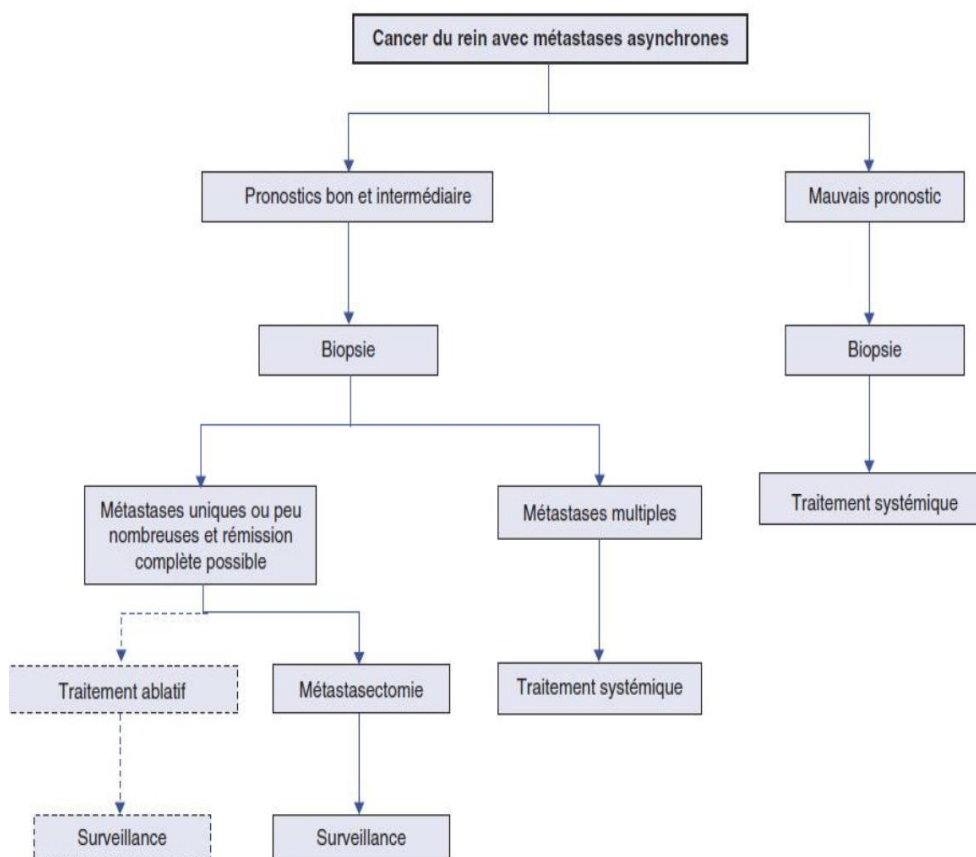
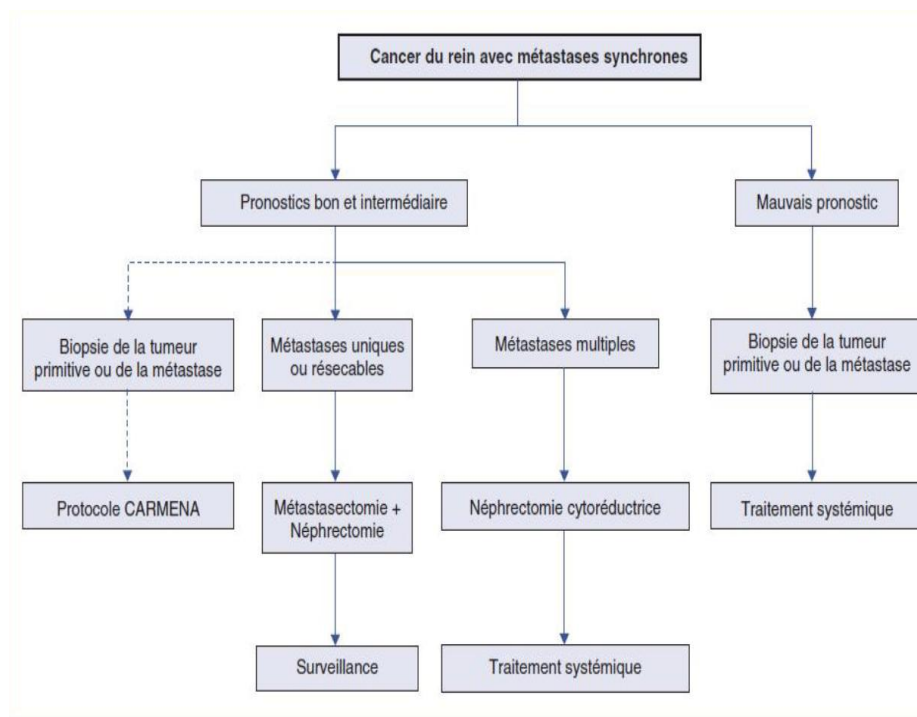
IV.7– Cancer du rein non à cellules claires :

Aucun standard n'existe dans cette situation, et les anti-VEGF restent le standard. Plusieurs études suggèrent que l'utilisation d'inhibiteurs de mTOR est possible mais l'inclusion dans un essai clinique doit être encouragée chaque fois que possible. Du fait de la rareté de ces formes, toute tumeur du rein non à cellules claires métastatique doit être présentée en RCP CARARE du fait de l'existence de ce réseau française depuis 2013 (joignable pour avis sur carare@gustaveroussy.fr). Pour les carcinomes des tubes collecteurs (carcinomes de Bellini), ou les cancers médullaires, la chimiothérapie de type urothélial est une option possible.

IV.8– Place de la radiothérapie :

La radiothérapie n'est pas recommandée comme thérapie adjuvante ou néoadjuvante du CRM. La radiothérapie stéréotaxique extra-crânienne peut être utilisée dans les formes localisées de cancer du rein en l'absence de possibilité chirurgicale ou de thérapies ablatives (option). La radiothérapie des métastases osseuses et cérébrales est recommandée en tant que thérapie palliative pour prévenir la progression et améliorer les symptômes (300). La radiothérapie cérébrale (métastases cérébrales en place) concomitante aux anti-angiogéniques notamment les inhibiteurs de tyrosine kinase doit être réalisée avec précaution. Ceci peut majorer le risque hémorragique intrinsèque dû aux traitements systémiques utilisés seuls (301). En l'absence de progression extra-crânienne, il est préférable de réaliser la radiothérapie seule et donc de réaliser une fenêtre thérapeutique des ITK. Dans le cas contraire, une dose par fraction inférieure ou égale à 2,5 Gy est recommandée.

IV.9– Recommandations (59) :



Prise en charge du cancer du rein métastatique –Recommandations générales (187)	
Recommandations concernant la place des traitements physiques dans le cancer du rein métastatique.	Grade
Une néphrectomie est recommandée pour les patients présentant un bon état général, précédant un traitement par INF- α .	A
Chez les patients de pronostic intermédiaire, la néphrectomie précédant un traitement anti-angiogénique est recommandée mais une inclusion au protocole CARMENA est préférable.	C
Chez les patients de mauvais pronostic, la néphrectomie avant traitement anti-angiogénique n'est pas recommandée.	C
Chez les patients de pronostic intermédiaire, la chirurgie des métastases, lorsqu'elle permet d'obtenir une réponse complète chirurgicale, doit être proposée.	C
Chez les patients de pronostics bon ou intermédiaire, les traitements ablatifs peuvent être proposés en cas de métastases uniques ou peu nombreuses, non	C
La radiothérapie n'est pas recommandée comme thérapie adjuvant ou néoadjuvante. Elle est une option thérapeutique pour obtenir un contrôle local en cas de contre-indication à la chirurgie ou aux thérapies ablatives.	B
La radiothérapie des métastases osseuses et cérébrales est recommandée en tant que thérapie palliative pour prévenir la progression et améliorer les symptômes.	B

Traitement médical de première ligne du cancer du rein métastatique (187)

Histologie	Groupes pronostiques	Standard	Option
Carcinomes rénal à cellules claires	Bon et intermédiaire	Sunitinib(grade A)	Cytokine (grade B)
		Bevacizumab + IFN (grade A)	Sorafenib (grade B)
		Pazopanib (grade A)	Observation
	Mauvais	Temsirolimus (grade A)	Sunitinib (grade B)
			Pazopanib (grade B)
Autres histologiques		Essai thérapeutique	Inhibiteur de mTOR
			Sunitinib
			Sorafenib

Traitement médical de deuxième ligne du cancer du rein métastatique (187)

Histologie	Première ligne	Standard	Option
Carcinome rénal à cellules claires	Cytokine	Sorafenib (grade A)	Sunitinib (grade B)
		Pazopanib (grade A)	Bevacizumab (grade B)
		Axitinib (grade A)	Temsirolimus (grade C)
	Inhibiteur du VEGF	Everolimus (grade A) Axitinib (grade A)	Sorafenib (grade B)
Autres histologiques		Essai thérapeutique	

Traitement médical de troisième ligne du cancer du rein métastatique (187)

Histologie	Lignes précédentes	Standard
Carcinome rénal à cellules claires	2 inhibiteurs du VEGF	Everolimus (grade A)
	1 TKI puis everolimus	TKI (grade B)
Autres histologique		Essai thérapeutique

IV.10– Suivi :

Il n'y a pas de schéma de suivi ayant démontré une supériorité après l'obtention d'une rémission complète par un traitement physique. Le suivi est classiquement effectué par tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne tous les 3 à 6 mois. Le suivi au cours d'une thérapie systématique dépend de la molécule et du schéma d'administration utilisés. La réponse tumorale est évaluée par tomodensitométrie thoracique abdominale et pelvienne tous les 2 à 4 mois selon les critères RECIST (302).

V) PRISE EN CHARGE DES SITUATIONS CLINIQUES PARTICULIERES

V.1) Tumeurs kystiques :

La large prescription des examens radiologiques au cours des 30 dernières années a conduit à une augmentation de l'incidence des tumeurs du rein. Cinq à 7 % des tumeurs du rein sont de nature kystique. Les tumeurs kystiques sont de bon pronostic car peu agressives et de bas grade. Elles sont le plus souvent de découverte fortuite car asymptomatiques (302). La forme anatomopathologique la plus fréquente est le carcinome à cellules claires. Une imagerie rénale en coupes (TDM, IRM) sans et avec injection de produit de contraste est recommandée pour caractériser les kystes atypiques du rein (302). Une échographie de contraste peut être réalisée en cas de contre-indication au TDM ou à l'IRM. Les masses rénales kystiques sont classées en fonction de leurs atypies par la classification de Bosniak répartie en 5 types (I, II, IIF, III et IV) (302). Dans cette classification, le risque de tumeurs kystiques augmente de manière progressive (allant du type I bénin au type IV malin dans plus de 95% des cas) il n'y a pas d'indication réaliser la biopsies des tumeurs kystiques, à part éventuellement pour les kystes Bosniak 4 où un contingent tissulaire cible est clairement identifié sur les examens d'imagerie (303).

Tableau 9 : Classification de Bosniak modifiée

Critères diagnostiques (187)	
Type I « Kyste simple »	Densité hydrique (< 20 UH) Homogène Limites régulières sans paroi visible Absence de rehaussement (< 10 UH).
Type II« Kyste atypique»	Cloisons fines Fines calcifications pariétales Kyste hyperdense (> 50 UH) Absence de rehaussement (< 10 UH).
Type IIF	Cloisons nombreuses et fines Paroi légèrement épaissie Calcifications pariétales et des cloisons, régulières Kyste hyperdense et entièrement intra-rénal et ≥3cm
Type III « Kyste suspect »	Cloisons nombreuses et épaissies Paroi épaisse Limites irrégulières Calcifications épaisses, irrégulières Contenu dense (> 20 UH) Rehaussement de la paroi ou des cloisons.
Type IV« Cancer à forme « kystique »	Paroi épaisse et irrégulière Végétations ou nodules mural Rehaussement de la paroi ou des végétations Contingent tissulaire avec rehaussement.

Tableau 10:Recommandations de prise en charge des tumeurs kystiques du rein modifiée (187).

Classification de Bosniak modifiée	Recommandations de prise en charge (187)	Grade
Type I « Kyste simple »	Aucune surveillance n'est recommandée dans les kystes simples asymptomatiques.	C
Type II« Kyste atypique»	Seuls les kystes simples symptomatiques justifient un traitement qui sera typiquement une résection laparoscopique ou robotique de dôme saillant.	C
Type IIF	Une surveillance tous les 6 mois pendant 5 ans est recommandée, basée sur une imagerie en coupes selon les mêmes modalités. En cas d'apparition de rehaussement des cloisons, il est recommandé d'interrompre la surveillance et de réaliser une exérèse selon les règles de la chirurgie oncologique.	
Type III « Kyste suspect » Type IV « Cancer à forme kystique »	L'exérèse du dôme saillant du kyste est strictement proscrite pour tout kyste III. En raison de la forte probabilité de malignité (50 % dans les kystes III, > 95 % dans les kystes IV), la chirurgie d'exérèse selon les principes oncologiques est recommandée	C

V.1.1) Kystes de type IIF :

Il est parfois difficile de différencier un type II d'un type III, raison pour laquelle le type IIF a été créé. Les kystes rénaux IIF sont présumés bénins mais requièrent une imagerie de surveillance pour prouver leur bénignité (302). Dans cette classe, différencier un kyste multiloculaire et un carcinome multiloculaire

kystique à cellules claires n'est pas possible avec l'imagerie. Le but de la surveillance est de ne réaliser l'exérèse selon des règles carcinologiques qu'en cas de modification des parois du kyste.

Le point essentiel afin de différencier les kystes IIF des types III est l'absence de rehaussement des parois et des cloisons du kyste après injection de produit de contraste. L'IRM est intéressante dans les kystes présentant des calcifications ou les kystes hyperdenses pour l'étude du rehaussement des cloisons qui sont dans ces cas difficilement analysables. En dehors de ces cas, les performances du scanner et de l'IRM sont comparables (302). L'échographie de contraste est en évaluation dans cette indication. Il existe une stabilité du kyste dans la majorité des cas. Une évolution radiologique est constatée dans 15% des cas. L'augmentation du volume du Kyste est moins prédominante que la modification des cloisons et l'apparition d'un rehaussement. Les séries font état de cancer entre 5 et 20 % des cas (302).

Les Kystes Bonsiaks 2F et 3 nécessitent le plus souvent un avis d'expert. Les examens d'imagerie seront, dans cette situation, volontiers multimodaux (TDM, IRM et échographie de contraste)

V.1.2) Kystes denses :

La densité spontanée est > 50 UH. Ces kystes sont homogènes avec des limites régulières et surtout ne se rehaussent pas après injection de produit de contraste. Ces kystes sont surveillés et ne relèvent pas d'un traitement chirurgical.

V.2) Tumeurs bilatérales et multifocales :

Cinq pour cent des tumeurs du rein sont bilatérales. Parmi les patients, une proportion importante présente une tumeur multifocale sur le rein. Le caractère multifocal d'une tumeur est fréquemment sous-estimé sur les examens d'imagerie (304). La préservation du capital néphronique représente un enjeu majeur dans la prise en charge de ces tumeurs, d'autant plus qu'elles surviennent volontiers à un âge jeune lorsqu'elles peuvent être associées à une maladie génétique héréditaire (305).

Une biopsie doit être systématiquement réalisée avant tout primo-traitement. Une consultation à la recherche d'une maladie génétique héréditaire doit être recherchée de principe. En cas de tumeurs bilatérales, c'est le rein pouvant bénéficier d'une chirurgie conservatrice qui doit être opéré en premier. En effet, après une néphrectomie élargie, la chirurgie conservatrice sur le rein controlatéral restant expose au risque de dialyse transitoire par nécrose tubulaire aiguë. En cas de tumeurs malignes bilatérales, les options thérapeutiques comprennent : la chirurgie conservatrice parfois itérative, les thérapies mini-invasives (radiofréquence ou cryothérapie) et la surveillance active. Dans la maladie de VHL, les tumeurs malignes sont classiquement traitées à partir du seuil de 30 mm . Ces tumeurs multifocales et bilatérales sont à haut risque de récurrence locale après traitement des tumeurs initiales (306).

Recommandations pour la prise en charge des tumeurs bilatérales du rein (187).		Grade
Une consultation d'oncogénétique doit être proposée de principe		B
Une biopsie doit être systématiquement réalisée avant tout primo-traitement.		D
En cas de tumeurs bilatérale, c'est le rein pouvant bénéficier d'une chirurgie conservatrices qui doit être opéré en premier		D

V.3) Rein unique :

Le traitement d'une tumeur sur un rein unique représente un véritable challenge pour éviter au patient le passage en dialyse définitive (331–334). L'objectif principal de la prise en charge reste cependant le traitement curatif du cancer. Une biopsie doit être réalisée avant tout primo-traitement pour savoir si la lésion est maligne ou non.

Avant l'intervention, une consultation auprès d'un néphrologue doit être organisée pour faire un bilan de la fonction rénale (créatinine, clairance MDRD, recherche d'une néphropathie sous-jacente) et expliquer les principes de la dialyse. Le traitement de référence de la tumeur dans ce contexte reste chirurgical. Une chirurgie conservatrice du rein doit être réalisée chaque fois que possible. Les résultats oncologiques et fonctionnels à long terme sont satisfaisants. La série de Ching rapporte à 5 et 10 ans : un taux de survie globale respectivement de 78,5 et 58,5 % ; une moyenne de la filtration glomérulaire respectivement de 35 et 34 ml/min et un taux de survie sans récurrence respectivement de 72 et 63 % (307). La chirurgie ouverte reste la technique de référence. La chirurgie coelioscopique ou robotique peut être utilisée dans cette situation dans des centres experts (308) (309). Les thérapies mini-invasives percutanées (radiofréquence ou cryothérapie) représentent une alternative thérapeutique possible avec cependant des résultats sur la survie sans récurrence inférieurs à la chirurgie. Les principaux avantages de ces thérapies résident dans la préservation du capital néphrotique et la possibilité de réaliser des traitements itératifs (310).

Recommandations pour la prise en charge des tumeurs sur rein unique (187)		Grade
Une biopsie doit être réalisée avant tout primo-traitement.		D
Avant l'intervention, une consultation auprès d'un néphrologue doit être organisée pour faire au mieux le bilan de la fonction rénale et expliquer les principes de la dialyse.		D
Une chirurgie conservatrice du rein doit être réalisée chaque fois que possible.		C
Les thérapies ablatives (radiofréquence ou cryothérapie) représentent une option intéressante comme rattrapage après récurrence de chirurgie ou comme primo- traitement.		C

V.4) Cancers du rein et insuffisance rénale chronique :

Les cancers du rein développés chez les patients qui présentent une insuffisance rénale chronique sont :

- 10 fois plus fréquent que dans la population général ;
- De bon pronostic et de bas grade ;
- exceptionnellement métastatiques ;
- le plus souvent découvert fortuite au cours de la surveillance du patient insuffisant rénal chronique ou au cours d'un bilan pré-greffe ;
- moins fréquemment des carcinomes à cellules claires (89% dans générale vs 59 % dans cette population) ;
- plus fréquemment des carcinomes tubulopapillaires (37% dans cette population vs 7 % dans la population générale) (311).

Une imagerie annuelle (échographie rénale ou TDM multiphasique) doit être réalisée chez les patients qui présentent une insuffisance rénale chronique en raison de la plus grande fréquence de cancer du rein dans cette population.

V.5) Cancers du rein et transplantés rénaux :

C'est une situation rare de diagnostic précoce grâce au suivi de greffe . Les tumeurs sont fréquemment de nature tubulo-papillaire (318) .Il est recommandé de faire une biopsie systématiquement. La néphrectomie partielle peut être très complexe (319). Du fait de la rareté de la situation, il n'y a pas de recommandation précise quant au meilleur traitement. La décision doit être prise au cas par cas de façon multidisciplinaire et doit tenir compte de la difficulté attendue de la chirurgie, de la fonction du transplant et du plateau technique disponible, justifiable chaque fois que cela est possible d'un traitement conservateur (chirurgical de type tumorectomie ou percutané par radiofréquence ou cryothérapie)(312).

DEPISTAGE

Le dépistage du CCR est individuel et réservé aux malades à risque en particulier les familles ayant présenté des cancers du rein et les insuffisants rénaux. Le rôle de l'hérédité est déterminant.

I. INDICATIONS

A. Le dépistage génétique :

1. Dans le cadre de la maladie de Von Hippel Lindeau :

Il s'agit d'un typage génétique indiqué dès l'âge de 5 ans par un généticien, il concerne :

- Les sujets atteints
- Les sujets prédisposés dans la famille du sujet atteint.

2. Devant un cancer à cellules rénales bilatérales ou multiples :

Il convient de réaliser un diagnostic génétique à la recherche de la mutation du gène VHL même en l'absence de la maladie de Von Hippel Lindeau dans cette population

B. La surveillance morphologique régulière :

Elle est indiquée :

- Chez les patients porteurs ou apparenté à un sujet porteur de la maladie de Von Hippel Lindeau
- Dans le cadre des cancers familiaux
- Dans le cadre d'un cancer du rein chez un sujet de moins de 45 ans sans signes de la maladie de VHL.
- Les insuffisants rénaux dialysés

- Les sujets transplantés
- Pour les sujets avec un kyste classé IIF selon la classification de Bosniak.
- L'intérêt d'un dépistage systématique par l'échographie reste controversé en raison de la faible incidence du cancer dans la population générale

II .LES MOYENS

1– Dans le cadre de la maladie de VHL :

La surveillance est réalisée dès l'âge de 5ans. Elle repose sur :

- Une échographie, une TDM ou une IRM des reins et des surrénales
- Un fond d'œil tous les ans
- Une IRM cérébrale et médullaire

2– Dans le cadre des cancers du rein familiaux

En absence de signes de la maladie génétique, il est licite de proposer une surveillance dans cette population dès l'âge de 30 ans ou 10 ans avant l'âge correspondant à l'âge du diagnostic du cas le plus précoce dans la famille. Il s'agit d'une surveillance par une échographie rénale tous les deux ans.

3– Cancer du rein chez un sujet de moins de 45 ans :

La surveillance reposera sur une échographie tous les 2 ans.

4– Les insuffisants rénaux dialysés et les transplantés :

Cette population nécessite une surveillance échographique annuelle.

5– Les sujets avec un kyste classé IIF selon la classification de Bosniak :

Il s'agit d'une surveillance tous les 6 mois pendant 2 ans. Elle repose sur la réalisation, d'une TDM, et d'une IRM.

SUIVI

Déceler les récurrences métastatiques et locales, avec l'espoir de pouvoir les traiter, reste la préoccupation dominante de la surveillance. Une surveillance post opératoire est donc recommandée. Celle-ci doit tenir compte des facteurs de risque de récurrence. Un consensus existe pour une surveillance adaptée au stade pathologique et aux sites préférentiels de récurrence.

I. LES MOYENS

La surveillance est identique après néphrectomie élargie ou partielle (73). Lam propose un protocole non encore validé dans le cadre de la surveillance des patients directement issu de l'UISS qui classe les patients en fonction du risque de récurrence (313) (figure 38).

Le sous-comité du CCAFU propose l'utilisation de ce protocole, en y ajoutant toutefois la réalisation d'une TDM abdominale annuelle les cinq premières années pour les patients à faible risque et à risque intermédiaire.

Ainsi la surveillance est essentiellement basée sur :

- L'examen clinique,
- Les examens biologiques incluant le bilan hépatique, le dosage des phosphatases alcalines ainsi que la calcémie,
- La radiographie du thorax
- Le scanner abdominal
- Le scanner thoracique

Algorithme UISS ^(13, 14)

A- Tumeurs localisées

Stade TNM	T1				T2	T3				T4
Grade de Fuhrman	1-2		3-4		↓	1		> 1		↓
ECOG PS	0	≥ 1	0	≥ 1		0	≥ 1	0	≥ 1	
Risque	Faible	Inter						Élevé		
Survie à 5 ans	92 %	67 %						44 %		

B- Tumeurs métastatiques

Stade TNM	N1M0	N2M0/M1							
Grade de Fuhrman	↓	1		2		3		4	
ECOG PS		0	≥ 1	0	≥ 1	0	≥ 1	0	≥ 1
Risque	Faible	Inter	Faible	Inter				Élevé	
Survie à 3 ans	37 %	23 %	37 %	23 %				12 %	

Figure 40 Risque de récurrence tumorale selon l'algorithme UISS

II. LE RYTHME

Le rythme de la surveillance est fonction du risque de récurrence

- Pour les patients à faible risque de récurrence : une surveillance annuelle est proposée pendant 5 ans.
- Pour les autres groupes : une surveillance semestrielle pendant 3 ans puis annuelle pendant 7 ans est proposée.
- Pour les patients N+, il est justifié de débuter la surveillance au 3ème mois postopératoire.

Il n'est pas nécessaire de rechercher systématiquement des métastases osseuses, abdominales ou cérébrales en l'absence de symptômes ou d'anomalies biologiques. Le tableau qui suit regroupe les modalités de suivi post opératoire des patients en fonction du risque de récurrences.

*Tableau 11: Tableau récapitulatif des recommandations de suivi du cancer du rein
du CCAFU 2005*

Risque de récurrence	Fréquence	Durée	Modalités
Faible risque	annuelle	5ans	TDM abdominale TDM thoracique Biologie optionnelle
Risque Intermédiaire	semestrielle : 3ans puis annuelle	10ans	TDM abdominale TDM thoracique Biologie optionnelle
Haut risque	semestrielle : 3ans	10ans	TDM abdominale TDM thoracique Biologie
Tumeurs N+	même suivi à débuter à 3 mois	10ans	TDM abdominale TDM thoracique Biologie

MATERIEL ET METHODES

I. Type de l'étude

L'objectif de notre travail est de faire une mise au point sur la prise en charge des tumeurs rénales au CHU HASSAN II Fès à travers une étude rétrospective concernant 146 patients pris en charge du 01 Janvier 2011 au 01 Décembre 2018.

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

Il s'agit d'une analyse essentiellement descriptive ayant porté sur les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, ainsi qu'aux résultats thérapeutiques et à l'évolution des patients atteints de tumeur du rein. 146 dossiers exploitables sur un nombre total de 168 ont été analysés. 22 patients dont les dossiers étaient incomplets ont été exclus de notre étude.

1.Critère d'inclusion :

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

Tous les patients sont prise en charge au Service de Urologie et Oncologie médicale de CHU HASSAN II Fès.

2.Recueil des données :

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

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

la classification TNM, le site et le nombre des métastases, les données des examens biologiques.

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

Les traitements reçus : néphrectomie, traitement antiangiogénique, Radiothérapie, chirurgie de masses résiduelles ou de métastases. La réponse au traitement : évaluée selon les critères RECIST V1.1 (annexe 2) Le taux de réponse objective (RO) est défini par la somme des réponses partielles (RP) et des réponses complètes (RC).

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

Le suivi :

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

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

La médiane de suivi est calculée depuis la date des dernières nouvelles (soit la dernière consultation pour les sujets vivants, soit la date du décès pour les sujets morts) par rapport à la date du diagnostic. Survie sans récurrence est définie par la période entre la date du diagnostic et la date de la rechute ou de la progression.

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

3. Analyse statistique a été fait par le service d'Épidémiologie de CHU

HASSAN II

- Analyse descriptive : mesure des fréquences, calcul de médiane, de moyenne, écart type et des intervalles de confiance à 95% (IC 95%)
- Étude Analytique: Tests statistiques de comparaison de fréquences ou de moyennes.

4. Considérations éthiques :

Le recueil des données a été effectué avec respect de l'anonymat des patients et de la confidentialité de leurs informations

RESULTATS

I- Caractéristiques épidémiologiques :

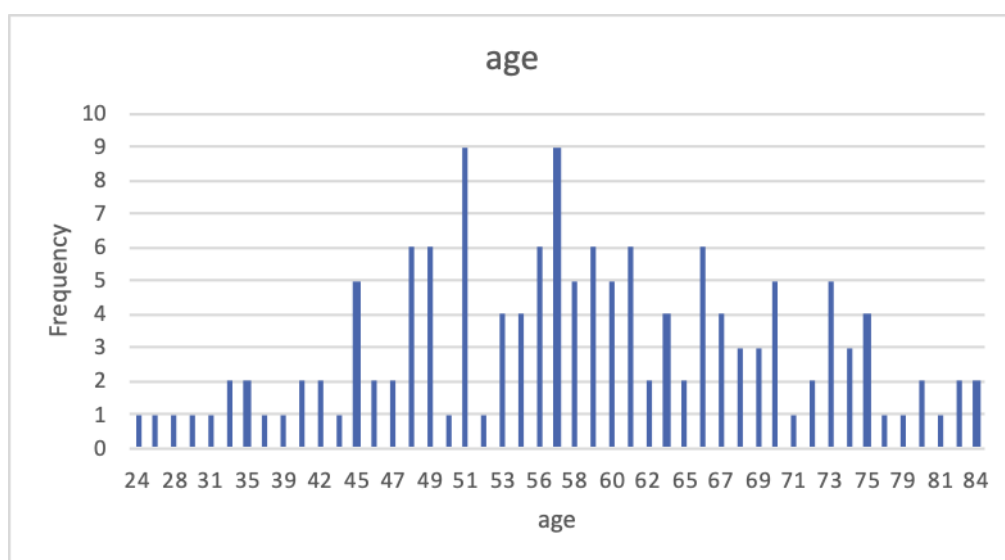
1. Fréquence :

145 patients pris en charge du 01 janvier 2011 au 01 Décembre 2018 au CHU HASSAN II pour tumeurs du rein été colligés.

La fréquence annuelle était de 16.8 nouveaux cas par an.

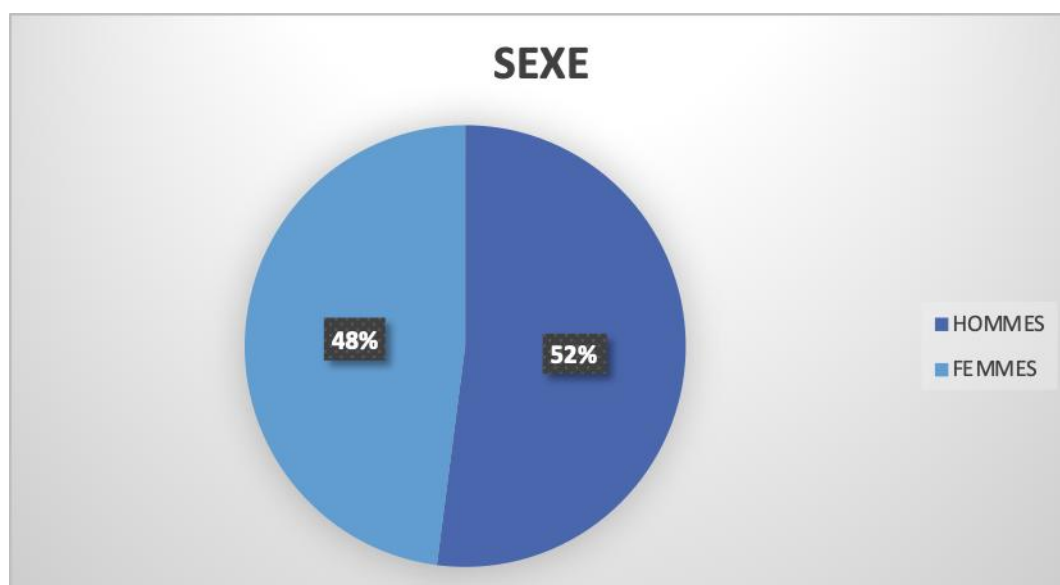
2. Age :

L'âge moyen était de 58 ans avec des extrêmes d'âge allant de 24 à 84 ans.



3. Sexe

Les patients se répartissaient en 76 hommes (52%) et 70 femmes (48%)



II-Caractéristiques cliniques :

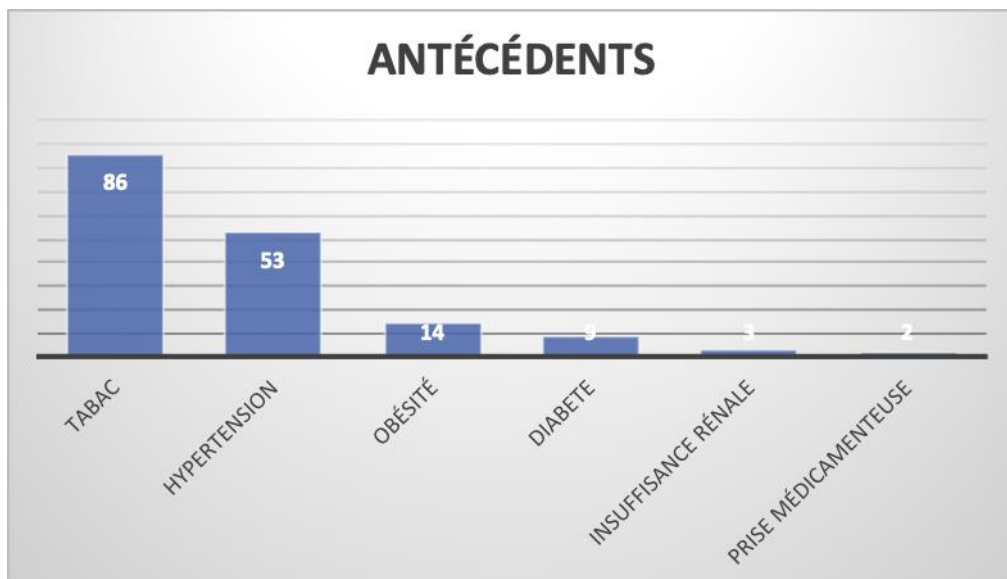
1.Délai du diagnostic :

Le délai moyen entre le début de la symptomatologie et la consultation était de 7.01 mois avec des extrêmes de 15 jours et 24 mois.

2.Antécédents :

a-personnels :

- Tabac : 52 patients avaient un tabagisme actif soit 35.6%, notion de tabagisme passif chez 15 patients soit 10,3%,tabagique sevré chez 19 patients soit 13.0%
- Hypertension Artérielle : 53 patients avaient un antécédent d'hypertension artérielle soit 36.3%
- Obésité : 14 patientes étaient obèses soit 9.6 %.
- Diabète : 9 patients étaient diabétiques
- 3 de nos patients avaient un antécédent d'insuffisance rénale
- Prise médicamenteuse : une malade était sous Levothyrox 50mg, une malade sous traitement pour vulvopathie.
- Pas d'antécédent d'hémodialyse ni d'antécédent de tumeur rénale ni de greffe rénale ou d'exposition professionnelle.



b-familiaux :

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

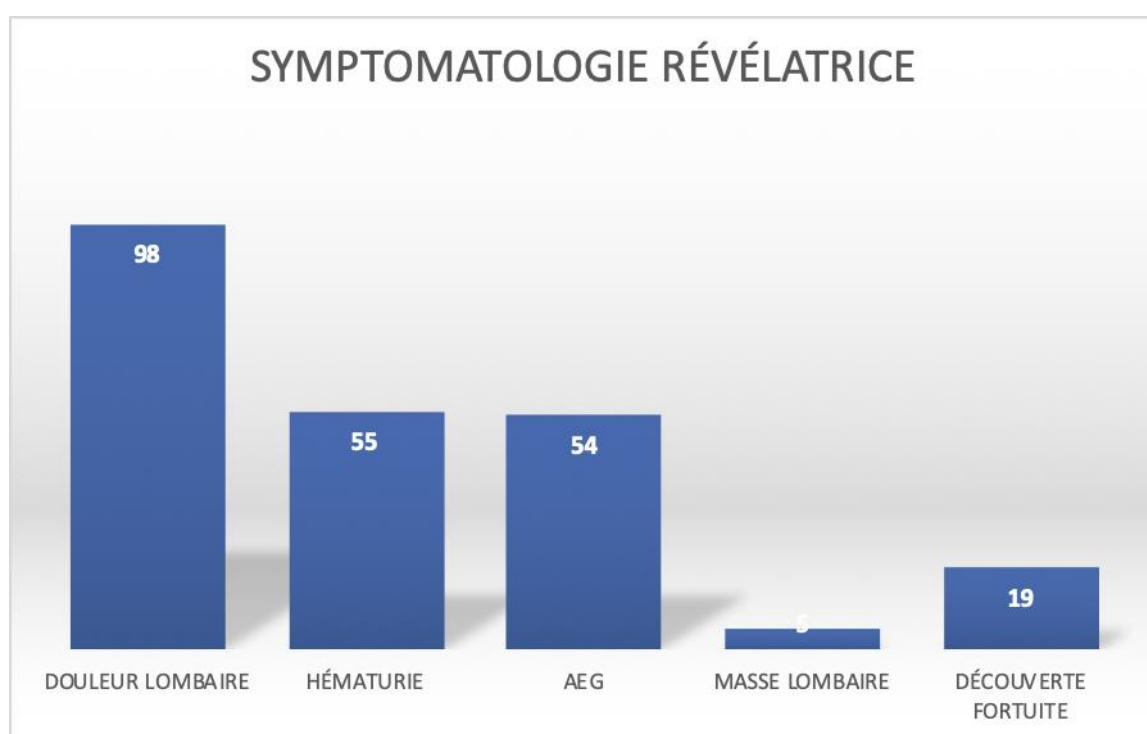
c-Chirurgicaux :

17 de nos patients ont des antécédents chirurgicaux (11,64%).

- Une malade opérée pour glaucome il y a 13 mois
- 6 malades cholécystectomisées
- Une malade a été opérée il y a 2 ans pour un neurinome en regard de L5
- Un malade a été amputé de la cuisse droite il y a 6 ans pour ostéosarcome du genou droit
- Une patiente a été opérée par thyroïdectomie totale il y a 7 ans avec substitution par Levothyrox
- Un malade a été opérée pour kyste rénal droit il y a un an, et il y a 5 mois pour kyste rénal droit abcédé
- Un malade a été amputé de la cuisse droite il y a 6 ans pour ostéosarcome du genou droit
- Un malade opérée pour fracture de rotule il y a 2ans
- 4 ayant antécédents de appendicectomie

3.Symptomatologie révélatrice :

La douleur lombaire est l'expression clinique la plus fréquente, en effet la lombalgie est retrouvée chez 98 de nos patients soit dans 67.1% des cas. 55 patients présentaient une hématurie (soit 37.7%), L'altération de l'état général est notée chez 54 malades (soit 37.0%), La masse palpable a été rapportée chez 5 cas soit 3.42%. En revanche la découverte fortuite n'est retrouvée que chez 19 patients soit 13.00%.



4. Examen clinique :

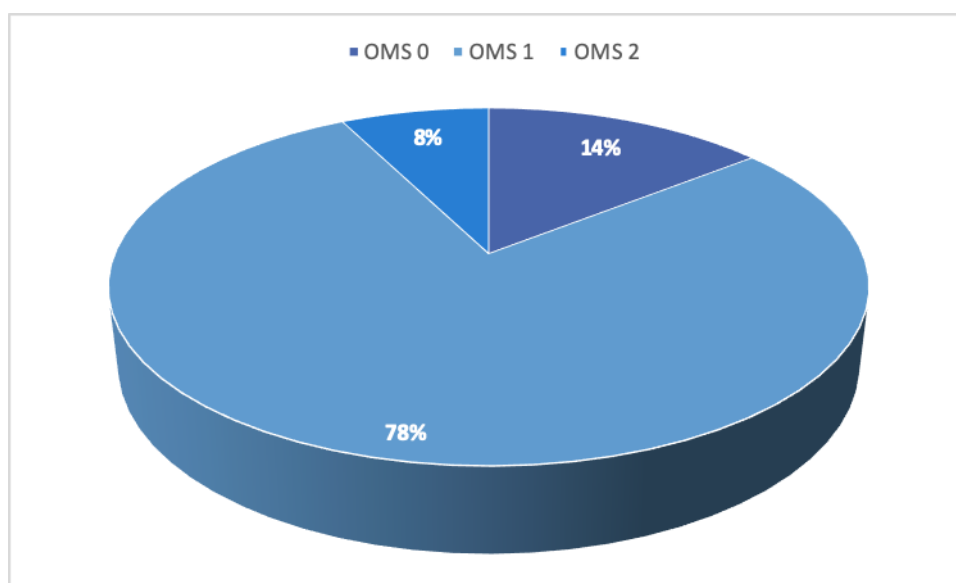
a- État général :

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

21 patients avaient un oms à 0

114 patients avaient un oms à 1

11 patients avaient un oms à 2



b- Examen Urogénital :

L'examen urogénital a révélé:

- Un contact lombaire chez 59 patients,
- Hématurie chez 54 patients
- Douleur lombaire chez 102 patients
- Un examen urogénital sans particularités chez 20 patients

c- Examen des aires ganglionnaires :

Tous les patients avaient des aires ganglionnaires libres

d- Examen général :

L'examen général était sans particularités chez 112 patients.

Une hépatomégalie a été retrouvée chez 9 patients. 5 patients présentaient des douleurs osseuses.

III- Caractéristiques anatomopathologiques :

1- Diagnostic positif :

Le diagnostic positif a été porté sur la pièce de néphrectomie qui a constitué en même temps un geste thérapeutique chez 111 cas.

La ponction biopsie percutanée a été réalisée dans 35 cas.

9 patients porteurs d'une tumeur localement avancée avant d'instaurer un traitement antiangiogénique néoadjuvant.

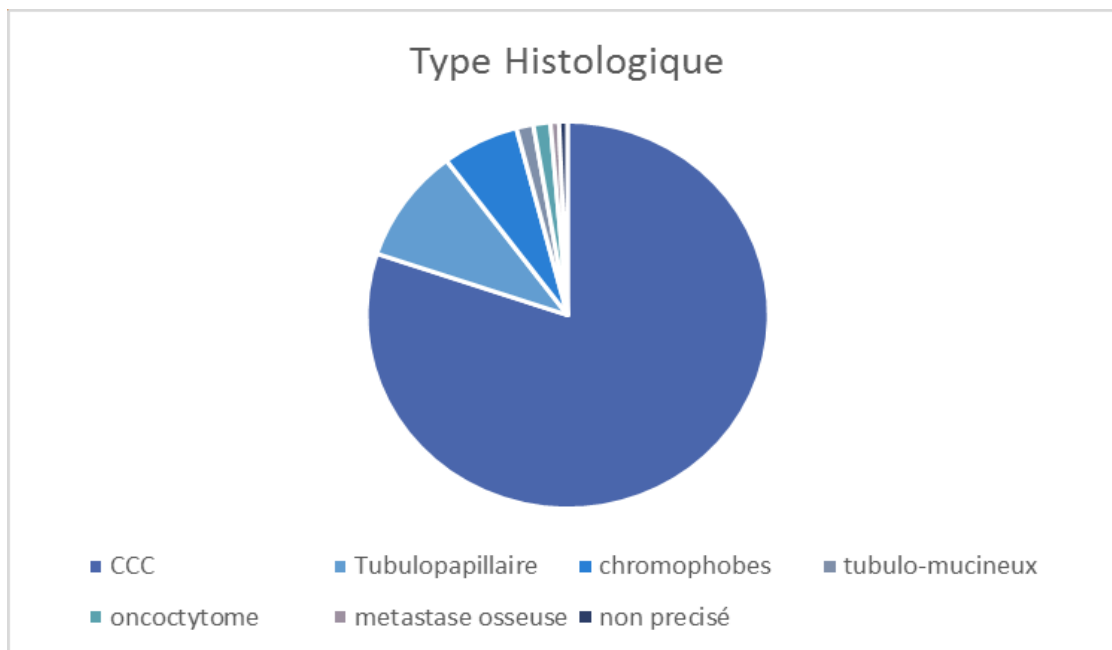
8 cas présentant un cancer du rein métastatique avec une tumeur primitive non extirpable chirurgicalement.

9 patients qui présentaient des métastases hépatiques révélatrices.

5 patients âgés en mauvais état général porteurs d'un cancer du rein métastatique.

2- Type histologique :

Le carcinome rénal à cellules claires a été le type histologique le plus fréquent, retrouvé chez 117 patients soit 80.10%, le carcinome papillaire a été retrouvé chez 14 (9.6%) patients, du carcinome à cellules chromophobes chez 9 patients et 2 cas de carcinome tubulo-mucineux à cellules fusiformes, 2 cas de oncocytome, chez un malade, une localisation rénale d'ostéosarcome et 1 processus carcinomateux dont le sous type n'as pas pu être précisé.



3– Facteurs pronostiques :

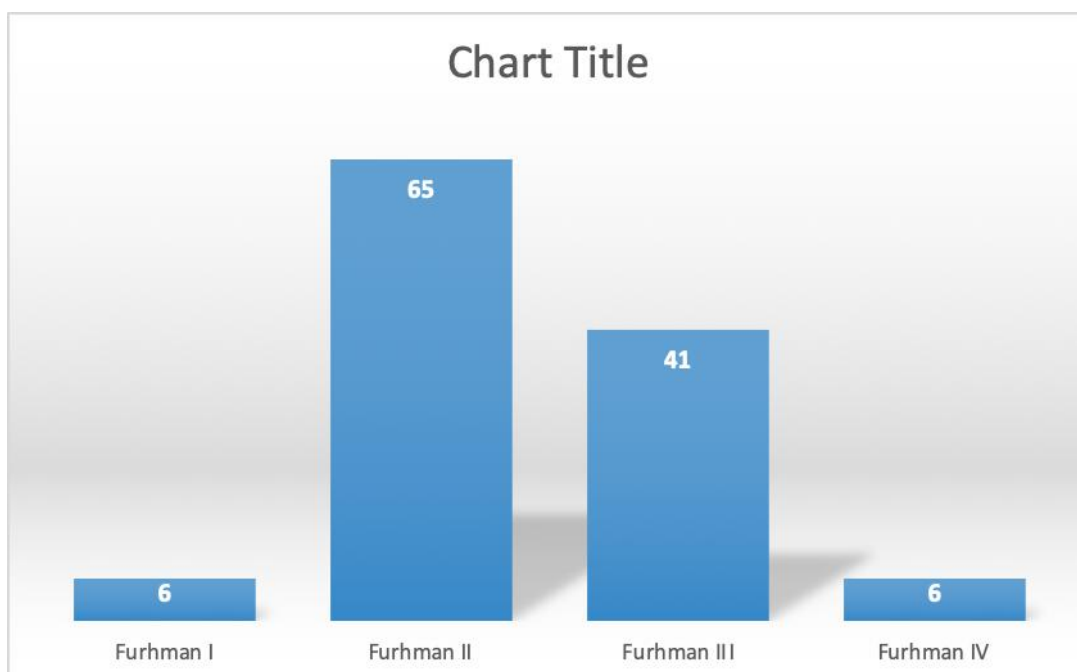
Grade de Fuhman a été réalisée chez 118 patients soit 80.82%

6 patients présentaient un grade 1 de Fuhman soit 5.1%,

65 patients présentaient un grade 2 de Fuhman soit 55.1%,

41 patients présentaient un grade 3 soit 34.7%,

Et 6 patients présentaient un grade 4 soit 5.1 %.



IV – Bilan Radiologique :

1. Extension locale :

- **Échographie**

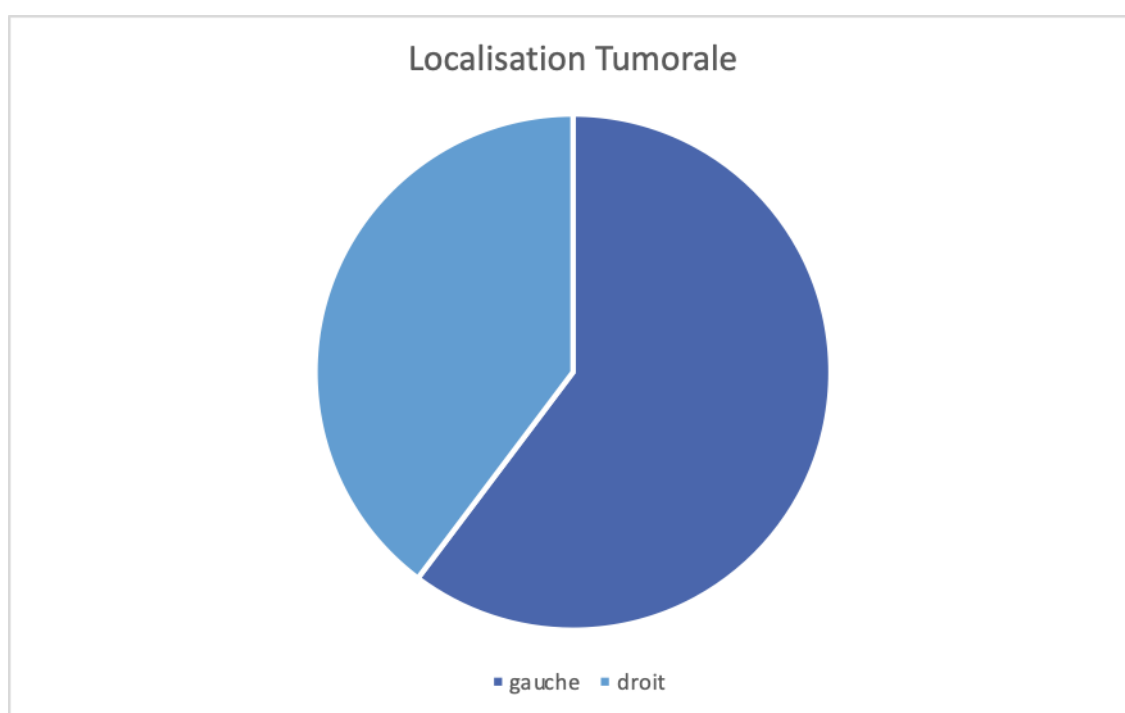
L'échographie rénale a été réalisée chez 77 patients

- **Tomodensitométrie (TDM)**

La TDM a été réalisée chez tous les patients de notre étude. Elle a confirmé le diagnostic dans la majorité des cas. Le processus tumoral était du côté gauche chez 88 patients (62.28%), et du côté droit chez 58 patients (39.72%). Aucun cas de bilatéralité n'a été noté chez nos patients. Il s'agit d'une masse de densité tissulaire (70%), hétérogène (15%), avec foyers de nécrose et calcifications se rehaussant après injection de produit de contraste.

La taille moyenne de toutes les tumeurs était 12,4cm avec des extrêmes de 5 cm et 20 cm

L'envahissement veineux a été révélé chez 19 cas, l'atteinte capsulaire chez 18 cas. L'extension au niveau de la graisse périrénale dans 35 cas.



- **L'imagerie par résonance magnétique (IRM)**

L'IRM réalisée chez 2 malades ; un malade opéré pour un neurinome en regard de L5, 2 ans avant ses lombalgies lombaires et chez un malade qui a confirmé l'absence de récurrence.

2. Extension à distance :

La Tomodensitométrie thoraco-abdominale :

La TDM TA a été réalisée dans le cadre du bilan d'extension chez 131 malades de notre série.

- Elle était normale dans 17 cas
- Elle a révélé des métastases dans 114 cas avec plusieurs sites métastatiques peuvent être associés ganglionnaires dans 15 cas.

86 cas métastases pulmonaires.

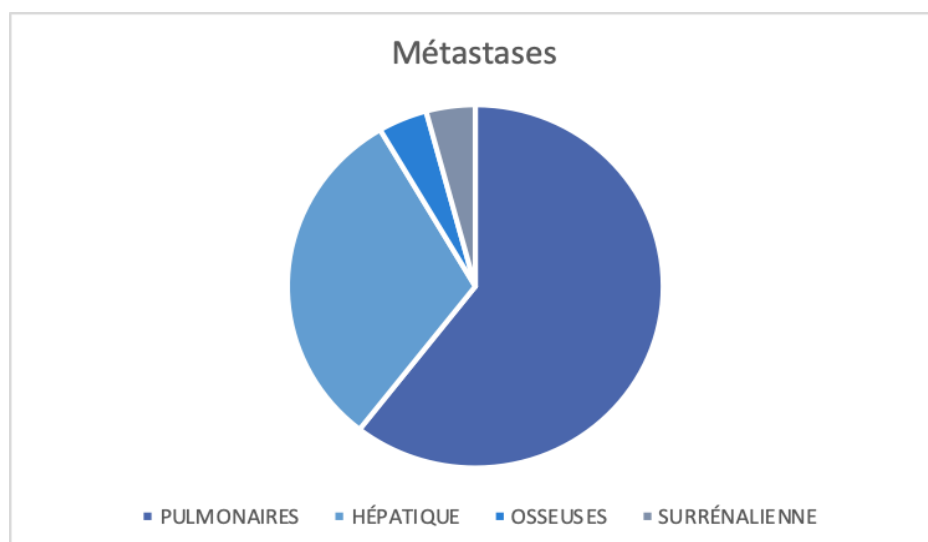
44 cas de métastase hépatiques et 6 cas de métastases osseuses.

Surrénalienne chez 6 cas.

La TDM cérébrale a été réalisée chez 3 patients objectivant la présence de métastases cérébrales devant signes d'appels

La scintigraphie osseuse :

5 malades ont bénéficiés d'une scintigraphie osseuse devant des douleurs osseuses intenses, elle a mis en évidence des localisations osseuses secondaires dans un 3 cas.



V-Bilan Biologique :

Dans notre série, tous les patients ont bénéficié d'un bilan biologique fait de Numération formule sanguine (NFS), Vitesse de sédimentation, fonction rénale, calcémie, LDH

- Vitesse de sédimentation

Cet examen biologique a été réalisé chez 132 de nos patients qui est revenu normal.

- La Numération formule sanguine (NFS)

La NFS réalisée chez tous nos patients a objectivé :

Une anémie chez 106 patients, soit 72.6%

Une polyglobulie chez 31 patients, soit 21.23 %.

- Fonction rénale

L'évaluation de la fonction rénale par le dosage de l'urée sanguine et de la créatinine a mis en évidence une insuffisance rénale chez 32 patients, soit 21.9%

- Bilan Hépatique

Il était perturbé chez 31 patients, soit 21.2 %

- Taux de LDH

Il était normal chez 135 patients, tandis que 11 patients avaient un taux supérieur à la normal

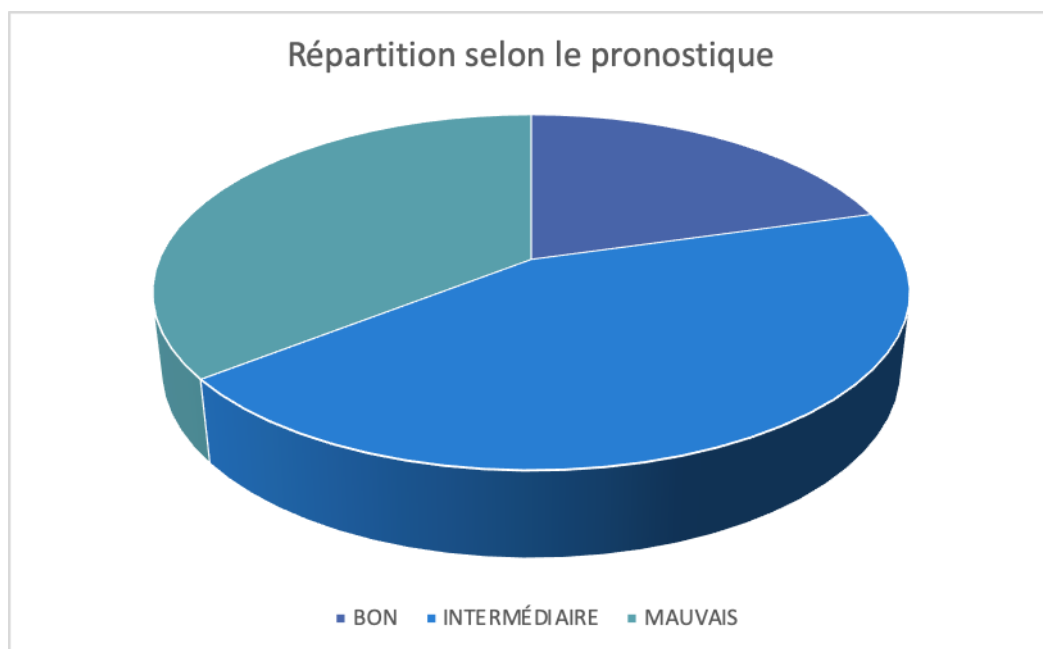
- Calcémie

Un taux sérique de calcium corrigé supérieur à 10mg /dl a été retrouvé chez 21 patients.

VI- Classification pronostique :

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

- Le pronostic était bon chez 30 cas (20.54%),
- 64 cas avaient un pronostic intermédiaire,
- 52 cas avaient un mauvais pronostic (35.62%).



VII Traitement :

1.Modalités thérapeutiques :

1-1 chirurgie

- 119 maladies de notre série ont bénéficié d'une néphrectomie totale élargie par voie sous costale.
- 112 malades avant le traitement systémique et 7 après traitement systémique.
- 9 maladies de notre série ont bénéficié d'une néphrectomie partielle.
- Le curage ganglionnaire a été réalisé chez 3 patients.
- L'abstention chirurgicale chez 18 malades a été justifiée par le stade évolué localement ou métastatique et/ou le mauvais état général avec syndrome paranéoplasique..

1-2 Immunothérapie:

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

1-3 Traitement antiangiogénique :

• 1^{ere} ligne :

Le traitement antiangiogénique a été indiqué chez 71 cas de notre étude :

10 malades n'ont pas reçu de traitement ;6 par manque de moyens et 4 avec OMS à 3

15 malades ont été mis sous sunitinib en traitement néoadjuvant et 31 malades en traitement adjuvant

Le sorafenib a été instauré en adjuvant dans 9 cas

4 malades sous everolimus en adjuvant

2 malades sous pazopanib

- 2eme ligne :

14 patients ont bénéficié d'une thérapie antiangiogénique de 2eme ligne après progression pour 6 malades sous sunitinib, pour 5 malades sous sorafenib, pour 3 patients sous everolimus

- 3eme ligne :

Aucun de nos patients n'a bénéficié d'une thérapie antiangiogénique de 3 eme

1-4 Biphosphonates

Seulement 4 patients présentant des métastases osseuses ont pu bénéficier de Biphosphonates

1-5 Chimiothérapie

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

1-6 Radiothérapie

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

VII– Évolution et Pronostic :

Notre série d'étude a été marquée par :

- 6 décès
- 14 perdu de vue,

Le suites opératoires immédiates étaient bonnes chez 102 patients.

Le suivi à long terme basé sur les arguments cliniques, et morphologiques (radiographie thorax, échographie abdominale, TDM abdominal) n'a pu pas être fait chez tous les patients.

D'une façon générale :

Après un suivi médian de 28 mois (1–59mois),

On a noté un taux de survie globale a 68% et survie sans progression a 42 % tous stades confondus.

La moyenne de la survie globale selon le pronostic était dans :

- Le groupe de bon pronostic : 40.81 mois
- Le groupe de pronostic intermédiaire : 17.85mois
- Le groupe de mauvais pronostic : 4.14 mois

DISCUSSION

I. LES CARACTERISTIQUES EPIDEMIOLOGIQUES :

A. L'AGE

L'âge moyen du diagnostic du cancer du rein est de 65 ans. Il est de 67 ans chez les hommes et de 70 ans chez les femmes. Le taux d'incidence s'élève à partir de 35 ans pour atteindre son maximum à 70 ans. Après 75 ans, cette incidence décroît (322).

Dans notre série, l'âge médian était de 58 ans avec des extrêmes allant de 24 ans à 84 ans. La tranche d'âge comprise entre 55 et 71 ans totalisait 48 % des cas.

Cet âge est proche de celui décrit dans la littérature (314).

Tableau 12: L'âge moyen de survenue du cancer du rein dans différentes séries

Série	La Médian d'âge
Bensaleh (323)	64.4
Hetet (324)	61.8
Poisson 121 (325)	59.6
Thorstenson (314)	66
Benjelloun (326)	60
Arnoux (8)	60
Notre série	58

B. LE SEXE

Le sexe ratio est d'environ deux hommes pour une femme. L'incidence est de 12.2 pour 100 000 habitants chez l'homme et de 5,7 pour 100 000 chez la femme dans les pays industrialisés (315).

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

Tableau 13: Répartition des patients atteints du cancer rénal en fonction du sexe

Série	Le Sex ratio
Bensaleh (324)	1.8
Hetet (325)	3
Poisson (326)	2,1
Benjelloun (327)	2.1
Arnoux (329)	2.5
Notre série	1.1

C. Les facteurs de risque

Plusieurs facteurs de risque ont été identifiés associés à cette pathologie, notamment le tabagisme, l'obésité et hypertension (316). Dans notre étude nous retrouvons de la même manière comme principaux antécédents les facteurs de risque dont l'hypertension artérielle, le diabète et le tabac, respectivement chez 53,04%, et 38,26% des cas. L'étude de Harir et al a retrouvé aussi que le facteur de risque le plus fréquemment observé était l'hypertension artérielle (53%) suivi par le tabagisme avec 38,2% (317).

Tableau 14: Répartition des patients atteints du cancer rénal en fonction de facteur de risque dans différents séries

Facteur de risque	Série de Harrir (317)	Notre Série
Hypertension Arterielle	53%	36.6%
Tabagisme	38.2%	59%
Obésité	11.3%	9.6%

II. DONNEES CLINIQUES :

A. LES CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE

L'utilisation de plus en plus répandue de l'échographie, de la TDM abdominale et plus récemment de l'IRM a permis d'augmenter à près de 70 % le diagnostic des cancers du rein à un stade présymptomatique. L'étude du registre américain du cancer montre une augmentation du nombre de tumeurs de moins de 3 cm diagnostiquées, passant de 32,5 % en 1993 à 43,4 % en 2004 (318).

Dans notre série 13% des tumeurs rénales ont été découverts de manière fortuite alors que d'autres séries ont rapporté des pourcentages différents. Cette différence est probablement liée à l'hétérogénéité de la population étudiée.

Tableau 15: Pourcentage des patients atteints de cancer rénal découvert fortuitement selon différentes séries.

Série	Le Pourcentage de découverte fortuite (%)
Peyromaure (339)	75.2
Agouzal (5)	3.5
Poisson (326)	51.2
Arnoux (8)	60.7
Fall (334)	2.7
Notre série	13

B. LA SYMPTOMATOLOGIE

La triade classique (hématurie, douleur et masse lombaire) est rarement présente, elle est souvent associée à un stade avancé (319). Le plus souvent, un ou deux de ces symptômes sont présents, dont les plus fréquents sont l'hématurie et la douleur. La présence d'un de ces symptômes est un facteur pronostique péjoratif (320).

*L'hématurie : Elle est révélatrice du cancer du rein dans 40% des cas. Elle est classiquement macroscopique, totale, spontanée et capricieuse, peut être isolée dans 20 % des cas. Dans la série de Fall (321), l'hématurie a présenté 50% des modes de révélation des cancers du rein. Dans la série de Benlemlih (322), elle était révélatrice dans 26,6% des cas et 45,2% des cas dans la série de Benjelloun (323). Dans notre étude, elle était retrouvée associée chez 55 malades (37.7%), ce qui rejoint les données de la littérature.

*Les lombalgies : Dans notre étude la douleur lombaire est l'expression clinique la plus fréquente, 67.1% des patients ont présenté des lombalgies. Dans la série de Fall (321), la douleur lombaire a représenté 87,8% des motifs de consultation, alors que dans les séries de Poisson (324) et d'Arnoux (325), elle a représenté 29,1% et 9,7% respectivement.

*La Masse lombaire : Elle est de plus en plus rarement un mode de découverte, retrouvée dans seulement 2 à 5% des cas, témoignant d'une tumeur déjà évoluée. Dans la série de Fall (321), la masse lombaire a été retrouvée dans 77% des cas, alors que dans la série d'Arnoux (325), elle a été retrouvée dans 9,7% des cas. Dans notre série la masse lombaire en rapport avec un gros rein a été trouvée chez 5 patients (3.42%).

L'altération de l'état général est notée chez 54 malades (soit 37.7%), Associant à des degrés divers asthénie, amaigrissement, anorexie ou fébricule. Ils constituent le mode de découverte de moins en moins révélateur.

Tableau 16: Symptomatologie du cancer rénal dans différentes séries.

Série	Hématurie (%)	Lombalgies (%)	Masse Lomabire (%)
Benlemlih (322)	26.6	66.6	55.3
Benjelloun (323)	45.2	32.3	41.9
Agouzal [130]	53	68	35
Poisson (324)	22.8	29.1	4.3
Arnoux (325)	9.7	9.7	5
Fall (321)	50	87.8	77
Notre série	37.7	67.1	3.42

III. DONNEES PARACLINIQUES

A. LA RADIOLOGIE DE L'EXTENSION LOCAL

*L'échographie est souvent à l'origine du diagnostic précoce de petites lésions, elle est très performante pour l'étude des tumeurs du rein. C'est avec la tomодensitométrie, l'examen de référence. Elle est cependant opérateur dépendante. Sa sensibilité est de 85% en cas de tumeur de plus de 3cm. Sur l'échographie, le cancer du rein est une masse tissulaire iso- ou hyperéchogène sans renforcement postérieur. Des zones de nécrose hypoéchogènes sont visibles en cas de tumeurs volumineuses. Elle participe au bilan d'extension (326). Dans notre série, l'échographie a été pratiquée chez 77 patients (52.74%), et avait mis en évidence

Une masse d'échostructure tissulaire.

*La TDM a été réalisé chez tous nos patients et a permis de confirmer le diagnostic dans tous les cas, Il s'agit d'une masse de densité tissulaire souvent

hétérogène, se rehaussant après injection de produits de contraste. La taille moyenne au moment du diagnostic dans notre série était de 12.4 cm, contre 6,1cm pour la série de Poisson, 6,7cm pour la série de Peyromaure, 10 cm dans la série de Janane, 10.6 cm dans la série de Bensaleh et 12 cm pour la série de Fall.

Tableau 17: Taille tumorale moyenne du cancer rénal dans différentes séries.

Série	Taille Moyenne (cm)
Peyromaure (339)	6.7
Janane (339)	10
Poisson (324)	6.1
Bensaleh (324)	10.6
Fall (321)	12
Notre série	12.4

* l'IRM a été réalisée chez 2 de nos patients.

B. LA RADIOLOGIE DE L'EXTENSION À DISTANCE

La Tomodensitométrie thoraco-abdominale :

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

- Elle était normale dans 17 cas
- Elle a révélé des métastases dans 114 cas avec plusieurs sites métastatiques peuvent être associées ganglionnaires dans 15 cas.

86 cas métastases pulmonaires.

44 cas de métastase hépatiques et 6 cas de métastases osseuses.

Surrénalienne chez 6 cas.

La TDM cérébrale a été réalisée chez 3 patient objectivant la présence de métastases cérébrales devant signes d'appels

La scintigraphie osseuse :

5 maladies ont bénéficiées d'une scintigraphie osseuse devant des douleurs osseuses intenses, elle a mis en évidence des localisations osseuses secondaires dans un 3 cas.

C.BILAN BIOLOGIQUE

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

Dans notre série, tous les patients ont bénéficié d'un bilan biologique fait de Numération formule sanguine (NFS), Vitesse de sédimentation, fonction rénale, calcémie, LDH

- **Vitesse de sédimentation**

L'accélération de la vitesse de sédimentation accompagne 40 à 50% des cancers du rein, La VS se normalise après néphrectomie radicale.

Cet examen biologique a été réalisé chez 132 de nos patients

- **La Numération formule sanguine (NFS)**

La NFS réalisée chez tous nos patients a objectivé :

- une anémie chez 106 patients, soit 72.6%
- une polyglobulie chez 31 patients, soit 21.23%.

L'anémie est l'anomalie biologique la plus fréquemment associée au carcinome à cellules rénales, retrouvée dans 20 à 40% des cas (323).

Classiquement décrite mais rare, la polyglobulie est révélatrice ou associée à un cancer du rein dans moins de 5% des cas (321).

- **Fonction rénale**

L'évaluation de la fonction rénale par le dosage de l'urée sanguine et de la créatinine a mis en évidence une insuffisance rénale chez 32 patients, soit 21.91 %

- **Bilan Hépatique**

Il était perturbé chez 31 patients, soit 21.87 %

- **Taux de LDH**

Il était normal chez 135 patients, tandis que 11 patients avaient un taux supérieur à la normal

- **Calcémie**

L'hypercalcémie est rapportée dans 10 à 20% des cas de cancer du rein, avec une incidence élevée pour les stades avancés (324).

Un taux sérique de calcium corrigé supérieur à 10mg /dl a été retrouvé chez 21 patients dans notre série.

D. L'ANATOMOPATHOLOGIE

Dans notre série, l'étude anatomo-pathologique a confirmé la prédominance du carcinome à cellules claires du rein dans 80.1% des cas ce qui rejoint les données de la littérature. Le carcinome papillaire a été observé chez 9.6% des patients et le carcinome à cellules chromophobes a été noté dans 6.2% des cas, résultat similaire aux chiffres de la littérature (327).

Tableau 18: Types histologiques du cancer rénal dans différentes séries.

Série	Carcinome à cellules claires(%)	Carcinome à cellules tubulo-papillaires (%)	Carcinome à cellules chromophobes (%)
Peyromaure (339)	75	10.9	12.2
Hetet (325)	52	19	0
Poisson (326)	73.1	11.4	2.6
Bensaleh (324)	66	–	–
Agouzal (5)	83	11	1.4
Notre serie	80.1	9.6	6.2

IV. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE ET SURVIE

A.LA CHIRURGIE

La néphrectomie élargie est le traitement de référence du cancer du rein. Elle est indiquée dans le cadre d'une réduction du volume tumoral dans les stades métastatiques. En effet plusieurs études ont confirmé l'intérêt de cette néphrectomie cytoréductrice chez les patients présentant un cancer du rein métastatique traités par immunothérapie (328) (329). Elle peut induire une régression spontanée des métastases chez un petit nombre de patients (330).

Parmi les cancers métastatiques, les meilleurs candidats à cette néphrectomie cytoréductrice sont :

- Ceux ayant une bonne performance status ;
- Une tumeur primitive extirpable ;
- Un carcinome à cellules rénales ;
- Une absence de métastases hépatiques et une absence de métastases osseuses étendues ou au niveau du système nerveux central.

La réalisation préalable d'une néphrectomie a été identifiée comme faisant partie des facteurs pronostiques des carcinomes à cellules rénales métastatiques. Chez nos patients, la néphrectomie a été réalisée chez 119 patients soit 81.5% des cas.

Avec l'avènement des thérapies ciblées, le concept de la néphrectomie cytoréductrice a été remis en question. L'étude CARMENA, un essai prospectif multicentrique de phase III randomisé, a comparé la chirurgie puis sunitinib au sunitinib seul. La courbe de survie globale montre que sur un suivi médian de 50,9 mois, la survie médiane n'est pas inférieure dans le bras sunitinib seul, comparé à l'autre bras : 18,4 mois versus 13,9 mois dans le bras standard (Hazard ratio de 0,89). Autrement dit cette étude a pu démontrer que le sunitinib seul n'est pas inférieur au traitement chirurgical associé au sunitinib (331).

B. TRAITEMENT MEDICAL: THERAPIE CIBLEE

Il est estimé que 30 % des patients atteints des cancers du rein auront des métastases au diagnostic et/ou après chirurgie curative. Si le pronostic des formes localisées, opérables, découvertes souvent fortuitement, est bon avec une survie à 5ans supérieure à 90 %, celui des formes métastatiques reste sombre du fait d'une chimiorésistance prouvée avec des survies à 5 ans inférieures à 5 %. Le mauvais pronostic des cancers du rein métastatiques s'est relativement amélioré ces dernières années grâce aux thérapies moléculaires ciblées, principalement les inhibiteurs du VEGF, de la voie mTOR et récemment des points de contrôle immunitaire. Leur efficacité est prouvée dans les cancers du rein, réputés chimiorésistants, par l'obtention de réponses objectives, rarement complètes (< 3%), et une amélioration des survies médiane sans progression et globale et de la qualité de vie dans les formes métastatiques, dans les grands essais randomisés (332).

Avant l'utilisation des thérapies ciblées dans le CRM, la médiane de survie globale était de dix mois (333) (334). Les survies en fonction des groupes de bon pronostic, pronostic intermédiaire et mauvais pronostic étaient respectivement de 42 mois, 15 mois et six mois pour la classification du groupe français d'immunothérapie et de 30 mois, 14 mois et de cinq mois pour la classification de Motzer 2002 (335) (336). Depuis, il existe une augmentation de la survie avec l'utilisation des thérapies ciblées. La survie globale (SG) est estimée à 40 mois et la survie sans progression SSP à 27 mois (336) . Les résultats de notre étude vont dans ce sens avec une survie moyenne estimée pour les groupes de bon pronostic, pronostic intermédiaire et mauvais pronostic respectivement à 40,81 mois, 17,85 MOIS ET 4.14mois.

Dans la série de Latteux (332), la survie globale était légèrement inférieure avec une médiane de 36 mois, pouvant être expliquée par un nombre important de

patients initialement traités par Interféron alors que dans notre étude, aucun patient n'a reçu l'interféron en raison de sa toxicité exagérée et la disponibilité des antiangiogéniques notamment le sunitinib.

61 patients ont été mis sous une thérapie ciblée en 1^{ère} ligne qui est répartie comme suit : 46 patients ont reçu le sunitinib, 9 patients du sorafénib et 4 patients de l'évérolimus. Le traitement de 2^{ème} ligne était préconisé chez 14 patients après progression pour et pour 3 malades sous everolimus. . Ces séquences thérapeutiques respectent globalement les algorithmes proposées par les recommandations internationales (NCCN et ESMO) (337) (338).

Les thérapies ciblées sont mieux tolérées que les cytokines à fortes doses, mais ils ne sont pas dénués de toxicité. Dans cette étude, nous avons observé des effets indésirables qui sont représentés majoritairement par l'asthénie, les complications hémorragiques (épistaxis surtout), les troubles cutanés (comprenant essentiellement le syndrome mains-pieds et des toxidermies), une hypertension artérielle, des mucites et des diarrhées. Méjean et al. ont rapporté un taux de diminution de dose de 32 % et un arrêt dans 38 % des cas avec le sunitinib (339). Pour le sorafénib, le bilan semble le même qu'avec le sunitinib. Une toxicité grade III ou IV est rapportée dans 34% des cas avec le sorafenib (340)

V. LIMITES ET DIFFICULTE DE L'ETUDE

Les limites de cette étude sont inhérentes à son caractère rétrospectif. Les difficultés majeures que nous avons rencontrées étaient liées à l'exploitation des dossiers, tout particulièrement le manque de certaines données telles que les détails sur les facteurs de risque, les résultats échographique, anatomopathologique et les taux de la réponse objective aux thérapies ciblées.

CONCLUSION

Le cancer du rein est le troisième cancer urologique avec un sexe ratio de deux hommes pour une femme. Parmi les cancers urologiques, il est le plus défavorable en termes de mortalité spécifique, avec une survie à cinq ans de 60 % tous stades confondus et de seulement 10 % au stade métastatique.

Le diagnostic est retenu sur les arguments cliniques, radiologiques et anatomopathologique et la symptomatologie clinique est polymorphe, dominée par les lombalgies, l'hématurie, l'altération de l'état général et masse lombaire.

La plupart des diagnostics de cancers rénaux sont fortuits, avec 30 % de formes d'emblée métastatiques. Environ 30 à 40 % des patients développent des métastases après néphrectomie pour un stade localisé, avec un délai médian d'apparition des métastases de 15 mois.

La prise en charge a consisté en : chirurgie rénale (néphrectomie totale ou partielle), chimiothérapie conventionnelle, la radiothérapie, les cytokines et les thérapies ciblées (Anti-angiogéniques et les inhibiteurs de la mTOR).

La prise en charge thérapeutique des tumeurs rénales a considérablement évolué ces dernières années; les progrès dans l'imagerie menant au diagnostic à un stade plus précoce, l'amélioration des techniques chirurgicales, la meilleure connaissance de la génétique, et de la biologie moléculaire, qui optimisent l'épargne néphrotique, et améliore le confort du patient.

Le cancer du rein a été l'un des premiers cancers pour lesquels le principe de thérapie ciblée a démontré son efficacité, ce qui a révolutionné la prise en charge des malades touchés par le cancer du rein.

Le traitement systémique du cancer du rein métastatique était jusqu'en 2006 l'immunothérapie, pourvue d'une efficacité modeste (10 à 15 % de réponses objectives) et d'une tolérance très médiocre. Depuis 2006, les molécules antiangiogéniques ont complété le panel thérapeutique, ouvrant l'ère de la thérapie

ciblée dans le cancer du rein métastatique. Ces thérapies ciblées, inhibant la néoangiogenèse selon la théorie de Folkman, ont permis un gain significatif en termes de survie.

Ces nouvelles molécules peuvent agir sur l'une des trois voies de l'angiogenèse : inhibition directe par l'action du Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) sur son récepteur, inhibition de la voie Raf/MEK/ERK au sein de la cellule endothéliale ou inhibition de la voie PI3 K/AKT/mTOR dans la cellule tumorale. Plus récemment, les inhibiteurs des points de contrôle immunitaire font partie de l'arsenal thérapeutique. Plusieurs molécules sont disponibles dans le cancer du rein métastatique (le sunitinib, le bévacicumab associé à l'interféron, le sorafénib, le pazopanib, le temsirolimus, l'évérolimus, l'axitinib, le nivolumab...).

Enfin, Les derniers résultats de l'essai CARMENA, de phase 3, multicentrique et randomisé, qui a comparé chirurgie puis sunitinib versus sunitinib seul, vont se traduire en pratique par moins de chirurgie chez ces patients porteurs de tumeurs métastasées à qui il sera possible de proposer uniquement et plus vite un traitement médical, vu que la survie globale observée était supérieure (de plus de 6 mois) dans le groupe médicament seul que dans le groupe chirurgie.

RESUME

Introduction

Le cancer du rein représente environ 3% des cancers de l'adulte, ce cancer se situe au treizième rang des décès par cancer, et il est responsable de 2.4% de l'ensemble des décès par cancer.

L'incidence du cancer du rein ne cesse d'augmenter tant chez l'homme que chez la femme et pendant les 2 dernières décennies, des grands pas ont été réalisées dans la prise en charge.

Les récents progrès réalisés en biologie moléculaire ont permis de développer de nouvelles thérapies ciblant précisément un élément ou une étape des mécanismes de l'oncogenèse rénale, révolutionnant ainsi la prise en charge du cancer du rein. C'est ce que l'on appelle les thérapies ciblées.

Objectif

L'objectif de notre travail est de faire une mise au point sur la prise en charge des tumeurs rénale au CHU HASSAN II Fès à travers une étude rétrospective concernant 146 patients pris en charge du 01 janvier 2011 au 01 Décembre 2018.

Résultats

Nos patients se répartissent en 76 hommes (52.1%) et 70 femmes (47.9 %) avec un sexe ratio de 1.1. L'âge moyen de découverte est de 58 ans (24 ans – 84ans) et 98% de nos patients sont de la région de Fès.

Le diagnostic est retenu sur les arguments cliniques, radiologiques et anatomopathologique et la symptomatologie clinique est polymorphe, dominée par les lombalgies, l'hématurie, l'altération de l'état général et masse lombaire

Le tabagisme et l'hypertension artérielle étaient les facteurs de risque les plus dominants, représentant respectivement 58.8 % et 36.3% des cas. La plupart de nos

patients avaient présenté des signes urologiques au moment du diagnostic, ils étaient dominés par l'hématurie

(37.7%) et les lombalgies (67.1%). Le processus tumoral était du côté gauche chez 88 patients (62.28%), et du côté droit chez 58 patients (39.72%). La taille moyenne de la tumeur rénale retrouvée chez nos patients, était de 12,4 cm avec des extrêmes allant de 5cm à 20 cm. Les sites métastatiques les plus fréquents étaient : le foie et les poumons . Le type histologique le plus retrouvé était le carcinome rénal à cellule clair (80.1%). La majorité de nos patients avaient pronostic intermédiaire (43.84%).

La prise en charge a consisté en : chirurgie rénale (néphrectomie totale ou partielle), chimiothérapie conventionnelle, la radiothérapie, les cytokines et les thérapies ciblées (Anti-angiogéniques et les inhibiteurs de la *mTO*)

La néphrectomie a été réalisée chez 119 des nos patients. Le traitement médical à base des thérapies ciblées a été préconisé chez 61 nos patients.

Conclusion

La prise en charge thérapeutique des tumeurs rénales a considérablement évolué ces dernières années; les progrès dans l'imagerie menant au diagnostic à un stade plus précoce, l'amélioration des techniques chirurgicales, la meilleure connaissance de la génétique, et de la biologie moléculaire, qui optimisent l'épargne néphrotique, et améliore le confort du patient.

Le cancer du rein a été l'un des premiers cancers pour lesquels le principe de thérapie ciblée a démontré son efficacité, ce qui a révolutionné la prise en charge des malades touchés par le cancer du rein.

ABSTRACT

Introduction

Kidney cancer accounts for about 3% of all adult cancers, it ranks 13th among cancer deaths, and is responsible for 2.4% of all deaths related to cancer.

The incidence of kidney cancer continues to increase in both men and women. In the last two decades, major breakthroughs have been made in the treatment of kidney cancers.

Recent advances in molecular biology have led to the development of new therapies that specifically target an element or step in the mechanisms of renal oncogenesis, thus revolutionizing the management of kidney cancer. This is called targeted therapies.

Objective

The objective of our work is to make an update on the management of renal tumors at CHU HASSAN II Fez through a retrospective study of 146 patients in care from 01 January 2011 to 01 December 2018.

Results

Our patients were made of 76 men (52.1%) and 70 women (47.9%) with a sex ratio of 1.1. The average age of diagnosis was 58 years (24 years – 84 years) and 98% of our patients are from the Fez region.

The diagnosis is based on the clinical, radiological and anatomopathological arguments. The clinical symptomatology is polymorphous, dominated by lumbago, hematuria, deterioration of the general state and lumbar mass.

Smoking and high blood pressure were the most dominant risk factors, accounting for 58.8% and 36.3% respectively of cases. Most of our patients had urologic signs at the time of diagnosis; they were dominated by hematuria (37.7%) and low back pain (67.1%).

The tumor was located on the left kidney in 88 patients (62.28%), and on the right side in 58 patients (39.72%). The average size of the kidney tumor found in our patients, was 12.4 cm with extremes ranging from 5cm to 20cm. The most common metastatic sites were: liver and lungs. The most recovered histological type was clear cell carcinoma in 80.1% of our patients.

The majority of our patients had intermediate prognosis (43.84%).

The management consisted of: renal surgery (total or partial nephrectomy), conventional chemotherapy, radiotherapy, cytokines and targeted therapies (Anti-angiogenic and mTOR inhibitors).

Nephrectomy was performed in 119 of our patients. The medical treatment based on targeted therapies was recommended for 61 of our patients

Conclusion

The therapeutic management of renal tumors has evolved considerably in recent years; advances in imaging leading to earlier diagnosis, improved surgical techniques, better knowledge of genetics, and molecular biology, which optimize nephrotic savings, and improve patient comfort.

Kidney cancer was one of the first cancers for which the principle of targeted therapy proved its effectiveness, which revolutionized the management of patients affected by kidney cancer.

ملخص

مقدمة

يمثل سرطان الكلى حوالي 3 ٪ من جميع سرطانات البالغين ، وهو مسؤول عن 2.4 ٪ من جميع وفيات السرطان محتلا بذلك المرتبة 13 من بين مسببات الوفاة السرطانية .

يستمر اكتشاف حالات جديدة من سرطان الكلى عند كل من الرجال والنساء وفي العقدين الأخيرين ، اتخذت خطوات كبيرة في العلاج .

التطورات الحديثة في البيولوجيا الجزيئية جعلت من الممكن تطوير علاجات جديدة تستهدف على وجه التحديد عنصر أو مرحلة من مراحل تطور الأورام الكلوية وبالتالي ثورة في إدارة سرطان الكلى ، وهذا ما يسمى العلاجات المستهدفة .

الأهداف

الهدف من عملنا هو إجراء تحديث حول طرق علاج أورام الكلى في المستشفى الجامعي الحسن الثاني بفاس من خلال دراسة بأثر رجعي تمت على 146 مريض و امتدت من 01 يناير 2011 الى 01 دجنبر 2018 .

النتائج

ينقسم مرضانا إلى 76 رجلاً (52.1٪) و 70 امرأة (47.9٪) مع نسبة جنس 1.1. يبلغ متوسط عمر اكتشاف المرض 58 عامًا (24 عامًا - 84 عامًا) و 98٪ من مرضانا من منطقة فاس .

يعتمد التشخيص على الحجاج السريرية والإشعاعية والتشريحية ، كما أن الأعراض السريرية متعددة الأشكال ، حيث يهيمن عليها ألم الظهر ، بيلة دموية ، وتدهور الحالة العامة والكتلة القطنية .

التدخين وضغط الدم المرتفع أكثر عوامل الخطر شيوعاً، حيث توجد على التوالي عند 58.8٪ و 36.3٪ من الحالات. كان لمعظم مرضانا علامات المسالك البولية في وقت التشخيص ، وكان يهيمن عليها بيلة دموية (37,7 ٪) وآلام أسفل الظهر (67.1٪).

يوجد الورم على الجانب الأيسر عند 88 مريض (62.28٪) وعلى الجانب الأيمن عند 58 مريضاً (39.72٪).

متوسط حجم الورم عند مرضانا 12.4 سم اذ يتراوح بين 5 سم إلى 20 سم.

المواقع الأكثر انتشاراً هي: الكبد والرئتين.

أكثر أنواع ورم الكلى على المستوى التشريحي هو الورم الكلوي ذو الخلية الواضحة (80.1٪).

كان لغالبية مرضانا تشخيص متوسط (43,84) .

تمثل العلاج في : جراحة الكلى (استئصال الكلية الكلوية أو الجزئية) ، العلاج الكيميائي التقليدي ، العلاج الإشعاعي ،

الستيرويدات والعلاجات المستهدفة (مضادات للأوعية الدموية و مثبطات ام تي أو) .

تم إجراء استئصال الكلية عند 119 من مرضانا .

استخدم العلاج الطبي على أساس العلاجات المستهدفة لدى 61 مريض

خلاصة

تطور علاج لأورام الكلوية بشكل كبير في السنوات الأخيرة مع التقدم في التصوير الذي يؤدي إلى التشخيص المبكر ، التقنيات الجراحية المحسنة ، معرفة أفضل للوراثة والبيولوجيا الجزيئية مما أدى الى تحسين التوفير الكلوي ، وتحسين راحة المريض .

كان سرطان الكلى من أوائل أنواع السرطان التي أثبت فيها مبدأ العلاج الموجه فعاليته ، مما أحدث ثورة في علاج

المصابين بسرطان الكلى

ANNEXES

ANNEXE 1.

FICHE D'EXPLOITATION

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

I- Données sociodémographiques

- IP
- N° dossier
- Nom et Prénom
- Sexe : Masculin ☐ Féminin ☐
- Age :

II- Antécédents:

1- Personnels :

Médicaux :

- Diabète : oui ☐ non ☐
- HTA : oui ☐ non ☐
- IR chronique : oui ☐ non ☐
- Notion d'hémodialyse
- Notion de greffe rénale
- Prise médicamenteuse (AINS, Anticancéreux, Antalgique)
- Notion d'infection urinaire chronique ou à répétition : oui ☐ non ☐
- Antécédents de tumeur rénale : oui ☐ non ☐
- Si oui stade initial.....

Chirurgicaux oui ☐ non ☐

Si oui type de la chirurgie.....

Habitudes toxiques :

- Tabac : actif ☐ passif ☐ absent ☐ sevré ☐
- Alcool : oui ☐ non ☐
- Irradiation antérieure oui ☐ non ☐
- Additifs alimentaires oui ☐ non ☐

2- Familiaux :

- Cas similaires dans la famille : oui ☐ non ☐
- Pathologies familiale connue : oui ☐ non ☐

III- Motif de consultation

- Découverte fortuite : oui ☐ non ☐
- Lombalgie : oui ☐ non ☐
- Colique néphrétique oui ☐ non ☐
- Hématurie oui ☐ non ☐
- Masse lombaire oui ☐ non ☐
- Douleurs osseuses oui ☐ non ☐
- AEG oui ☐ non ☐

IV- Délai de consultation

..... Mois

V- Données cliniques :

1- Examen de l'état générale

- Etat général : Bon ☐ assez bon ☐ mauvais ☐
- OMS :
- Conjonctives : normalement colorées ☐ décolorées ☐
- Pâleur cutanéomuqueuse : oui ☐ non ☐
- Amaigrissement oui ☐ non ☐
- Fièvre : oui ☐ non ☐

2- Examen uro-génital

a) Inspection :

- Hématurie : oui ☐ non ☐
- Varicocèle : oui ☐ non ☐
- OMI : oui ☐ non ☐
- CVC : oui ☐ non ☐
- Normale : oui ☐ non ☐

b) Palpation :

- Douleur lombaire : oui ☐ non ☐
- Contact lombaire : oui ☐ non ☐
- Hépatosplénomégalie : oui ☐ non ☐
- Douleurs osseuses : oui ☐ non ☐

c) Toucher pelvien :

- Masse pelvienne : oui ☐ non ☐
- Douleur provoquée : oui ☐ non ☐
- Prostate (homme) : oui ☐ non ☐
- Base vésicale : oui ☐ non ☐

3- Examen des aires ganglionnaire : normal ☐ hypertrophiée ☐

4- Reste de l'examen : souple ☐ infiltrée ☐

VI- Examen paracliniques diagnostic

1- Echographie rénale et abdominale

- Réalisée : oui ☐ non ☐
- Tumeur oui ☐ non ☐
- Taille.....
- Nature : solide ☐ kystique ☐

- *Siege de la tumeur* unilatérale ☐ bilatérale ☐
- *Uretéro-hydronephrose* : unilatérale ☐ bilatérale ☐ absente ☐
- *Envahissement loco régional* : oui ☐ non ☐
- *Métastases* : oui ☐ non ☐
- *Pathologies associées* : calcul ☐ adénome ☐

2- Echodoppler

- *Réalisé* : oui ☐ non ☐
- *Extension veineuse* : oui ☐ non ☐

3- Tomodensitométrie :

- *Réalisée* : oui
- *Tumeur rénale* : oui ☐ non ☐
- *Taille*
- *L'extension de la tumeur* :
 - *Atteinte veineuse* : oui ☐ non ☐
 - *Extension au niveau de la graisse péri rénale* oui ☐ non ☐
 - *Métastases hépatiques* : oui ☐ non ☐
 - *Extension aux organes de voisinage* : oui ☐ non ☐
 - *Ganglions locorégionaux* : oui ☐ non ☐
- *Rein controlatéral* :
 - *Normale* : oui ☐ non ☐
 - *Fonctionnel* : oui ☐ non ☐
- *Uretéro hydronephrose* : unilatérale ☐ bilatérale ☐ absente ☐
- *Stade TNM* :

4- IRM

Réalisée : oui ☐ non ☐

Si oui : *Tumeur* : oui ☐ non ☐

Extension cave : oui ☐ non ☐

Thrombus : cruorique ☐ néoplasique ☐

Extension aux organes de voisinage : oui ☐ non ☐

Adénopathies : oui ☐ non ☐

VII-Bilan d'extension :

1- Tomodensitométrie

- *Réalisée* : oui ☐ non ☐
- *Métastases pulmonaires* : oui ☐ non ☐
- *Métastases médiastinales* : oui ☐ non ☐
- *Métastases ganglionnaires* : oui ☐ non ☐

2- Tomodensitométrie cérébrale : si signes d'appel

- Réalisée : oui ☐ non ☐
- Métastases cérébrales : oui ☐ non ☐

3- Scintigraphie osseuse

- Réalisée : oui ☐ non ☐
- Métastases osseuses : oui ☐ non ☐

VIII- Examen anatomopathologique

- Biopsie : oui ☐ non ☐
- Pièce opératoire : oui ☐ non ☐

- Type histologique : CCC ☐ Tubulopapillaire ☐ chromophile ☐ carcinome des tubes collecteur de Bellini ☐
- Taille histologique (PT).....
- Grade de furhman : oui ☐ non ☐
- Envahissement veineux : oui ☐ non ☐
- Atteinte capsulaire : oui ☐ non ☐
- % Composante sarcomatoïde.....
- Nécrose : oui ☐ non ☐
- Ganglions atteints histologiquement
- Stade de la tumeur : PTNM

IX- Bilan biologique/ pré- thérapeutique / de retentissement

- Hémogramme :
 - o Anémie : oui ☐ non ☐
 - o Thrombopénie : oui ☐ non ☐
 - o Neutropénie : oui ☐ non ☐
- Créatininémie : oui ☐ non ☐
- Urée : oui ☐ non ☐
- Insuffisance rénale : oui ☐ non ☐
- Calcémie : normale ☐ élevée ☐
- Taux de LDH : normale ☐ élevée ☐
- Bilan hépatique : correct ☐ non ☐
- Vitesse de sédimentation : normale ☐ élevée ☐

X- Pronostic :

- Bon ☐
- Intermédiaire ☐
- Mauvais ☐

XI- Traitement

- Chirurgie : oui ☐ non ☐
 - o Avant traitement systémique ☐ Après traitement systémique ☐
 - o Néphrectomie partielle : oui ☐ non ☐
 - o Néphrotomie totale : oui ☐ non ☐
 - o Chirurgie de métastases : oui ☐ non ☐
- Traitement ablatif : oui ☐ non ☐

- Cryo ablation : oui ☐ non ☐
 - Ablation par radiofréquence : oui ☐ non ☐
- Chimiothérapie : oui ☐ non ☐
Si oui protocole
- Immunothérapie : oui ☐ non ☐
Si oui :

Molécule

Toxicité.....
- Thérapie ciblée : oui ☐ non ☐
Si oui :

Adjuvante ☐ néoadjuvante ☐

En 1ere ligne : médicament.....

Toxicité.....

En 2eme ligne : médicament.....

Toxicité.....

En 3ème ligne : médicament.....

Toxicité.....
- Biphosphates : oui ☐ non ☐
- Radiothérapie :
 - Radiothérapie antalgique : oui ☐ non ☐
 - Radiothérapie décompressive
oui ☐ non ☐

XII-Evolution

Rémission	☐
Réponse partielle	☐
Stabilité	☐
Progression	☐
Rechute	☐
Récidive	☐

ANNEXE 2

CRITÈRES DE REPONSES RECIST 1.1

Lésion cible	Lésion non cible	Nouvelle lésion	Réponse globale
CR	CR	non	CR
CR	SD	non	PR
PR	Non PD	non	PR
SD	Non PD	non	SD
PD	-	-	PD
-	PD	-	PD
-	-	oui	PD

CR : réponse complète, PR : réponse partielle, SD : maladie stable, PD : maladie progressive

ANNEXE 3

INDICE OF KARNOFSKY

Indice de Karnofsky en %		Performance Status de l'OMS	
Normal, aucun signe fonctionnel, pas de signe de maladie	100	0	Capable d'une activité identique à celle précédant la maladie sans aucune restriction
Peut mener une activité normale : signes et symptômes de la maladie minimes	90	1	Activité physique diminuée mais ambulatoire et capable de mener un travail
Activité normale, mais au prix d'efforts : quelques signes ou symptômes de la maladie	80		
Peut se prendre en charge mais incapable d'avoir une activité normale ou de travailler	70	2	Ambulatoire et capable de prendre soin de soi-même ; incapable de travailler. Alité moins de 50 % de son temps
Nécessite une aide occasionnelle, mais peut prendre en charge la plupart de ses besoins personnels	60		
Nécessite une aide suivie et des soins médicaux fréquents	50	3	Capable seulement de quelques activités. Alité ou en chaise plus de 50 % de son temps
Handicapé, nécessite une aide et des soins particuliers. Dépendant	40		
Sévèrement handicapé. Dépendant	30	4	Incapable de prendre soin de soi-même. Alité ou en chaise en permanence
État grave. Nécessite un soutien actif. Absence totale d'autonomie	20		
Moribond, processus fatal progressant rapidement	10		

BIBLIOGRAPHIE

1. Chirurgie conservatrice dans le cancer du rein.) A. Qarro, A. Ammani, K.Bazine, M.Asseban, M.Najoui, S.Jamaledine, A.Beddouch, M. Lezrek, M. Alami
Départemen African Journal Of Urology. s.l. : African Journal Of Urology, 2013.
2. Correlation of vascular endothelial growth factor and hypoxia-inducible factor-1a expression with pathological renal artery changes in patients. ALMA DEMIROVIC, DAVOR TOMAS, KARLA TOMIC, BORISLAV SPAJIC, AMIR IBUKIC, BUKIC HRVOJE C UPIC ET BOZO KRUSLIN. s.l. : Scandinavian Journal of Urology, 2014.
3. Tumeurs du rein. M.Peycelon, R.Renard-Penna, M. Rouprêt. s.l. : Elsevier Masson SAS, 5-0620 (EMC), 2011 .
4. 2019, Plan cancer 2014 -. Institut National du Cancer. www.e-cancer.fr. [Online] 2019. [Cited: 04 16, 2019.] <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Plan-Cancer-2014-2019>.
5. AGOUZAL., Khadija. Cancer du rein de l'adulte (à propos de 141 cas). RABAT : UNIVERSITE MOHAMMED V – SOUISSI FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE, 2009.
6. Freddie Bray BSc, MSc, PhD Jacques Ferlay ME Isabelle Soerjomataram MD, MSc, PhD Rebecca L. Siegel MPH Lindsey A. Torre MSPH Ahmedin Jemal PhD, DVM. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. Wiley Online Library. [Online] 09 12, 2018. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.3322/caac.21492>.
7. Sante Publique France. [Online] 04 16, 2018.
<http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Cancers/Donnees-par-localisation/Cancer-du-rein>.
8. ARNOUX, Valentin. Création d'une base de données sur les tumeurs du rein. GRENOBLE : UNIVERSITE JOSEPH FOURIER FACULTE DE MEDECINE DE GRENOBLE , 2012.

9. Gupta K, Miller JD, Li JZ, Russell MW, Charbonneau C. Epidemiologic and socioeconomic burden of metastatic renal cell carcinoma (mRCC)A literature review. Cancer Treat . 2008.
10. Athar U, Gentile TC. Treatment options for metastatic renal cell carcinoma : a review. . s.l. : Can J Urology, 2008 .
11. Chow WH, Devesa SS. . Cancer J 2008. Contemporary epidemiology of renal cell cancer. s.l. : Cancer J , 2008.
12. Karim–Kos HE, de Vries E, Soerjomataram I, Lemmens V, Siesling S, Coebergh JW. Recent trends of cancer in Europe: a combined approach of incidence, survival and mortality for 17 cancer sites since the 1990s. s.l. : Eur J Cancer 2008 , 2008.
13. HENRY N., SEBE P. Anatomie des reins et de la voie excrétrice supérieure. s.l. : EMC (Elsevier Masson SAS, Paris) 18–001–C–10,, 18–001–C–10.
14. Judah Folkman, a pioneer in the study of angiogenesis,. Angiogenesis. s.l. : RIBATTI D , 2008.
15. Tumorigenesis and the angiogenic switch. BERGERS G, E. BENJAMEN L. s.l. : Nature Reviews Cancer, 2003.
16. La cascade métastatique : angiogenèse et nouveaux concepts, Progrès en urologie . MÉJEAN A, LEBRET T. 2008.
17. FAIVRE S :, édité par ,. Thérapeutiques antiangiogéniques en cancérologie: L'angiogenèse tumorale. Paris, France : Springer, 2008.
18. Angiogenèse normale et tumorale,. _ FERON JG, ROUMIEUX M, POCARD M, ET AL. s.l. : Journal de chirurgie viscérale, , 2007.
19. John Libbey Eurotext et AMGEN. L'angiogenèse: Les facteurs de croissance de l'endothélium vasculaire et leurs récepteurs, édité par . Montrouge, France : FEIGE JJ , 2009.

20. POUESSEL D, CULINE S, PATARD JJ. Thérapeutiques antiangiogéniques en oncologie: Efficacité des antiangiogéniques dans le cancer du rein. Paris, France : Springer, 2008.
21. E, RAYMOND. Le Concept de cible en oncologie: Le Concept de cible. Montrouge, France : John Libbey Eurotext et AMGEN, , 2008.
22. les récepteurs au VEGF et leurs ligands, Le ciblage de la voie du VEGF: La voie du VEGF. POSTEL VINAY S, SORIA JC. Montrouge, France, : John Libbey Eurotext,, 2012.
23. BLOT E, DES GUETZ G (. Les thérapies ciblées: Le récepteur du VEGF, . Paris, France : Springer, 2018.
24. New- bury R, et al. Primary renal neoplasms with the ASPL–TFE3 gene fusion of alveolar soft part sarcoma : a distinctive tumor entity previously included among renal cell carcinomas of children and adolescents. Argani P, Antonescu CR, Illei PB, Lui MY, Timmons CF,. s.l. : Am J pathology, 2001.
25. Prognostic indicators for renal cell carcinoma : a multivariate analysis of 643 patients using the revised 1997 TNM staging criteria. . Tsui KH, Shvarts O, Smith RB, Figlin RA, deKernion JB, Bell– degrun A. s.l. : J Urol 2000 .
26. Grading systems in renal cell carcinoma. Novara G, Martignoni G, Artibani W, Ficarra V. s.l. : J Urol , 2007 .
27. Classification histologique des tumeurs malignes du rein a l’heure des révolutions diagnostiques et thérapeutiques . E. Compérat, P. Camparo. s.l. : Journal de Radiologie Diagnostique et Interventionnelle, 2012.
28. identification of the von Hippel Lindau disease tumor suppressor gene. . Latif F, Tory K Gnara j, Yao M, Duh FM,Orcutt ML,et al,. s.l. : Science 1993.
29. he Bosniak classification of renal cystic masses . Warren KS, MC FarlaneJT. s.l. : BJU Int 2005 .

30. Extensively cystic renal neoplasms : cystic nephroma, cystic partially differentiated nephroblastoma, multilocular cystic renal cell carcinoma, and cystic hamartoma of renal pelvis. . Eble JN, Bonsib SM. s.l. : Semin Diagn Pathol.
31. Adult cystic nephroma and mixed epithelial and stromal tumor of the kidney are the same disease entity : molecular and histologic evidence. . Zhou M, Kort E, Hoekstra P, Westphal M, Magi-Galluzzi C, Sercia L, et al. s.l. : Am J Surg Pathol 2009 , 2009.
32. Multilocular cystic renal cell carcinoma : a series of 12 cases and review of the literature. . Nassir A, Jollimore J, Gupta R, Bell D, Norman R. s.l. : Urology, 2002.
33. Spectrum of epithelial neoplasms in end-stage renal disease : an experience from 66 tumor- bearing kidneys with emphasis on histologic patterns distinct from those in sporadic adult renal neoplasia. Tickoo SK, dePeralta-Venturina MN, Harik LR, Worcester HD, Salama ME, Young AN, et al. s.l. : Am J Surg Pathology, 2006.
34. Translocation carcinomas of the kidney. . Argani P, Ladanyi M. s.l. : Clin Lab Med, 2005.
35. Morphologic and molecular characterization of renal cell carcinoma in children and young adults. . Bruder E, Passera O, Harms D, Leuschner I, Ladanyi M, Argani P, et al. s.l. : Am J Surg Pathol .
36. Renal translocation carcinomas : clinicopathologic, immunohistochemical, and gene expression profililing analysis of literature. . Camparo P, Vasiliu V, Molinie V, Couturier J, Dykema KJ, Petillo D, et al. Renal translocation carcinomas : clinicopathologic, immunohistochemical, and gene expression profililing analysis of literature. s.l. : Am J Surg Pathology, 2008 .
37. Primary renal neoplasms with the ASPL-TFE3 gene fusion of alveolar soft part sarcoma : a distinctive tumor entity previously included among renal cell carcinomas of children and adolescents. Argani P, Antonescu CR, Illei PB, Lui MY, Timmons CF, New- bury R, et al. s.l. : Am J Pathol, 2001.

38. PRCC–TFE3 renal carcinomas : morphologic, immunohistochemical, ultrastructural, and molecular analysis of an entity associated with the t (X ; 1). Argani P, Antonescu CR, Couturier J, Fournet JC, Sciot R, Debiec–Rychter M, et al. s.l. : Am J Surg Pathol, 2002.
39. Transcription factor E3 and transcription factor EB renal cell carcinomas : clinical features, biological behavior and prognostic factors. Malouf GG, Camparo P, Molinie V, Dedet G, Oudard S, Schleier–macher G, et al. s.l. : J Urol , 2011 .
40. Targeted agents in metastatic Xp11 translocation/TFE3 gene fusion renal cell carcinoma (RCC) : a report from the Juvenile RCC Network. . Malouf GG, Camparo P, Oudard S, Schleiermacher G, Theodore C, Rustine A, et al. s.l. : Ann Oncol , 2010 .
41. Mucinous spindle cell carcinoma of the kidney. A molecular analysis. . Weber A, Srigley J, Moch H. s.l. : Pathologe , 2003 .
42. Uncommon and recently described renal carcinomas. . Srigley JR, Delahunt B. s.l. : Mod Pathol , 2009 .
43. Chromophobe cell renal carcinoma : clinicopathological features of 50 cases. . Crotty TB, Farrow GM, Lieber MM. s.l. : J Urol , 1995 .
44. Renal oncocytoma. Amin MB, Crotty TB, Tickoo SK, Farrow GM. s.l. : Am J Surg Pathol , 1997 .
45. Renal oncocytosis : a morphologic study of fourteen cases. . Tickoo SK, Reuter VE, Amin MB, Srigley JR, Epstein JI, Min KW, et al. s.l. : Am J Surg Pathol , 1999 .
46. Renal tumors in the Birt–Hogg–Dube syndrome. . Pavlovich CP, Walther MM, Eyler RA, Hewitt SM, Zbar B, Linehan WM, et al. s.l. : Am J Surg Pathol , 2002 .
47. Renal medullary carcinoma : rhabdoid features and the absence of INI1 expression as markers of aggressive behavior. . Cheng JX, Tretiakova M, Gong C, Mandal S, Krausz T, Taxy JB. s.l. : Mod Pathol , 2008.
48. Prognostic factors in kidney cancer. JJ., Patard. s.l. : Prog Urol 2007 .
49. Cancer Statistics, 2010. Jemal A, et al. s.l. : CA Cancer J Clin , 2010 .

50. 2004 WHO the renals tumors of the adults. . Lopez–Beltran)) A, et al. s.l. : Euro Urol , 2006.
51. Xp11 translocation renal cell carcinoma in adults : expanded clinical, pathologic, and genetic spectrum. . Argani P, et al. s.l. : Am J Surg Pathol , 2007.
52. Xp11.2 translocation renal cell carcinoma with very aggressive course . Meyer PN, et al. s.l. : Am J Clin Pathol , 2007 .
53. Understanding the natural biology of kidney cancer : implications targeted cancer therapy. . Klatte T, et al. s.l. : Rev Urol 2007 , 2007.
54. Molecular biology of renal cell cancer and the identification of therapeutic targets. O., Iliopoulos. s.l. : J Clin Oncol, 2006.
55. Prognostic factors in localized renal cell cancer. Von Hippel–Lindau disease. Knight DA, Stadler WM. and Lonser RR, et al. s.l. : BJU Int 2007, Lancet 2003 .
56. Epidemiologic and socioeconomic burden of metastatic renal cell carcinoma (mRCC) : A literature review. Cancer Treat Rev .) Gupta K, Miller JD, Li JZ, Russell MW, Charbonneau C. 2008.
57. Low C.A.I.X. expression and absence of VHL gene mutation are associated with tumor aggressiveness and poor survival of clear cell renal cell carcinoma. Patard JJ, et al. s.l. : Int J Cancer , 2008.
58. VHL tumor suppressor gene alterations associated with good prognosis in sporadic clear–cell renal carcinoma. . Yao M, et al. s.l. : J Natl Cancer Inst, 2002.
59. Recent progress in the management of advanced renal cell ,k carcinoma. . Garcia JA, Rini BI. s.l. : CA Cancer J Clin , 2007.
60. Deletions of chromosomes 3p and 14q molecularly subclassify clear cell renal cell carcinoma. Kroeger N, et al. s.l. : Cancer, 2013.
61. Prognostic impacts of cytogenetic ndings in clear cell renal cell carcinoma: gain of 5q31–qter predicts a distinct clinical phenotype with favorable prognosis. . Gunawan B, et al. s.l. : Cancer Res , 2001.

62. Decreased expression of catenin is associated with poor prognosis of patients with localized renal cell carcinoma. Shimazui T, et al. s.l. : Int J Cancer , 1997 .
63. Characterization of genomic alterations in hepatoblastomas. A role for gains on chromosomes 8q and 20 as predictors of poor outcome.) Weber RG, et al. s.l. : AmJ Pathol , 2000 .
64. Cytogenetic predicts prognosis of patients with clear cell renal cell carcinoma. . Klatte T, et al. s.l. : J Clin Oncol , 2009 .
65. Prognostic impact of carbonic anhydrase IX expression in human renal cell carcinoma. . Sandlund J, et al. s.l. : BJU Int , 2007.
66. Expression of the PTTG1 oncogene is associated with aggressive clear cell renal cell carcinoma. . Wondergem B, et al. s.l. : Cancer Res , 2012.
67. Overrepresentation of 7q31 and 17q in renal cell carcinomas. . Glukhova L, et al. s.l. : Genes Chromosomes Cancer , 1998.
68. Clonal chromosome abnormalities in tumor cells from patients with sporadic renal cell carcinomas. . Kovacs G, Frisch S. s.l. : Cancer Res , 1989.
69. Genotypic characterization of prostatic carcinomas: a combined cytogenetic, flow cytometry and in situ hybridization study. . Breitkreuz T, et al. s.l. : Cancer Res, 1993 .
70. The chromosomes in human cancer and York :. AA., Sandberg. s.l. : Elsevier.
71. Trisomy 7 as the sole cytogenetic aberration in the epithelial component of a colonic adenoma. Bardi G, et al. s.l. : Cancer Genet Cytogenet, 1995 .
72. A characteristic sequence of trisomies starting with trisomy 7 in benign thyroid tumors. Belge G, et al. s.l. : Hum Genet , 1994 .
73. Gain of chromosome 8q is associated with metastases and poor survival of patients with clear cell renal cell carcinoma.) Klatte T, et al. s.l. : Cancer., 2012.
74. Chromosome 8p deletions and 8q gains are associated with tumor progression and poor prognosis in prostate cancer. . El Gammal AT, et al. s.l. : Clin Cancer Res , 2010 .

75. Gain of chromosome 8q: a potential prognostic marker in resectable adenocarcinoma of the pancreas? . Schleicher C, et al. s.l. : Ann Surg Oncol , 2007 .
76. Characterization of genomic alterations in hepatoblastomas. A role for gains on chromosomes 8q and 20 as predictors of poor outcome. Weber RG, et al. s.l. : AmJ Pathol , 2000.
77. Survival analysis of 130 patients with papillary renal cell carcinoma : prognostic utility of type 1 and type 2 . Pignot G, et al. s.l. : Urology , 2007.
78. Trisomy 7-harboring non-random duplication of the mutant MET allele in hereditary papillary renal carcinomas. . Zhuang Z, et al. s.l. : Nat Genet, 1998 .
79. Fumarate hydratase inactivation in renal tumors: HIF1, NF2, and of transcription factors. . Ooi A, Furge KA. s.l. : Chin J Cancer, 2012.
80. Simultaneous chromosome 7 and 17 gain and sex chromosome loss provide evidence that renal metanephric adenoma is related to papillary renal cell carcinoma. Brown JA, et al. s.l. : J Urol, 1997.
81. Chromosomal imbalances in papillary renal cell carcinoma : genetic differences between histological subtypes. . Jiang F, et al. s.l. : Am J Pathol , 1998.
82. The Heidelberg renal cell tumours. . Kovacs G, et al. s.l. : J Pathol , 1997.
83. Cytogenetics of papillary renal cell tumors.) Kovacs G, et al. s.l. : Genes Chromosomes Cancer, 1991.
84. Papillary renal cell carcinoma: quantitation of chromosomes 7 and 17 by FISH, analysis of chromosome 3p for LOH, and DNA ploidy. Corless CL, et al. 6. s.l. : Diagn Mol Pathol , 1996.
85. Unique patterns of allelic imbalance distinguish type 1 from type 2 sporadic papillary renal cell carcinoma. Sanders ME, et al. s.l. : Am J Pathol, 2002.
86. Fluorescent microsatellite analysis reveals duplication of specific chromosomal regions in papillary renal cell tumors. Palmedo G, et al. s.l. : Lab Invest, 1997.

87. Duplications of DNA sequences between loci D20S478 and D20S206 at 20q11.2 and between loci D20S902 and D20S480 at 20q13.2 mark new tumor genes in papillary renal cell carcinoma. Palmedo G, et al. s.l. : Lab Invest , 1999.
88. Gains of chromosomes 7, 17, 12, 16, and 20 and loss of Y occur early in the evolution of papillary renal cell neoplasia a florecencent in situ hybridization study. Brunelli M, et al. s.l. : Mod Pathol , 2003 .
89. Dissecting karyotypic patterns in renal cell carcinoma : an analysis of the accumulated cytogenetic data. Hoglund M, et al. s.l. : Cancer Genet Cytogenet , 2004 .
90. Cytogenetic alterations in renal tumors : a study of 38 Southeast Asian patients. . Lau LC, et al. s.l. : Cancer Genet Cytogenet. , 2007.
91. Comparative study of renal cell carcinoma by CGH, multicolor-FISH and conventional cytogenetic banding analysis. Sanjmyatav J, et al. s.l. : Oncol Rep , 2005 .
92. Papillary renal cell carcinoma. A morphologic and cytogenetic study of 11 cases. . G., Kovacs. s.l. : Am J Pathol , 1989.
93. Eosinophilic and classic chromophobe renal cell carcinomas have similar frequent losses of multiple chromosomes from among chromosomes 1, 2, 6, 10, and 17, and this pattern of genetic abnormality is not present in renal oncocytoma. Brunelli M, et al. s.l. : Mod Pathology, 2005.
94. Loss of chromosomes 1, 2, 6, 10, 13, 17, and 21 in chromophobe renal cell carcinomas revealed by comparative genomic hybridization. . Speicher MR, et al. s.l. : Am J Pathol , 1994 .
95. Fluorescence in situ hybridization analysis of renal oncocytoma reveals frequent loss of chromosomes Y and 1. . Brown JA, et al. s.l. : J Urol , 1996 .
96. Losses of 1p and chromosome 14 in renal onco- cytomas. Fuzesi L, et al. s.l. : Cancer Genet Cytogenet, 2005 .

97. Cytogenetic analysis of a series of 13 renal oncocytomas.) Lindgren V, et al. s.l. : J Urol , 2004.
98. Collecting duct carcinoma : cytogenetic characterization. . Fuzesi L, et al. s.l. : Histopathology, 1992.
99. Collecting duct renal cell carcinoma : clinical study of a rare tumor. . Chao D, et al. s.l. : J Urol , 2002 .
100. Frequent loss of chromosome arms 8p and 13q in collecting duct carcinoma (CDC) of the kidney. . Schoenberg M, et al. s.l. : Genes Chromosomes Cancer , 1995 .
101. High-density mapping of chromosomal arm 1q in renal collecting duct carcinoma: region of minimal deletion at 1q32.1–32.2. . Steiner G, et al. s.l. : Cancer Res, 1996.
102. Losses at 3p common deletion sites in sub types of kidney tumours : histopathological correlations. Hadaczek P, et al. s.l. : Virchows Arch , 1996 .
103. Prognostic factors and survival of patients with sarcomatoid renal carcinoma. . Mian BM, et al. s.l. : J Urol , 2002 .
104. Clonal divergence and genetic heterogeneity in clear cell renal cell carcinomas with sarcomatoid transformation. . Jones TD, et al. s.l. : Cancer , 2005.
105. Chromosome changes in sarcomatoid renal carcinomas are different from those in renal cell carcinomas. . Dal Cin P, et al. s.l. : Cancer Genet Cytogenet , 2002 .
106. Mutations of P53 gene and P53 protein expression are associated with sarcomatoid transformation in renal cell carcinoma. . Oda H, et al. s.l. : Cancer Res , 1995 .
107. Translocation carcinomas of the kidney. . Argani P, Ladanyi M. s.l. : Clin Lab Med , 2005 .
108. Renal carcinomas with t(6; 11) (p21; q12): clinicopathologic features and demonstration of the TFE3 gene fusion by immunohistochemistry, RT-PCR, and DNA PCR. . Argani P, et al. s.l. : Am J Surg Pathol, 2005.

109. Primary renal neoplasms with the ASPL– TFE3 gene fusion of alveolar soft part sarcoma: a distinctive tumor entity previously included among renal cell carcinomas of children and adolescents. .) Argani P, et al. s.l. : AmJ Pathol , 2001 .
110. Renal tumours. Wein AJ , Kavoussi LR, tin AV peters CA (eds) Campbell–walsh urology In . Novick AC, Bukowski RM, Campbell SC. Philadelphia : WB Saunders, 2007.
111. Cancer du rein : gestion des thrombus veineux. COULANGE.C, HARDWIGSEN.J, LE TREUT.P. s.l. : Annales d'urologie 40 , 2006.
112. Erythrocyte sedimentation rates in patients with renal cell carcinoma. . DOMEZT. KALEM., OZYUREK Y.,ATALAYH. s.l. : Eur.Urol., , 1992.
113. International renal–cell cancer study. I. Tobacco use. McLaughlin JK, Lindblad P, Møller A, McCredie M, Mandel JS, Schlehofer B, Pommer W, Adami HO:. s.l. : Int J Cancer , 1995 .
114. Cigarette smoking and risk of bladder, pancreas, kidney, and colorectal cancers in Iowa. .) Chiu BC, Lynch CF, Cerhan JR, Cantor KP :. s.l. : Ann Epidemiol, 2001 .
115. Obesity, hypertension, and the risk of kidney cancer in men. Chow WH, Gridley G, Fraumeni JF, Järnholm B :. s.l. : N Engl J Med, 2000 .
116. Renal cancer and cigarette smoking in a 26–year follow up of U.S. veterans. P. Mc Laughlin JK, Hrubec Z, Heineman EF, Blot WJ, Fraumeni Jr JF:. s.l. : ublic Health Rep , 1990 .
117. von Hippel–Lindau gene mutations in human and rodent renal tumors association with clear cell phenotype. . JR:, Gnarr. s.l. : J Natl Cancer Inst., 1998.
118. von Hippel– Lindau gene mutations in N–nitrosodimethylamine induced rat renal epithelial tumors. . Shiao YH, Rice JM, Anderson LM, Diwan BA, Hard GC :. s.l. : J Natl Cancer Inst , 1998 .

119. Gene– environment interactions in renal cell carcinoma. . Semenza JC, Ziogas A, Largent J, Peel D, Anton–Culver H :. s.l. : Am J Epidemiol, 2001 .
120. Renal cell carcinoma in relation to cigarette smoking : meta–analysis of 24 studies.) Hunt JD, van der Hel OL, McMillan GP, Boffetta P, Brennan P. s.l. : Int J Cancer, 2005 .
121. Smoking cessation and renal cell carcinoma. .) Parker AS, Cerhan JR, Janney CA, Lynch CF, Cantor KP. s.l. : Ann Epidemiol .
122.) Lindblad P, Adami HO : Kidney Cancer.In : Textbook of cancer epidemiology. Eds H–O Adami, D Hunter, D Trichopoulos. New York : Oxford University Press,, 2002.
123. Nutrition and renal cell cancer. . Wolk A, Lindblad P, Adami HO :. s.l. : Cancer Causes Control , 1996 .
124. Body–mass index and incidence of cancer : a systematic review and meta–analysis of prospective observational studies. . Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. s.l. : Lancet , 2008.
125. Body size and renal cell cancer incidence in a large US cohort study. . Adams KF, Leitzmann MF, Albanes D, et al. s.l. : Am J Epidemiol , 2008 .
126. Body size and risk of renal cell carcinoma in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). . Pischon T, Lahmann PH, Boeing H, et al. s.l. : Int J Cancer , 2006.
127. 2009, Khadija AGOUZAL. Cancer du rein de l'adulte (à propos de 141 cas). :. RABAT : UNIVERSITE MOHAMMED V – SOUISSI FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE –RABAT– ANNEE, 2009.
128. : The role of diabetes mellitus in the aetiology of renal cell cancer. . LindbladP, ChowWH, ChanJ, Bergstrom A, Wolk A, GridleyG, McLaughlin JK, Nyren O, Adami HO. s.l. : Diabetologia , 1999 .

129. Risk factors for kidney cancer in New South Wales, Australia. II. Urologic disease, hypertension, obesity, and hormonal factors. .) Mc Credie M, Stewart JH :. s.l. : Cancer Causes Control, 1992.
130. Population attributable risk of renal cell cancer in Minnesota.) Benichou J, Chow WH, McLaughlin JK, Mandel JS, Fraumeni Jr JF :. s.l. : Am J Epidemiol, 1998.
131. Overweight as an avoidable cause of cancer in Europe. . Bergström A, Pisani P, Tenet V, Wolk A, Adami HO :. s.l. : Int J Cancer .
132. Physical activity and risk of renal cell carcinoma. . Menezes RJ, Tomlinson G, Kreiger N :. s.l. : Int J Cancer.
133. Physical activity and renal cell cancer risk in a cohort of male smokers. . Mahabir S, Leitzmann MF, Pietinen P, Albanes D, Virtamo J, Taylor PR:. s.l. : Int J Cancer , 2004.
134. Occupational physical activity and renal cell cancer ; a nationwide cohort study in Sweden. Bergström A, Moradi T, Lindblad P, Nyrén O, Adami HO, Wolk A :. s.l. : Int J Cancer , 1999 .
135. Blood pressure and risk of renal cell carcinoma in the European prospective investigation into cancer and nutrition. . Weikert S, Boeing H, Pischon T, et al. s.l. : Am J Epidemiol , 2008.
136. Acquired renal cystic disease in end stage renal disease : an autopsy study of 155 cases. . Miller LR, Soffer O, Nasser VH, Kutner MH. A. s.l. : Am J Nephrol , 1989 .
137. Uremic acquired renal cystic disease. Natural history and complications. . I, Ishikawa. s.l. : Nephron , 1991.
138. : Risk of renal cell carcinoma after kidney transplantation. . Kliem V, Kolditz M, Behrend M, Ehlerding G, Pichlmayr R, Koch KM, Brunkhorst R. s.l. : Clin Transplant , 1997.

139. Cancer after kidney transplantation in the United States. .) Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson DT, Wang C. s.l. : Am J Transplant , 2004 .
140. History of treated hypertension and diabetes mellitus and risk of renal cell cancer. . Zucchetto1 A, Dal Maso L, Tavani A, et al. s.l. : Ann Oncology, 2007.
141. Risk of urinary tract cancers following kidney or ureter stones. . Chow WH, Lindblad P, Gridley G, et al. s.l. : J Natl Cancer Inst , 1997 .
142. . History of urinary tract infection and risk of renal cell carcinoma. .) Parker AS, Cerhan JR, Lynch CF, Leibovich BC, Cantor KP. s.l. : Am J Epidemiol , 2004.
143. Occupational trichlo- roethylene exposure and kidney cancer : a meta-analysis. . KELSH MA, ALEXANDER DD, MINK PJ. s.l. : Epidemiology , 2010 .
144. Occupational trichloroethylene exposure and renal carcinoma risk : evidence of genetic susceptibility by reductive metabolism gene variants. . Moore LE, Boffetta P, Karami S, et al. s.l. : Cancer Res , 2010.
145. Critical review of the epidemiological literature on occupational exposure to perchloroethylene and cancer. . Mundt KA, Birk T, Burch MT. s.l. : Int Arch Occup Environ Health , 2003.
146. Cancer morbidity in Swedish dry-cleaners and laundry workers : historically prospective cohort study. .) Selde´ n AI, Ahlborg Jr G. s.l. : Int Arch Occup Environ Health , 2011 .
147. Occupational exposure to arsenic, cadmium, chromium, lead and nickel, and renal cell carcinoma : a casecontrol study from Central and Eastern Europe. Boffetta P, Fontana L, Stewart P, et al. s.l. : Occup Environ Med. In press.
148. Occupational exposure to dusts and risk of renal cell carcinoma. . Karami S, Boffetta P, Stewart PS, et al. s.l. : Br J Cancer , 2011.
149. Kidney cancer and occupational exposure to asbestos : a meta-analysis of occupational cohort studies. . Sali D, Boffetta P. s.l. : Cancer Causes Control , 2000.

150. Renal cancer risk and occupational exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons and plastics. Karami S, Boffetta P, Brennan P, et al. s.l. : J Occup Environ Med , 2011.
151. Mortality and cancer incidence in workers in two Australian prebake aluminium smelters. . Sim MR, Del Monaco A, Hoving JL, et al. s.l. : Occup Environ Med, 2009.
152. The epidemiology of renal cell carcinoma. . Lipworth L, Tarone RE, McLaughlin JK. s.l. : J Urol , 2006.
153. Familial and hereditary renal cancer syndromes. JA.,) Coleman. s.l. : Urol Clin North Am , 2008 .
154. Genome-wide association study of renal cell carcinoma identifies two susceptibility loci 2p21and11q13.3. . Purdue MP, Johansson M, Zelenika D, et al. s.l. : Nat Genet , 2011.
155. Molecular genetics of hereditary renal cancer: new genes and diagnostic and therapeutic opportunities. .) Hansel DE, Rini BI. s.l. : Expert Rev Anti cancer Ther , 2008.
156. Diagnosis and management of inherited renal cancer. In : Rini BI, Campbell SC, eds. .) Nathanson KL, Stephenson AJ. s.l. : Renal cell cancer. Shelton, CT .
157. von Hippel-Lindau disease. WG., Maher ER & Kaelin Jr. Baltimore : Medicine , 1997.
158. VHL disease. Barontoni M, Dahia P. s.l. : Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism , 2010.
159. Diagnosis and management of inherited renal cancer. In : Rini BI, Campbell SC, eds. Renal cell cancer. Shelton, CT : . Nathanson KL, Stephenson AJ. s.l. : Medical Publishing House .
160. Genetics and urology. . G.,) Cussenot O and Fournier. s.l. : Prog Urol , 2000 .
161. Hereditary forms of kidney cancer and genetic screening. . O., Valeri A and Cussenot. s.l. : Prog Urol , 2003.

162. Von Hippel–Lindau (VHL) disease: distinct phenotypes suggest more than one mutant allele at the VHL locus. . Glenn GM, Daniel LN, Choyke P, Linehan WM, Oldfield E, Gorin MB, et al. s.l. : Hum Genet , 1991 .
163. Surveillance in von Hippel–Lindau disease (vHL). Poulsen ML, Budtz–Jorgensen E, Bisgaard ML. s.l. : Clin Genet , 2010 .
164. Molecular genetics of familial renal cell carcinoma syndromes. Cohen D, Zhou M. s.l. : Clin Lab Med , 2005.
165. Molecular genetics of hereditary renal cancer : new genes and diagnostic and therapeutic opportunities. . Hansel DE, Rini BI. s.l. : Expert Rev Anticancer Ther, 2008.
166. Familial and hereditary renal cancer syndromes. . JA.,) Coleman. s.l. : Urol Clin North Am, 2008 .
167. Genetic basis for kidney cancer : opportunity for disease–specific approaches to therapy. . Pfaffenroth EC, Linehan WM. s.l. : Expert Opin Biol Ther, 2008 .
168. Spectrum of epithelial neoplasms in end–stage renal disease : an experience from 66 tumor– bearing kidneys with emphasis on histologic patterns distinct from those in sporadic adult neoplasia.) Tickoo SK, dePeralta–Venturina MN, Harik LR, Worcester HD, Salama ME, Young AN, et al. s.l. : Am J Surg Pathol, 2006.
169. Cancer statistics. . Jemal A, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray T, Thun MJ. s.l. : CA Cancer J Clin , 2008.
170. Decreasing size at diagnosis of stage 1 renal cell carcinoma: analysis from the National Cancer Data Base, 1993 to 2004. 128. Cooperberg MR, Mallin K, Ritchey J, Villalta JD, Carroll PR, Kane CJ. s.l. : J Urol 2008.
171. Renal tumours. Wein AJ , Kavoussi LR,tin AV peters CA (eds). Novick AC, Bukowski RM, Campbell SC. Philadelphia : Campbell–walsh urology InWB Saunders,, 2007 .
172. Cancer du rein de l'adulte. ., MOUDOUNI S. s.l. : Ann Urol , 1999.

173. Cancer du rein de l'adulte : clinique. Rapport du 97e Congrès de l'Association Française d'Urologie. .] COULANGE C ., RAMBEAU JJ. s.l. : Prog Urol , 1997 .
174. Mode of presentation of renal cell carcinoma provides prognostic information. . Lee CT, Katz J, Fearn PA, et al. s.l. : Urol Oncol , 2002 .
175. Correlation between symptom graduation, tumor characteristics and survival in renal cell carcinoma. . Patard JJ, Leray E, Rodriguez A, et al. s.l. : Eur Urol , 2003 Aug.
176. Dysfonction hépatique avec dilatation sinusoidale, anémie et thrombocytémie réversibles associées à un adénocarcinome rénal non métastatique . PRIN ET J.M., CHAUVEAU E., DUVA L D. Paris : Sem Hospital, 1994.
177. Paraneoplastic manifestations of renal cell carcinoma. GOLD P.J., FEFER A., THOMPSON J.A. s.l. : Sem. Urol. Oncol. , 1996 .
178. Enquête épidémiologique sur les tumeurs du rein, Synthèse et recommandations en onco-urologie, monographie. . C., COULANGE. s.l. : Prog. Urol. , 1993 .
179. Cancer du rein de adulte. COULANGE C ., RAMBEAU JJ. s.l. : :clinque Rapport du .
180. Erythrocyte sedimentation rates in patients with renal cell carcinoma. .] DOMEZ T ., KALE M., OZYUREK Y., ATALAY H. s.l. : Eur. Urol., 1992 .
181. Cancer du rein : gestion des thrombus veineux. COULANGE .C, HARDWIGSEN J , LE TREUT.P . . s.l. : Annales d'urologie 40 , 2006.
182. Imaging renal cell carcinoma with ultrasonography, CT and MRI. . Leveridge MJ, Bostrom PJ, Koulouris G, Finelli A, Lawrentschuk N. s.l. : Nat Rev Urol., 2010 .
183. Contemporary imaging of the renal mass. . Kang SK, Kim D, Chandarana H. s.l. : Curr Urol Rep., 2011 .
184. Comment je caractérise une masse rénale solide : proposition nouvelle pour une approche . O.Hélénona, D.Eissa, P.DeBritoa, S.Merranc, J.M.Correasa,. s.l. : Journal de Radiologie Diagnostique et Interventionnelle , 2012.

185. Imaging renal cell carcinoma with ultrasonography, CT and MRI. . Leveridge MJ, Bostrom PJ, Koulouris G, Finelli A, Lawrentschuk N. s.l. : Nat Rev Urol., 2010.
186. Intraoperative ultrasound during renal parenchymal sparing surgery for hereditary renal cancers : a 10 year experience. . Choyke PL, Pavlovich CP, Daryanani KD, et al. s.l. : J Urol, 2001 .
187. Recommandations en onco–urologie 2013 du CCAFU.Cancers du rein Progres urologie. jj Patard, H baumert, K Bensalah et al. 2013.
188. Hyperechoic renal cell carcinoma : increase in detection at US. . Forman HP, Middleton WD, Melson GL, et al. s.l. : Radiology , 1993.
189. Renal oncocytoma :–image diagnostic and therapeutic aspects. De Carli P, Vidiri A, Lamanna L, et al. s.l. : J Exp Cancer Res , 2000 .
190. Significance of the pseudocapsule on MRI of renal neoplasms and its potential application for local staging : a retrospective study. . Roy C, El Ghali S, Buy X, Lindner V, Lang H, Saussine C, et al. s.l. : AJR , 2005.
191. Small solid renal lesions : usefulness of power Doppler . Jinzaki M, Ohkuma K, Tanimoto A, et al. s.l. : US. Radiology , 1998 .
192. The accuracy of 250 fine needle biopsie of renal tumors. . Wunderlich H, Hindermann W, Al Mustafa AM, Reichelt O, Junker K, Schubert J. s.l. : J Urol , 2005.
193. The value of contrast enhanced ultrasound (CEUS) in the characterisation of patients with renal masses. ;. Ignee A, Straub B, Brix D, Schuessler G, Ott M, Dietrich CF. s.l. : Clin Hemorheol Microcirc. , 2010.
194. CT urography : definition, indications and techniques. A guideline for clinical practice. Van Der Molen AJ, Cowan NC, Mueller–Lisse UG et al. s.l. : Eur Radiol, .2008 .
195. Urinary tract abnormalities : Initial experience with multi–detector row CT urography. Caoili BM, Cohan RH, Korobkin M, et al. s.l. : Radiology , 2002.

196. Different phases of renal enhancement: role in detecting and characterizing renal masses during helical CT. . Yuh BI, Cohan RH. s.l. : AJR , 1999 .
197. Differentiation of renal cell carcinoma subtypes by multislice Computerized tomography. . Sheir KZ, El-Azab M, Mosbah A, El-Baz M, Shaaban AA. s.l. : J Urol , 2005 .
198. Dual-phase helical CT of the kidney : value of the corticomedullary and nephrographic phase for the evaluation of renal lesions and preoperative staging of renal cell carcinoma. . Kopka L, Fischer U, Zoeller G, et al. s.l. : AJR , 1997 .
199. Differentiation of renal cell carcinoma and renal papillary carcinoma using quantitative CT enhancement parametrs. . Ruppert-Kohlmayr AJ, Uggovitzer M, Meissnitzer T, RuppertG. s.l. : AJR , 2004 .
200. Magnetic resonance imaging in the assessment of urologic disease : an all-in-one approach. . Verswijvel GA, Oyen RH, Van Poppel HP, et al. s.l. : Eur Radiol , 2000 .
201. Inferior vena cava tumor thrombus in renal cell carcinoma : staging by MR imaging and impact on surgical treatment. . Oto A, Herts BR, Remer EM, et al. s.l. : AJR , 1998.
202. Significance of the pseudocapsule on MRI of renal neoplasms and its potential application for local staging : a retrospective study. . Roy C, El Ghali S, Buy X, Lindner V, Lang H, Saussine C, et al. s.l. : AJR , 2005 .
203. Diffusion-wighted echo-planar magnetic resonance imaging of transplanted kidneys using parallelimaging (mSENSE): a feasibility study. . Thoeny HC, Zumstein D, Zoula S, De Keyzer F, Boesch C, Vock P, et al. s.l. : RSNA , 2005 .
204. Correlation between ADC values of diffusion-wighted imaging and cellularity in renal tumors with 3TMR unit. . Squillaci E, Manenti G, Di Roma M, Mancino S, Carlanì M, Simonetti G. s.l. : RSNA., 2005.

205. Recommendation for clinical practice : use of PET–FDG in cancer of the kidney, prostate, testicles, and the urinary bladder.) BOURGUET, P., PLANCHAMP, F., MONTRAVERS, F., et al. s.l. : Bull Cancer, 2006.
206. Clinical use of fluorodeoxyglucose F 18 positron emission tomography for detection of renal cell carcinoma. Kang, D. E., White, R. L., JR., Zuger, J. H., Sasser, H. C., Teigland, C. M. : s.l. : J Urol, 2004.
207. 2Deoxy-2-[F-18] fluoro-D-glucose-positron emission tomography in characterization of solid renal masses. . Kumar, R., Chauhan, A., Lakhani, P., XIU, Y., Zhuang, H., ALAVI, A. : s.l. : Mol Imaging Biol, 2005.
208. Renal adenocarcinoma: CT staging of 100 tumors. . JOHNSON C.D., DUNNICK N.R., COHAN R.H., ILLESCAS F.F. s.l. : A. J. R., , 1987.
209. Adrenal masses in patients with malignancy: prospective comparison of echo – planar, fast spin–echo, and chemical shift MR imaging. . SCHWARTZ L.H., PANICEK D.M., KOUTCHER J.A., BROWNK.T., GETRAJDMAN G.I., HEELAN R.T., BURT M. s.l. : Radiology, , 1995 .
210. Preoperative computerized tomography detection of extensive invasion of the inferior vena cava by renal cell carcinoma . GOHJI K., YAMASHITA C., UENO K., SHIMOYAKI H., KAMIDONO S. s.l. : j urology, 1997.
211. Diagnostic radiologique du cancer du rein de l'adulte. . . HELENON O., DENYS A., MELKI P., LEVY P., CORREAS J.M., CORNUD F., MOREAU J.F. 1993 : Feuil. Radiol.
212. Histopathology and classification of renal cell tumors (adenomas, oncocytomas and carcinomas).The basic cytological and histopathological elements and their use for diagnostics. . THOENES W., STORKEL S., RUMPELT H.J. s.l. : Pathol. Res. Pract., , 1986 .
213. Cancer du rein de l'adulte. . BENCHEKROUNEA.LACHKAR.A., BENSLIMAN.L.,SOUMANA.A.,FARIH M.H.,BELAHNECH.Z.,MARZOUK M.,FAIK.M. s.l. : Ann Urol , 1998.

214. Référentiels sur le cancer du Rein. :,) Khalid LMEZGUIDI. UNIVERSITE MOHAMMED V – SOUISSI FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE –RABAT– ANNEE. 2013 .
215. External Validation of the Mayo Clinic Stage, Size, Grade, and Necrosis (SSIGN) Score for Clear-Cell Renal Cell Carcinoma in a Single European Centre Applying Routine Path. Zigeuner R, Hutterer G, Chromecki T, Imamovic A, Kampel-Kettner K, Rehak P, et al. s.l. : Eur Urol 2010, 2010.
216. Predicting cancer-control outcomes in patients with renal cell carcinoma. Isbarn H, Karakiewicz PI. s.l. : Curr Opin Urol 2009 .
217. Preoperative nomogram predicting 12-year probability of metastatic renal cancer. . Raj GV, Thompson RH, Leibovich BC, Blute ML, Russo P, Kat- tan MW. s.l. : J Urol , 2008 .
218. A preoperative prognostic model for patients treated with nephrectomy for renal cell carcinoma. . Karakiewicz PI, Suardi N, Capitanio U, Jeldres C, Ficarra V, Cindolo L, et al. s.l. : Eur Urol , 2009.
219. Renal cell carcinoma in an end-stage kidney of patient with a functional transplant: cytogenetic and molecular genetic findings. . HUGHSON M.D., MELONI A. M., SILVA F.G., SANDBERG.A.A. s.l. : Cancer Genet. Cytogenet, 1996 .
220. Renal-cell carcinoma. . COHEN HT, MCGOVERN FJ. s.l. : N.Engl J Med, 2005 .
221. Observation of small incidentally detected renal masses. Semin. . MA., BOSNIAK. s.l. : Urol.Oncol., 2013.
222. Laparoscopic vs open partial nephrectomy for T1 renal tumours : evaluation of long-term oncological and functional outcomes in 340 patients. . Springer C, Hoda MR, Fajkovic H, Pini G, Mohammed N, For- nara P, et al. s.l. : BJU Int , 2013.

223. Nephrectomy induced chronic renal insufficiency is associated with increased risk of cardiovascular death and death from any cause in patients with localized cT1b renal masses. . Weight CJ, Larson BT, Fergany AF, Gao T, Lane BR, Campbell SC, et al. s.l. : J Urol , 2014.
224. A prospective, randomised EORTC intergroup phase 3 study comparing the oncologic outcome of elective nephron-sparing surgery and radical nephrectomy for low-stage renal cell carcinoma. Van Poppel H, Da Pozzo L, Albrecht W, Matveev V, Bono A, Borkowski A, et al. s.l. : Eur Urol, 2007.
225. Simple enucleation is equivalent to traditional partial nephrectomy for renal cell carcinoma : results of a nonrandomized, retrospective, comparative study.) Minervini A, Ficarra V, Rocco F, Antonelli A, Bertini R, Carmignani G, et al. s.l. : J Urol , 2011.
226. Positive Surgical Margin Appears to Have Negligible Impact on Survival of Renal Cell Carcinomas Treated by Nephron-Sparing Surgery. . Bensalah K, Pantuck AJ, Rioux-Leclercq N, Thuret R, Montorsi F, Karakiewicz PI, et al. s.l. : Eur Urol , 2010.
227. Laparoscopic vs open partial nephrectomy for T1 renal tumours : evaluation of long-term oncological and functional outcomes in 340 patients. . Springer C, Hoda MR, Fajkovic H, Pini G, Mohammed N, Fornara P, et al. s.l. : BJU Int, 2013.
228. Comparison of 1,800 laparoscopic and open partial nephrectomies for single renal tumors. J ; . Gill IS, Kavoussi LR, Lane BR, Blute ML, Babineau D, Colombo JR, Jr., et al. s.l. : j Urol , 2007.
229. 800 Laparoscopic partial nephrectomies : a single surgeon series. . Gill IS, Kamoi K, Aron M, Desai MM. s.l. : J Urol , 2010 .
230. Reducing warm ischaemia time during laparoscopic partial nephrectomy : a prospective comparison of two renal closure techniques. .) Baumert H, Ballaro A, Shah N, Mansouri D, Zafar N, Molinie V, et al. s.l. : Eur Urol , 2007 .

231. Robotic partial nephrectomy: surgical technique. Sukumar S, Rogers CG. s.l. : BJU Int , 2013.
232. Robot assisted partial nephrectomy versus laparoscopic partial nephrectomy for renal tumors : a multi-institutional analysis of perioperative outcomes. .) Benway BM, Bhayani SB, Rogers CG, Dulabon LM, Patel MN, Lip- kin M, et al. s.l. : J Urol , 2009.
233. Comparative outcomes and assessment of trifecta in 500 robotic and laparoscopic partial nephrectomy cases : a single surgeon experience. . Khalifeh A, Autorino R, Hillyer SP, Laydner H, Eyraud R, Panu- matrassamee K, et al. s.l. : J Urol , 2013.
234. Longterm outcomes after percutaneous radiofrequency ablation for renal cell carcinoma. Zagoria RJ, Pettus JA, Rogers M, Werle DM, Childs D, Leyendec- ker JR. s.l. : Urology , 2011 .
235. Long-term results after computed-tomography-guided per- cutaneous radiofrequency ablation for small renal tumors. .) Ferakis N, Bouropoulos C, Granitsas T, Mylona S, Poulias I. s.l. : J Endourol , 2010.
236. Long-term oncologic outcomes after radiofrequency ablation for T1 renal cell carcinoma. .) Psutka SP, Feldman AS, Mc Dougal WS, Mc Govern FJ, Mueller P, Gervais DA. s.l. : Eur Urol , 2013.
237. Active surveillance of small renal masses : progression pat- terns of early stage kidney cancer.) Jewett MA, Mattar K, Basiuk J, Morash CG, Pautler SE, Siemens DR, et al. s.l. : Eur Urol , 2011.
238. Enhancing renal masses with zero net growth during active surveillance. . Kunkle DA, Crispen PL, Chen DY, Greenberg RE, Uzzo RG. s.l. : J Urol , 2007.
239. The natural history of observed enhancing renal masses : meta-analysis and review of the world literature. . Chawla SN, Crispen PL, Hanlon AL, Greenberg RE, Chen DY, Uzzo RG. s.l. : J Urol , 2006.

240. Is surveillance an option for the treatment of small renal masses ?) Van Poppel H, Joniau S. s.l. : Eur Urol , 2007.
241. Natural history, growth kinetics, and outcomes of untreated clinically localized renal tumors under active surveillance. .) Crispen PL, Viterbo R, Boorjian SA, Greenberg RE, Chen DY, Uzzo RG. s.l. : Cancer , 2009.
242. Excise, ablate or observe : the small renal mass dilemma : a meta-analysis and review. . Kunkle DA, Egleston BL, Uzzo RG. s.l. : J Urol, 2008.
243. Safety and Efficacy of Partial Nephrectomy for All T1. Tumors Based on an International Multicenter Experience. .) Patard JJ, Shvarts O, Lam JS, Pantuck AJ, Kim HL, Ficarra V, et al. s.l. : J Urol, 2004.
244. Nephron sparing surgery for appropriately selected renal cell carcinoma between 4 and 7 cm results in outcome similar to radical nephrectomy. .) Leibovich BC, Blute ML, Cheville JC, Lohse CM, Weaver AL, Zincke H. s.l. : J Urol, 2004.
245. The R.E.N.A.L. nephrometry score : a comprehensive standardized system for quantitating renal tumor size, location and depth. .) Kutikov A, Uzzo RG. s.l. : J Urol , 2009.
246. Morbidity and clinical outcome of nephron-sparing surgery in relation to tumour size and indication. . Patard JJ, Pantuck AJ, Crepel M, Lam JS, Bellec L, Albouy B, et al. s.l. : Eur Urol , 2007 .
247. Laparoscopic radical nephrectomy : long-term outcomes. . JF., Borin. s.l. : Curr Opin Urol , 2008.
248. Laparoscopic radical nephrectomy for renal cell carcinoma : onco- logical outcomes at 10 years or more. . Berger A, Brandina R, Atalla MA, Herati AS, Kamoi K, Aron M, et al. s.l. : J Urol , 2009.
249. Patient and pathologic correlates with perioperative and long-term outcomes of laparoscopic radical nephrectomy. .) Gabr AH, Gdor Y, Strobe SA, Roberts WW, Wolf JS, Jr. s.l. : Urology , 2009.

250. Seven years after laparoscopic radical nephrectomy : oncologic and renal functional outcomes. Colombo JR, Jr., Haber GP, Jelovsek JE, Lane B, Novick AC, Gill IS. s.l. : Urology , 2008.
251. Laparoscopic versus open radical nephrectomy for large renal tumors : a long-term prospective comparison. .) Hemal AK, Kumar A, Kumar R, Wadhwa P, Seth A, Gupta NP. s.l. : J Urol , 2007 .
252. The necessity of adrenalectomy at the time of radical nephrectomy : a systematic review. . RL, Godoy G, Kanofsky JA, Taneja SS. s.l. : J Urol , 2009.
253. Risk factors for ipsilateral adrenal involvement in renal cell carcinoma. . Ito K, Nakazawa H, Marumo K, Ozono S, Igarashi T, Shinohara N, et al. s.l. : Urology , 2008 .
254. Lymph node dissection at the time of radical nephrectomy for high-risk clear cell renal cell carcinoma : indications and recommendations for surgical templates. . Crispin PL, Breau RH, Allmer C, Lohse CM, Cheville JC, Leibovich BC, et al. s.l. : Eur Urol , 2010.
255. Is adrenalectomy a necessary component of radical nephrectomy ? UCLA experience with 511 radical nephrectomies. J. Tsui KH, Shvarts O, Barbaric Z, Figlin R, de Kernion JB, Bell- degrun A. s.l. : j Urol , 2000.
256. Radical nephrectomy with and without lymph-node dissection : Ànal results of European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) randomized phase 3 trial 30881. Blom JH, van Poppel H, Marechal JM, Jacqmin D, Schroder FH, de Prijck L, et al. s.l. : Eur Urol, 2009.
257. Surveillance after radical or partial nephrectomy for localized renal cell carcinoma and management of recurrent disease. . Janzen NK, Kim HL, Figlin RA, Belldegrun AS. 03. s.l. : Urol Clin North Am , 2003.
258. Cancer Statistics, 2008. . Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray T, et al.8. s.l. : CA Cancer J Clin , 2008.

259. Contemporary imaging modalities for the surveillance of patients with renal cell carcinoma. . Tollefson MK, Takahashi N, Leibovich BC. s.l. : Curr Urol Rep , 2007.
260. The follow-up management of non-metastatic renal cell carcinoma : definition of a surveillance protocol. . Antonelli A, Cozzoli A, Zani D, Zanotelli T, Nicolai M, Cunico SC, et al. s.l. : BJU Int , 2007.
261. Long- term survival of patients with unilateral sporadic multifocal renal cell carcinoma according to histologic subtype compared with patients with solitary tumors after radical nephrectomy. . Dimarco DS, Lohse CM, Zincke H, Cheville JC, Blute ML. s.l. : Urology , 2008.
262. Renal cell carcinoma recurrence after nephrectomy for localized disease : predicting survival from time of recurrence. . Eggener SE, Yossepowitch O, Pettus JA, Snyder ME, Motzer RJ, Russo P. 6. s.l. : J Clin Oncol , 2006.
263. Follow-up guidelines for nonmetastatic renal cell carcinoma based on the occurrence of metastases after radical nephrectomy. . Ljungberg B, Alamdari FI, Rasmuson T, Roos G. s.l. : BJU Int , 1999.
264. Lung metastases. . Herold CJ, Bankier AA, Fleischmann D. s.l. : Eur Radiol , 1996 .
265. Validation by calibration of the UCLA integrated staging system prognostic model for nonmetastatic renal cell carcinoma after nephrectomy. .) Cindolo L, Chiodini P, Gallo C, Ficarra V, Schips L, Tostain J, et al. s.l. : Cancer , 2008 .
266. Multi-institutional validation of a symptom based classification for renal cell carcinoma. . Patard JJ, Leray E, Cindolo L, Ficarra V, Rodriguez A, De La Taille A, et al. s.l. : J Urol, 2004.
267. Chronic kidney disease after nephrectomy in patients with renal cortical tumours : a retrospective cohort study. . Huang WC, Levey AS, Serio AM, Snyder M, Vickers AJ, Raj GV, et al. s.l. : Lancet Oncol , 2006 .

268. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. . Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. s.l. : N Engl J Med , 2004 .
269. Matched comparison of radical nephrectomy vs nephron-sparing surgery in patients with unilateral renal cell carcinoma and a normal contralateral kidney. .) Lau WK, Blute ML, Weaver AL, Torres VE, Zincke H. s.l. : Mayo Clin Proc , 2000 .
270. Nephrectomy improves the survival of patients with locally advanced renal cell carcinoma. . Zini L, Perrotte P, Jeldres C, Capitanio U, Pharand D, Arjane P, et al. s.l. : BJU Int , 2008.
271. The operative safety and oncological outcomes of laparoscopic nephrectomy for T3 renal cell cancer. . Stewart GD, Ang WJ, Laird A, Tolley DA, Riddick AC, McNeill SA. s.l. : BJU Int , 2012.
272. Laparoscopic radical nephrectomy for patients with pathologic T3b renal cell carcinoma : the Johns Hopkins experience. . Guzzo TJ, Schaeffer EM, McNeil BK, Pollock RA, Pavlovich CP, Allaf ME. s.l. : J Endourol , 2009.
273. Liver transplantation techniques for the surgical management of renal cell carcinoma with tumor thrombus in the inferior vena cava : step-by-step description. . Ciancio G, Gonzalez J, Shirodkar SP, Angulo JC, Soloway MS. s.l. : Eur Urol, 2011.
274. Prognostic risk stratification and clinical outcomes in patients undergoing surgical treatment for renal cell carcinoma with vascular tumor thrombus. . Lambert EH, Pierorazio PM, Shabsigh A, Olsson CA, Benson MC, Mc Kiernan JM. s.l. : Urology , 2007.
275. Staging lymphadenectomy in renal cell carcinoma must be extended : a sensitivity curve analysis. . Capitanio U, Suardi N, Matloob R, Abdollah F, Castiglione F, Briganti A, et al. s.l. : BJU Int , 2013.

276. Extent of lymphadenectomy does not improve the survival of patients with renal cell carcinoma and nodal metastases : biases associated with the handling of missing data. . Sun M, Trinh QD, Bianchi M, Hansen J, Abdollah F, Tian Z, et al. s.l. : BJU Int., 2013.
277. Renal cell carcinoma with retroperitoneal lymph nodes. Impact on survival and benefits of immunotherapy. . Pantuck AJ, Zisman A, Dorey F, Chao DH, Han KR, Said J, et al. s.l. : Cancer , 2003.
278. Renal cell carcinoma clinically involving adjacent organs : experience with aggressive surgical management. Margulis V, Sanchez-Ortiz RF, Tamboli P, Cohen DD, Swanson DA, Wood CG. s.l. : Cancer , 2007.
279. Prognostic factors and selection for clinical studies of patients with kidney cancer. . Lam JS, Klatte T, Kim HL, Patard JJ, Breda A, Zisman A, et al. s.l. : Crit Rev Oncol Hematol , 2008.
280. An outcome prediction model for patients with clear celle renal cell carcinoma treated with radical nephrectomy based on tumor stage, size, grade and necrosis : the SSIGN score. . Frank I, Blute ML, Cheville JC, Lohse CM, Weaver AL, Zincke H. s.l. : J Urol., 2002 .
281. Phase III study of interferon alfa-NL as adjuvant treatment for resectable renal cell carcinoma : an Eastern Cooperative Oncology Group/Intergroup trial. . Messing EM, Manola J, Wilding G, Propert K, Fleischmann J, Crawford ED, et al. s.l. : J Clin Oncol , 2003 .
282. Adjuvant high-dose bolus interleukin-2 for patients with high-risk renal cell carcinoma : a cytokine working group randomized trial. .) Clark JI, Atkins MB, Urba WJ, Creech S, Figlin RA, Dutcher JP, et al. s.l. : J Clin Oncol , 2003.
283. Adjuvant treatment with interleukin-2 and interferon-alpha2abased chemoimmunotherapy in renal cell carcinoma post tumour nephrectomy : results of a prospectively randomised treatment. Atzpodien J, Schmitt E, Gertenbach U, Fornara P, Heynemann H, Maskow A, et al. s.l. : Lancet , 2004.

284. An adjuvant autologous therapeutic vaccine (HSPPC-96 ; vitespen) versus observation alone for patients at high risk of recurrence after nephrectomy for renal cell carcinoma : a multiinstitutional study. Wood C, Srivastava P, Bukowski R, Lacombe L, Gorelov AI, Gorelov S, et al. s.l. : Lancet, 2008.
285. ARISER : A randomized double blind phase III study to evaluate adjuvant cG250 treatment versus placebo in patients with high-risk ccRCC-Results and implications for adjuvant clinical trials. .) Belldegrun AS, Chamie K, Kloepper P, Fall B, Bevan P, Storkel S, et al. s.l. : ASCO Meeting Abstracts , 2013.
286. Neoadjuvant Clinical Trial With Sorafenib for patients with stage II or Higher Renal Cell Carcinoma. J. Cowey CL, Amin C, Pruthi RS, Wallen EM, Nielsen ME, Grigson G, et al. s.l. : Clin Oncol , 2010 .
287. Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents : results from a large, multicenter study. Heng DY, Xie W, Regan MM, Warren MA, Golshayan AR, Sahi C, et al. s.l. : J Clin Oncol, 2009 .
288. Cyto-reductive nephrectomy in patients with metastatic renal cancer : a combined analysis. J. Flanigan RC, Mickisch G, Sylvester R, Tangen C, Van Poppel H, Crawford ED. s.l. : Urol , 2004 .
289. the impact of cyto-reductive nephrectomy on survival of patients with metastatic renal cell carcinoma receiving vascular endothelial growth factor targeted therapy. .) Choueiri TK, Xie W, Kollmannsberger C, North S, Knox JJ, Lampard JG, et al. T. s.l. : J Urol , 2011.
290. Use of per- cutaneous radiofrequency ablation in pulmonary metastases from renal cell carcinoma. . Shu Yan Huo A, Lawson Morris D, King J, Glenn D. s.l. : Ann Surg Oncol , 2009.
291. . Survival after complete surgical resection of multiple metastases from renal cell carcinoma. .) Alt AL, Boorjian SA, Lohse CM, Costello BA, Leibovich BC, Blute ML. s.l. : Cancer , 2011.

292. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. . Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Rixe O, et al. s.l. : N Engl J Med, 2007.
293. Efficacy and safety of pazopanib in patients with metastatic renal cell carcinoma. . Hutson TE, Davis ID, Machiels JP, De Souza PL, Rottey S, Hong BF, et al. s.l. : J Clin Oncol, 2010 .
294. Optimal management of metastatic renal cell carcinoma : current status. . Escudier B, Albiges L, Sonpavde G. s.l. : Drugs , 2013 .
295. Renal cell carcinoma : ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. . Escudier B, Eisen T, Porta C, Patard JJ, Khoo V, Algaba F, et al. s.l. : Ann Oncol , 2012.
296. —.Escudier B, Eisen T, Porta C, Patard JJ, Khoo V, Algaba F, et al. s.l. : Ann Oncol , 2012 .
297. Patient preference between pazopanib (Paz) and sunitinib (Sun) : Results of a randomized double-blind, placebo- controlled, cross-over study in patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC)—PISCES study, NCT 01064310. A. Escudier BJ, Porta C, Bono P, De Giorgi U, Parikh O, Hawkins RE, et al. s.l. : SCO Meeting Abstracts , 2012 .
298. Record3: Phase II randomized trial comparing sequential first-line everolimus (EVE) and second-line sunitinib (SUN) versus first-line SUN and second-line EVE in patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC). Motzer RJ, Barrios CH, Kim TM, Falcon S, Cosgriff T, Harker WG, et al. s.l. : ASCO Meeting Abstracts , 2013 .
299. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma : a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. .) Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, Hutson TE, Porta C, Bracarda S, et al. s.l. : Lancet , 2008.
300. Radiotherapy and supportive care. Oxford . PL., Khoo VS. s.l. : Informa UK Ltd, 2007.

301. High frequency of intracerebral hemorrhage in metastatic renal carcinoma patients with brain metastases treated with tyrosine kinase inhibitors targeting the vascular endothelial growth factor receptor. .) Pouessel D, Culine S. s.l. : Eur Urol , 2008.
302. Evaluation of cystic renal masses : comparison of CT and MR imaging by using the Bosniak classification system. .) Israel GM, Hindman N, Bosniak MA. s.l. : Radiology , 2004 .
303. Diagnostic accuracy and clinical impact of imaging– guided needle biopsy of renal masses. Retrospective analysis on 150 cases. Veltri A, Garetto I, Tosetti I, Busso M, Volpe A, Pacchioni D, et al. s.l. : Eur Radiol , 2011 .
304. Long–term management of bilateral, multifocal, recurrent renal carcinoma. . Bratslavsky G, Linehan WM. s.l. : Nat Rev Urol , 2010 .
305. Urol Clin North Am . Shuch B, Singer EA, Bratslavsky G. The surgical approach to multifocal renal cancers : hereditary syndromes, ipsilateral multifocality, and bilateral tumors. 2. 2012.
306. The effect of bilaterality, pathological features and surgical outcome in nonhereditary renal cell carcinoma. . Blute ML, Itano NB, Cheville JC, Weaver AL, Lohse CM, Zincke H. s.l. : J Urol , 2003 .
307. Assessment of cystic renal masses based on Bosniak classification : comparison of CT and contrastenhanced US. . Park BK, Kim B, Kim SH, Ko K, Lee HM, Choi HY. s.l. : Eur J Radiol , 2007 .
308. Five to 10– year follow up of open partial nephrectomy in a solitary kidney. . Ching CB, Lane BR, Campbell SC, Li J, Fergany AF. s.l. : J Urol , 2013 .
309. Robotic partial nephrectomy for solitary kidney : a multi–institutional analysis. . Hillyer SP, Bhayani SB, Allaf ME, Rogers CG, Stifelman MD, Tanagho Y, et al. s.l. : Urology, 2013.

310. Image guided percutaneous probe ablation for renal tumors in 65 solitary kidneys : functional and oncological outcomes. . Altunrende F, Autorino R, Hillyer S, Yang B, Laydner H, White MA, et al. s.l. : J Urol , 2013.
311. Renal cell carcinoma (RCC) in patients with end-stage renal disease exhibits many favourable clinical, pathologic, and outcome features compared with RCC in the general population. . Neuzillet Y, Tillou X, Mathieu R, Long JA, Gigante M, Paparel P, et al. s.l. : Eur Urol, 2011.
312. De novo kidney graft tumors : results from a multicentric retrospective national study. . Tillou X, Doerfier A, Collon S, Kleinclauss F, Patard JJ, Badet L, et al. s.l. : Am J Transplant , 2012.
313. Surveillance following radical or partial nephrectomy for renal cell carcinoma. . LAM J.S., LEPPERT J.T., FIGLIN R.A., BELLDEGRUN A.S. s.l. : Curr. Urol. Rep., , 2005 .
314. Tumour characteristics and surgical treatment of renal cell carcinoma in Sweden2005– 2010 : a population-based study from the Natinal Swedish KidneyCancer Register. . Thorstenson A, Martin Bergman Ann-Helen Schermanplogell, Soheila Hosseinnia, Borje Ljungberg, Jan Adolfsso Et Sven Lundstam. s.l. : Scandinavian Journal of Urology., 2014.
315. Cancer statistics. . Jemal A, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray T, Thun MJ. s.l. : CA Cancer J Clin, 2008.
316. European Association of Urology (EUA) guidelines, 2011. European Association of Urology (EUA) guidelines, 2011. 2011.
317. Caractéristiques épidémiologiques, cliniques, histo-pathologiques et thérapeutiques du Cancer du rein dans l'Ouest Algérien: à propos de 115 cas. Harir, N., Zeggai, S., Sabri, H. L., et al. s.l. : African Journal of Urology, , 2016.
318. Decreasing size at diagnosis of stage 1 renal cell carcinoma: analysis from the National Cancer Data Base, 1993 to 2004. . Cooperberg MR, Mallin K, Ritchey J, Villalta JD, Carroll PR, Kane CJ. s.l. : J Urol , 2008.

319. Mode of presentation of renal cell carcinoma provides prognostic information. . Lee CT, Katz J, Fearn PA, Russo P. s.l. : Urol Oncol , 2002.
320. Multiinstitutional validation of a symptom based classification for renal cell carcinoma. . Patard JJ, Leray E, Cindolo L, Ficarra V, Rodriguez A, De La Taille A, et al. s.l. : J Urol , 2004.
321. Le cancer du rein de l'adulte au Sénégal : aspects épidémiologiques et cliniques actuels et évolution du profil sur les deux dernières décennies. . Fall B, B. Diao,Y. Sow, A. Sarr, A.Thiam, PA. Fall, AK. Ndoeye, C. Sylla, M. Ba, V.Mendes, BA. Diagne. s.l. : Prog Urol, 2011.
322. A., Benlemlih. Adénocarcinome rénal à propos de 15 cas USMBA. . s.l. : Faculté de Médecine et de Pharmacie de Fès. 2007.
323. Benjelloun M, A. Nouri, Y. Ghannam, T. Karmouni, K. El Khader, A. Koutani, A.Ibn Attya et M. Hachim,. Le cancer du rein chez l'adulte. Etude rétrospective à propos de 155 cas . s.l. : African Journal of Urology, vol 15, N.O 4, , 2009.
324. Poisson JF, Arnaud Mejean, Vincent Hupertan, Yves Chretien, Bertrand Dufour, Nicolas Thiounn. Tumeurs du rein : étude monocentrique de 810 patients : évolution sur 15 ans. . s.l. : Progrès en Urologie , 2005.
325. Arnoux V, Base de données sur les tumeurs du rein. 2012 Université Joseph Fourier faculté de médecine de GRENOBLE. Base de données sur les tumeurs du rein. . GRENOBLE : Université Joseph Fourier faculté de médecine de GRENOBLE, 2012.
326. Tumeurs du rein. Urologie–Cancérologie. Epreuves classantes nationales. . O., TRAXER. s.l. : Institut la conférence Hippocrate. , 2005.
327. Place de la chirurgie dans le cancer du rein métastatique. Faculté de médecine et de pharmacie; . W., Ait Driss. Université de Marrakech : s.n.
328. Systèmes pronostiques des cancers du rein localisés et métastatiques. . Patard JJ, Verhoest G, Culine S. 7. s.l. : Prog Urol , 2007.

329. Nephrectomy improves survival in patients with invasion of adjacent viscera and absence of nodal metastases (stage T4N0 renal cell carcinoma). BJU Int 2009. 140. Reijke TM, Bellmunt J, Poppel EORTC– GU group expert opinion on metastatic renal carcinoma. Capitanio U, Perotte P, Zinni L, Jeldres C, Shariat SF, Isbarn H, et al. s.l. : Eur J cancer, 2009.
330. EORTC– GU group expert opinion on metastatic renal cell cancer. . Reijke TM, Bellmunt J, Poppel HV, Marreud S, Aapro M. s.l. : Eur J Cancer , 2009.
331. Sunitinib alone or after nephrectomy in metastatic renal–cell carcinoma. . Méjean A, Ravaud A, Thezenas S, et al. s.l. : New England Journal of Medicine , 2018.
332. Traitements médicaux des cancers du rein localement avancés et/ou métastatiques. . Afrit, M, Yahyaoui, Y, Bouzouita, A, et al. s.l. : La Presse Médicale, , 2015.
333. Évaluation de la prise en charge du cancer du rein métastatique à l'ère des thérapies ciblées. Étude clinique rétrospective sur six ans. . Latteux, G., Lebdaï, S., Hoarau, N., et al. s.l. : Progrès en urologie, , 2013.
334. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. . Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J, Berg W, Amsterdam A, Ferrara J. s.l. : J Clin Oncol , 1999.
335. Prognostic factors of survival and rapid progression in 782 patients with metastatic renal carcinomas treated by cytokines: a report from the Groupe français d'immunothérapie. . Negrier S, Escudier B, Gomez F, Douillard JY, Ravaud A, Chevreau C, Buclon M, Perol D, Lasset C. s.l. : Ann Oncol , 2002.
336. Critical analysis of prognostic factors for metastatic renal cell carcinoma. . Neuzillet Y, Coulanges C. s.l. : Prog Urol , 2009.
337. Place de la chirurgie dans la prise en charge des tumeurs rénales métastatiques (à propos de 08 cas). . I., Cherrabi. s.l. : Faculté de médecine et de pharmacie; Université de Fès.

338. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. . ESCUDIER, B, PORTA, C, SCHMIDINGER, M, et al. s.l. : Annals of Oncology, vol. 27,, 2016,.
339. Management of toxicities due to antiangiogenic treatment of metastatic renal carcinoma. Mejean A, Lebreton T. s.l. : Prog Urol , 2008.
340. Sorafenib in advanced clear-cell renalcell carcinoma. . Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylik C, Oudard S, Siebels M, Negrier S, Chevreau C, Solska E, Desai AA., et al. s.l. : N Engl J Med , 2007.
341. Hereditary forms of kidney cancer and genetic screening. O., Valeri A and Cussenot. s.l. : Prog Urol , 2003 .