



كلية الطب
والصيدلة - مراكش
FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE - MARRAKECH

ANNEE2018

THESEN°138

La PRISE EN CHARGE DU CANCER DU REIN : EXPERIENCE DU CHU MED VI de Marrakech

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 15/05/2018
PAR

Mme. Najat Banane

Née le 12 mai 1991 à Zagora

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS :

Cancer du rein, néphrectomie partielle, néphrectomie élargie, thérapies ciblées

JURY

Mr.	I.SARF Professeur d'Urologie	PRESIDENT
Mme.	R.BELBARAKA Professeur agrégé en Oncologie	RAPPORTEUR
Mr.	D.TOUITI Professeur d'Urologie	JUGES
Mme.	M.KHOUCHANI Professeur agrégé de Radiothérapie	
Mr	Z.DAHAMI Professeur d'Urologie	
Mr.	A.FAKHRI Professeur agrégé en Histologie- embryologie cytogénétique	



بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

"رب أوزعني أن أشكر نعمتك
التي أنعمت عليّ وعلى والديّ
وأن أعمل صالحاً ترضاه
وأصلح لي في ذريّتي
إنّي تبنت إليك و إنّي من المسلمين"
صدق الله العظيم



Serment

D'Hippocrate

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

Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.

Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité a santé de mes malades sera mon premier but.

Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.

Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.

Les médecins seront mes frères.

Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale, ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.

Je maintiendrai strictement le respect de la vie Humaine dès sa conception.

Même sous la menace, je n'userai pas mes connaissances Médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.

Je m'y engage librement et sur mon honneur.



A decorative frame made of black ink scrollwork, resembling a scroll or banner, with intricate flourishes and a scalloped bottom edge. The text is centered within this frame.

Liste
des professeurs

UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

Doyens Honoraires : Pr. Badie Azzaman MEHADJI
: Pr. Abdelhaq ALAOUI YAZIDI

ADMINISTRATION

Doyen : Pr. Mohammed BOUSKRAOUI

Vice doyen à la Recherche et la Coopération : Pr. Mohamed AMINE

Vice doyen aux Affaires Pédagogiques : Pr. Redouane EL FEZZAZI

Secrétaire Générale : Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

Professeurs de l'enseignement supérieur

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABOULFALAH Abderrahim	Gynécologie- obstétrique	FINECH Benasser	Chirurgie – générale
ADERDOUR Lahcen	Oto- rhino- laryngologie	FOURAIJI Karima	Chirurgie pédiatrique B
ADMOU Brahim	Immunologie	GHANNANE Houssine	Neurochirurgie
AIT BENALI Said	Neurochirurgie	KHALLOUKI Mohammed	Anesthésie- réanimation
AIT-SAB Imane	Pédiatrie	KHATOURI Ali	Cardiologie
AKHDARI Nadia	Dermatologie	KISSANI Najib	Neurologie
AMAL Said	Dermatologie	KOULALI IDRISSI Khalid	Traumato- orthopédie
AMINE Mohamed	Epidémiologie- clinique	KRATI Khadija	Gastro- entérologie
AMMAR Haddou	Oto-rhino- laryngologie	LAOUAD Inass	Néphrologie
ARSALANE Lamiae	Microbiologie - Virologie	LMEJJATI Mohamed	Neurochirurgie
ASMOUKI Hamid	Gynécologie- obstétrique B	LOUZI Abdelouahed	Chirurgie – générale
ASRI Fatima	Psychiatrie	MAHMAL Lahoucine	Hématologie - clinique

BENELKHAIAT BENOMAR Ridouan	Chirurgie – générale	MANOUDI Fatiha	Psychiatrie
BOUAIY Brahim	Oto-rhino- laryngologie	MANSOURI Nadia	Stomatologie et chiru maxillo faciale
BOUGHALEM Mohamed	Anesthésie - réanimation	MOUDOUNI Said Mohammed	Urologie
BOUKHIRA Abderrahman	Biochimie – chimie	MOUTAJ Redouane	Parasitologie
BOUMZEBRA Drissi	Chirurgie Cardio- Vasculaire	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	Ophtalmologie
BOURROUS Monir	Pédiatrie A	NAJEB Youssef	Traumato- orthopédie
BOUSKRAOUI Mohammed	Pédiatrie A	NEJMI Hicham	Anesthésie- réanimation
CHAKOUR Mohamed	Hématologie	NIAMANE Radouane	Rhumatologie
CHELLAK Saliha	Biochimie- chimie	OULAD SAIAD Mohamed	Chirurgie pédiatrique
CHERIF IDRISSI EL GANOUNI Najat	Radiologie	RAJI Abdelaziz	Oto-rhino- laryngologie
CHOULLI Mohamed Khaled	Neuro pharmacologie	SAIDI Halim	Traumato- orthopédie
DAHAMI Zakaria	Urologie	SAMKAOUI Mohamed Abdenasser	Anesthésie- réanimation
EL ADIB Ahmed Rhassane	Anesthésie- réanimation	SARF Ismail	Urologie
EL FEZZAZI Redouane	Chirurgie pédiatrique	SBIHI Mohamed	Pédiatrie B
EL HATTAOUI Mustapha	Cardiologie	SOUMMANI Abderraouf	Gynécologie- obstétrique A/B
EL HOUDZI Jamila	Pédiatrie B	TASSI Noura	Maladies infectieuses
ELFIKRI Abdelghani	Radiologie	YOUNOUS Said	Anesthésie- réanimation
ESSAADOUNI Lamiaa	Médecine interne	ZOUHAIR Said	Microbiologie
ETTALBI Saloua	Chirurgie réparatrice et plastique		

Professeurs Agrégés

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABKARI Imad	Traumato- orthopédie B	FADILI Wafaa	Néphrologie
ABOU EL HASSAN Taoufik	Anesthésie- réanimation	FAKHIR Bouchra	Gynécologie- obstétrique A
ABOUCHADI Abdeljalil	Stomatologie et chir maxillo faciale	FAKHRI Anass	Histologie- embryologie cytogénétique
ABOUSSAIR Nisrine	Génétique	GHOUNDALE Omar	Urologie
ADALI Imane	Psychiatrie	HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale
ADALI Nawal	Neurologie	HAJJI Ibtissam	Ophtalmologie
AGHOUTANE EI Mouhtadi	Chirurgie pédiatrique A	HAOUACH Khalil	Hématologie biologique
AISSAOUI Younes	Anesthésie - réanimation	HAROU Karam	Gynécologie- obstétrique B
AIT AMEUR Mustapha	Hématologie Biologique	HOCAR Ouafa	Dermatologie
AIT BENKADDOUR Yassir	Gynécologie- obstétrique A	JALAL Hicham	Radiologie
ALAOUI Mustapha	Chirurgie- vasculaire péripherique	KAMILI EI Ouafi EI Aouni	Chirurgie pédiatrique B
ALJ Soumaya	Radiologie	KHOUCHANI Mouna	Radiothérapie
AMRO Lamyae	Pneumo- phtisiologie	KRIET Mohamed	Ophtalmologie
ANIBA Khalid	Neurochirurgie	LAGHMARI Mehdi	Neurochirurgie
ATMANE EI Mehdi	Radiologie	LAKMACHI Mohamed Amine	Urologie
BAIZRI Hicham	Endocrinologie et maladies métaboliques	LAKOUICHMI Mohammed	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale
BASRAOUI Dounia	Radiologie	LOUHAB Nisrine	Neurologie
BASSIR Ahlam	Gynécologie- obstétrique A	MADHAR Si Mohamed	Traumato- orthopédie A
BELBARAKA Rhizlane	Oncologie médicale	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	Pédiatrie (Neonatalogie)
BELKHOU Ahlam	Rhumatologie	MATRANE Aboubakr	Médecine nucléaire

BEN DRISS Laila	Cardiologie	MEJDANE Abdelhadi	Chirurgie Générale
BENCHAMKHA Yassine	Chirurgie réparatrice et plastique	MOUAFFAK Youssef	Anesthésie - réanimation
BENHIMA Mohamed Amine	Traumatologie - orthopédie B	MOUFID Kamal	Urologie
BENJELLOUN HARZIMI Amine	Pneumo- phtisiologie	MSOUGGAR Yassine	Chirurgie thoracique
BENJILALI Laila	Médecine interne	NARJISS Youssef	Chirurgie générale
BENLAI Abdeslam	Psychiatrie	NOURI Hassan	Oto rhino laryngologie
BENZAROUEL Dounia	Cardiologie	OUALI IDRISSE Mariem	Radiologie
BOUCHENTOUF Rachid	Pneumo- phtisiologie	OUBAHA Sofia	Physiologie
BOUKHANNI Lahcen	Gynécologie- obstétrique B	QACIF Hassan	Médecine interne
BOURRAHOUIAT Aicha	Pédiatrie B	QAMOUSS Youssef	Anesthésie- réanimation
BSISS Mohamed Aziz	Biophysique	RABBANI Khalid	Chirurgie générale
CHAFIK Rachid	Traumato- orthopédie A	RADA Nouredine	Pédiatrie A
DAROUASSI Youssef	Oto-Rhino - Laryngologie	RAFIK Redda	Neurologie
DRAISS Ghizlane	Pédiatrie	RAIS Hanane	Anatomie pathologique
EL AMRANI Moulay Driss	Anatomie	RBAIBI Aziz	Cardiologie
EL ANSARI Nawal	Endocrinologie et maladies métaboliques	ROCHDI Youssef	Oto-rhino- laryngologie
EL BARNI Rachid	Chirurgie- générale	SAJIAI Hafsa	Pneumo- phtisiologie
EL BOUCHTI Imane	Rhumatologie	SAMLANI Zouhour	Gastro- entérologie
EL BOUIHI Mohamed	Stomatologie et chir maxillo faciale	SEDDIKI Rachid	Anesthésie - Réanimation
EL HAOUATI Rachid	Chiru Cardio vasculaire	SORAA Nabila	Microbiologie - virologie
EL HAOURY Hanane	Traumato- orthopédie A	TAZI Mohamed Illias	Hématologie- clinique

EL IDRISSE SLITINE Nadia	Pédiatrie	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie - virologie
EL KARIMI Saloua	Cardiologie	ZAHLANE Mouna	Médecine interne
EL KHADER Ahmed	Chirurgie générale	ZAOUI Sanaa	Pharmacologie
EL KHAYARI Mina	Réanimation médicale	ZEMRAOUI Nadir	Néphrologie
EL MGHARI TABIB Ghizlane	Endocrinologie et maladies métaboliques	ZIADI Amra	Anesthésie - réanimation
EL OMRANI Abdelhamid	Radiothérapie	ZYANI Mohammed	Médecine interne

Professeurs Assistants

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABDELFFETTAH Youness	Rééducation et Réhabilitation Fonctionnelle	Hammoune Nabil	Radiologie
ABDOU Abdessamad	Chiru Cardio vasculaire	HAZMIRI Fatima Ezzahra	Histologie – Embryologie - Cytogénétique
ABIR Badreddine	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale	IHBIBANE fatima	Maladies Infectieuses
ADARMOUCH Latifa	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)	JALLAL Hamid	Cardiologie
AIT BATAHAR Salma	Pneumo- phtisiologie	JANAH Hicham	Pneumo- phtisiologie
AKKA Rachid	Gastro – entérologie	KADDOURI Said	Médecine interne
ALAOUI Hassan	Anesthésie – Réanimation	LAFFINTI Mahmoud Amine	Psychiatrie
AMINE Abdellah	Cardiologie	LAHKIM Mohammed	Chirurgie générale
ARABI Hafid	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle	LALYA Issam	Radiothérapie

ARSALANE Adil	Chirurgie Thoracique	LOQMAN Souad	Microbiologie et toxicologie environnementale
ASSERRAJI Mohammed	Néphrologie	MAHFOUD Tarik	Oncologie médicale
BAALLAL Hassan	Neurochirurgie	MARGAD Omar	Traumatologie - orthopédie
BABA Hicham	Chirurgie générale	MILOUDI Mohcine	Microbiologie - Virologie
BELARBI Marouane	Néphrologie	MLIHA TOUATI Mohammed	Oto-Rhino - Laryngologie
BELBACHIR Anass	Anatomie-pathologique	MOUHSINE Abdelilah	Radiologie
BELFQUIH Hatim	Neurochirurgie	MOUNACH Aziza	Rhumatologie
BELHADJ Ayoub	Anesthésie - Réanimation	MOUZARI Yassine	Ophtalmologie
BENNAOUI Fatiha	Pédiatrie (Neonatalogie)	NADER Youssef	Traumatologie - orthopédie
BOUCHAMA Rachid	Chirurgie générale	NADOUR Karim	Oto-Rhino - Laryngologie
BOUCHENTOUF Sidi Mohammed	Chirurgie générale	NAOUI Hafida	Parasitologie Mycologie
BOUKHRIS Jalal	Traumatologie - orthopédie	NASSIM SABAH Taoufik	Chirurgie Réparatrice et Plastique
BOUZERDA Abdelmajid	Cardiologie	NYA Fouad	Chirurgie Cardio - Vasculaire
CHETOUI Abdelkhalek	Cardiologie	OUERIAGLI NABIH Fadoua	Psychiatrie
CHRAA Mohamed	Physiologie	REBAHI Houssam	Anesthésie - Réanimation
EL HARRECH Youness	Urologie	RHARRASSI Isam	Anatomie-pathologique
EL KAMOUNI Youssef	Microbiologie Virologie	SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique
EL MEZOUARI EI Moustafa	Parasitologie Mycologie	SAOUAB Rachida	Radiologie
ELBAZ Meriem	Pédiatrie	SEBBANI Majda	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)

ELOATNI Mohamed	Médecine interne	SERGHINI Issam	Anesthésie - Réanimation
ESSADI Ismail	Oncologie Médicale	TAMZAOURTE Mouna	Gastro - entérologie
FDIL Naima	Chimie de Coordination Bio-organique	TOURABI Khalid	Chirurgie réparatrice et plastique
FENNANE Hicham	Chirurgie Thoracique	YASSIR Zakaria	Pneumo- ptisiologie
GHAZI Mirieme	Rhumatologie	ZARROUKI Youssef	Anesthésie - Réanimation
GHOZLANI Imad	Rhumatologie	ZIDANE Moulay Abdelfettah	Chirurgie Thoracique
HAMMI Salah Eddine	Médecine interne	ZOUIZRA Zahira	Chirurgie Cardio- Vasculaire

LISTE ARRÊTÉE LE 12/02/2018

A decorative frame made of black scrollwork and flourishes, resembling a scroll or banner, surrounding the text. The frame has a central oval shape with intricate patterns and a scalloped bottom edge.

Dédicace

JE DÉDIE CETTETHÈSE...

A MES TRÈS CHÈRES PARENTS

*A qui je dois tout, puisse dieu vous garder toujours à mes côtés en bonne
et parfaite santé*

A MA TRÈS CHÈRE ET ADORABLE MÈRE : ZAHRA EL ouaness

*Aucune dédicace n'aurait exprimer la profondeur de ma reconnaissance, parce qu je te
dois ce que je suis. Tu m'as donné la vie, tu m'as élevée, tu m'as comblée de ton amour et
de ta tendresse.*

Il me faudra plus que les mots pour exprimer mon amour.

*Je t'aime, maman, plus que tout dans ce monde. Tu m'as rendu heureuse lorsque tu m'as
remontée le moral, en me faisant oublier les problèmes de vie, tu m'as conseillée du
courage pour battre surtout pour ne pas m'affaiblir devant les banalités de la vie,
comme tu les appelles, et je savais si quelque chose m'arrivait, tu seras là et toujours à
mes côtés, et c'est avec ta présence et ton soutien, que j'ai dû surmonter des longues
années d'étude.*

*Dans ce travail modeste que je te dédie, j'espère que tu trouveras le fruit de ton amour,
de ta tendresse et de ta patience, et en ce jour, je souhaite réaliser l'un de tes rêves et que
tu seras fière de moi.*

*Ma très chère Maman, je t'aime très fort et je t'aimerai toujours. Puisse Dieu tout
puissant vous protéger, vous procurer longue vie, santé et bonheur, afin que je puis
seterendre un minimum de ce que je te dois. J'espère que tu seras toujours fière de
moi.*

Je t'aimerai jusqu'à la fin de mon existence

A MON TRÈS CHÈRE ET ADORABLE PÈRE : ELGHAZI BANANE

*A celui qui m'a tout donné sans compter, à celui qui m'a soutenue toute ma vie, à celui à
qui je dois ce que je suis et ce que je serai. Voici le jour que tu as attendu impatientement.*

*Tous les mots du monde ne sauraient exprimer l'immense amour que je te porte, ni la
profonde gratitude que je te témoigne pour tous les efforts et les sacrifices que tu n'as cessé
de consentir pour mon instruction et mon bien être. Merci pour tes sacrifices le long de
ces années. Merci pour ta présence rassurante. Merci pour tout l'amour que tu procures à
notre petite famille. Ce modeste travail qui est avant tout le tien, n'est que la consécration
de tes grands efforts et tes immenses sacrifices. Sans toi, je ne saurais arriver où je suis.
Avec toi, j'ai appris tout ce qu'il me faut pour y arriver à ce stade : la discipline, l'honnêteté,
et beaucoup de valeurs qu'il me faut un ouvrage pour les citer. J'espère rester toujours*

digne de ton estime.

Ta bonté et ta générosité sont sans limites. Tes prières ont été pour moi d'un grand soutien moral tout au long de mes études. Puisse Dieu tout puissant te préserver du mal, te combler de santé, de bonheur et t'accorder une longue et heureuse vie, afin que je puisse te rendre un minimum de ce que je te dois. Je t'aime très fort, mon très cher papa, et j'espère que tu seras toujours fier de moi.

A MES CHÈRES ET ADORABLES SŒURS : Badra, Layla

L'affection et l'amour fraternel que vous me portez m'ont soutenu durant mon parcours. Je vous dédie ce travail en témoignage de l'amour que j'ai pour vous nous rester unies dans la tendresse et fidèles à l'éducation que nous avons reçue. J'implore Dieu qu'il vous apporte tout le bonheur et toute la réussite et vous aide à réaliser tous vos rêves. Je vous adore.

A MON TRÈS CHER MARI : ALI

Ton amour Immense, ton affection, ta tendresse, ta générosité et ton grand cœur ne cessent d'illuminer ma vie et d'embellir mon existence et de donner une raison à ce que je suis. Je suis toujours reconnaissante pour ton soutien que tu m'as accordé. En ce moment je voudrais prier Dieu pour qu'il renforce notre amour et qu'il te Procure, joie, santé et bonheur

A mon très cher fils mohamed ziyad

Mon adorable fils

Dieu seul sait que l'affection et l'amour que je te porte sont sans limites. Je te dédie ce travail avec tout mon amour. Je prie Dieu pour nous garder, à jamais, unis en pleine joie et prospérité

AMON ONCLE MOHAMED ELGASSMI

A MA TANTE LAHJILA EL AMARI

*A MES TRÈS CHÈRES AMIES: IIMAN BAKARDOUCH, NOUR EL HOUDA
BAHI, FATIMA DAKIR, FATIM ZAHRA AZZOUZI, IMAN BAKIRI, FATIM ZAHRA
BENSALAK, fatim zahra babay*

*A MES CHÈRES AMIES D'ENFANCE :siham sokri, najat naama, khadija badih
A TOUS MES COLLEGUES, CONFRÈRES ET ENSEIGNANTS
DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE MARRAKECH A TOUS
LES MÉDECINS DIGNES DE CE NOM A TOUS CEUX QUI ME
SONT CHÈRES ET QUE J'AI OMIS DE CITER*



A decorative frame made of black ink scrollwork, featuring symmetrical flourishes and a central scroll-like element. The word "Remerciement" is written across the center in a blue, cursive font.

Remerciement

A notre Maître et Président de thèse
Monsieur le Professeur I.SARF
Professeur d'urologie
Au CHU Mohamed VI de Marrakech

Nous sommes infiniment sensibles à l'honneur que vous nous avez fait en acceptant de présider notre jury de thèse. Nous rendons hommage à votre sérieux, humanisme et à votre haute compétence. Veuillez accepter ici, maître, le témoignage de notre grande estime.

A notre maître et rapporteur de thèse:
Madame le Professeur RHIZLANE BELBARAKA
Professeur Agrégé d'oncologie
Au CHU Mohamed VI de Marrakech

C'est avec un grand plaisir que je me suis adressée à vous dans le but de bénéficier de votre encadrement et j'étais très touchée par l'honneur que vous m'avez fait en acceptant de me confier ce travail.

Merci pour m'avoir guidé tout au long de ce travail. Merci pour l'accueil aimable et bienveillant que vous m'avez réservé à chaque fois. Veuillez accepter, cher maître, dans ce travail l'assurance de mon estime et de mon profond respect. Vos qualités humaines et professionnelles jointes à votre compétence et votre dévouement pour votre profession seront pour moi un exemple à suivre dans l'exercice

de cette honorable mission.
A notre maître et juge de thèse
Monsieur le Professeur D.TOUITI
Professeur d'urologie

A L'HOPITAL MILITAIRE AVICENNE DEMARRAKECH

Nous vous remercions pour la spontanéité avec laquelle vous avez accepté de nous juger. Nous avons apprécié vos qualités d'enseignant et de médecin, votre dynamisme et votre extrême sympathie. Veuillez accepter, maître, l'expression de notre profond respect et de notre reconnaissance.

A notre Maître et Juge de thèse

Madame le Professeur KHOUCHANI M.

Professeur agrégé de Radiothérapie

Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger cette thèse. Nous avons été particulièrement touchés par la simplicité, la gentillesse et la rigueur de travail qui vous caractérise. Cet honneur nous touche infiniment et nous tenons à vous exprimer nos sincères remerciements et notre profond respect

A notre maître et juge de thèse

Mr le professeur Z.DAHAMI

Professeur d'urologie

Votre présence parmi les membres de cet honorable jury m'honore. Je vous remercie vivement de l'honneur que vous m'avez fait en siégeant dans ce jury. Veuillez croire, cher Maître, à l'assurance de mon respect et ma grande reconnaissance.

ANOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR A.FAKHRI

Professeur agrégé en histologie -embryologie cytogénétique

AU CHU MOHAMMED VI

Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger cette thèse. Nous avons été particulièrement touchés par la simplicité, la gentillesse et la rigueur de travail qui vous caractérise. Cet honneur nous touche infiniment et nous tenons à vous exprimer nos sincères remerciements et notre profond respect.

Veillez accepter, chers Maîtres, mon sincère respect.

A decorative frame made of black ink scrollwork, resembling a scroll or banner, with intricate flourishes and a scalloped bottom edge. The word "Abréviations" is written in blue cursive script across the center of the frame.

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 Rénales.
- 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.
- FISH : Hybridation in situ par immunofluorescence
- FGF : Fibroblast Growth Factor.
- 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-alpha : interféron-alpha.
- IRM : Imagerie par Résonance Magnétique.
- LOH : Loss Of Heterozygoy.
- LDH : Lactate Deshydrogénase
- NRP : Neuropilan.
- P : prévalence.
- PDGF : facteur de croissance dérivé par les plaquettes.
- pVHL : Protein VHL.
- RP : Récidive précoce
- STB : Sclérose Tubéreuse de Bourneville.
- SIGN : Scottish Intercollegiate Guidelines Network

- TDM TAP: Tomodensitométrie Thoraco-Abdomino-Pelvienne.
- TGF-alpha: Transforming Growth factor-alpha.
- TKI : Inhibiteur de Tyrosine kinase.
- TFE : Technical and Field Engineering
- TNM : Tumor,nodes,metastasis
- TNF : Tumor necrosis factor
- 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.

A decorative frame made of black ink scrollwork, resembling a scroll or banner, with intricate flourishes and a scalloped bottom edge. The word "Plan" is centered within this frame.

Plan

Sommaire :

Introduction	1
Matériels et méthodes.....	4
1-Type de l'étude	5
2-Critère d'inclusion.....	5
3- Critère d'exclusion	5
4-Recueil des données	5
Résultat.....	7
I-Caractéristiques épidémiologiques.....	8
1 - Age de découverte.....	8
2 - Sexe.....	8
II caractéristiques cliniques.....	9
a – Délai du diagnostiques	9
b- Antécédents	9
c – Symptomatologie révélatrice	10
d-Examen générale	11
d-1-L'examen urogénital a révélé.....	12
d-2-Examen des aires ganglionnaires.....	12
d-3-Examen générale.....	12
III – Caractéristiques anatomopathologiques	12
1-Diagnostique positif.....	12
2-Type histologique	13
3-Facteurs pronostiques	14
IV Bilan radiologique.....	17
1-Extension locorégionale.....	17
2-Extension à distance	21
V-Bilan biologique.....	22
VI-Traitement.....	23
1-Modalités thérapeutiques.....	23
2-Résultat.....	25
VII- évolution pronostic.....	26
Discussion.....	30
I-Données épidémiologiques.....	31

1-Fréquence et incidence.....	31
2-Age et sexe.....	34
II-Caractéristiques cliniques.....	34
1-Facteurs de risques.....	34
2-Les symptômes révélateurs	42
3-Examen physique	48
III-Examen anatomopathologique.....	48
1-Compte rendu histologique.....	48
2-Carcinomes malignes des tumeurs de rein.....	51
IV-Etude paraclinique.....	59
1-Imagerie.....	62
*Echographie	62
*TDM.....	63
*IRM.....	63
2- Bilan d’extension.....	66
V-place de la biopsie rénale.....	69
1-Indication.....	69
2-Méthodologie.....	70
3-Résultats.....	71
VI-Bilan biologique.....	71
1-vitesse de sédimentation (VS).....	71
2-Numération formule sanguine(NFS).....	72
3- Hypercalcémie.....	72
4-Bilan hépatique.....	72
5-la LDH.....	72
VII-classification pronostique.....	73
1-facteurs pronostic cliniques.....	73
2-facteurs pronostic histopathologiques.....	73
3-facteurs pronostic biomoléculaires.....	76
4-systèmes pronostics et nomogrammes.....	76
VIII-traitement	80
1-Les tumeurs localisées.....	80
2-PEC des tumeurs rénales localement avancées du rein.....	88
3-PEC des tumeurs rénales au stade métastatiques.....	93

IX-le suivi	111
Conclusion.....	112
Résumé	114
Annexes	118
Bibliographique.....	130

A decorative frame made of black and white line art, resembling a scroll or banner. The frame has ornate, symmetrical flourishes at the top and bottom, and the word "Introduction" is written across the center in a blue, cursive font.

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]

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 un pic de fréquence entre 60 et 70 ans. [3]

L'incidence de cancer du rein est jusqu'à 10 fois plus importante en Amérique du nord et en Europe qu'en Asie et en Afrique.

L'incidence du cancer du rein après un pic dans les années 90 (en partie lié aux progrès de l'imagerie) semble légèrement diminuée depuis 2002 dans les pays du nord de l'Europe.

En 2010 aux Etats-Unis, le nombre estimé de nouveaux cas était de 58 240 cas alors qu'il était de 10 542 en France.

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

La découverte est fortuite dans presque 60 % des cas lors d'une échographie ou d'un scanner abdominal.

Dans 40 % des cas, ce sont des signes urologiques révélateurs, qui conduisent au diagnostic, mais la faible spécificité des symptômes font que ces cancers sont souvent découverts à des stades avancés. Classiquement, on estime qu'environ la moitié des cancers du rein sont ou deviendront métastatiques. [5]

La tomodensitométrie (TDM) multi-barette est l'examen qui a radicalement révolutionné le diagnostic et la stadification préthérapeutique des cancers du rein.

Les principales localisations secondaires sont les poumons, le foie, les os et le cerveau. En cas de localisation unique, le traitement est avant tout chirurgical quel que soit l'organe atteint avec des rémissions parfois longues. En situation pluri métastatique, le traitement fait appel désormais aux antiangiogéniques, dont l'avènement a révolutionné la prise en charge du cancer du rein métastatique ces dix dernières années. Dès lors, les

stratégies de première et deuxième ligne n'ont pas cessé d'être rediscutées, en tenant compte des nouvelles molécules sur le marché et des résultats des différents essais thérapeutiques [6].

Les récents développements dans l'immunologie du cancer ont généré un regain d'intérêt pour l'immunothérapie dans le traitement du cancer. La voie de signalisation de l'antigène-4 des lymphocytes T cytotoxiques (CTLA-4) et, plus récemment, la voie de signalisation du récepteur de mort programmé 1 (PD-1)/PD ligand-1 (PDL1/PD-L2) sont reconnues comme des points de contrôle critiques (« checkpoints ») de l'immunosuppression induite par la tumeur [8].



Matériels
Et méthodes

The title is presented within a decorative scrollwork frame. The frame consists of a central horizontal scroll with ornate flourishes at the ends, and a smaller scroll-like element at the bottom. The text is written in a blue, cursive font.

1 -Type de l'étude

C'est une étude rétrospective descriptive concernant les patients suivis pour tumeur maligne du rein au CHU Med 6 de Marrakech entre Janvier 2012 et Décembre 2016.

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.

2- critère d'inclusion

- 1- Age > 18 ans.
- 2- Tumeur maligne du rein.
- 3- Confirmée histologiquement

3-critères d'exclusion :

- Néphroblastome
- Lymphome du rein
- Dossiers incomplets

4 -Recueil des données :

A partir d'une d'une fiche d'exploitation (**annexe1**) établie 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 circonstances de découverte, les données cliniques, les données des examens complémentaires, le stade de la maladie selon la classification TNM, le site et le nombre des métastases et 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 médical, 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 du début du traitement médical 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 quelque soit sa cause.

Analyse statistique:

Analyse descriptive : mesure des fréquences, calcul de médiane, de moyenne, écart type et des intervalles de confiance à 95% (IC 95%).

- Etude Analytique: Tests statistiques de comparaison de fréquences ou de moyennes.



Résultat

The word "Résultat" is written in a large, blue, cursive font. It is centered on a decorative scroll that has a black outline and intricate scrollwork details. The scroll appears to be unrolled, with the word written across its length.

I- Caractéristiques épidémiologiques

1 -Âge de découverte:

➤ Dans notre série, L'âge des patients varie entre 19 ans et 75 ans avec une moyenne d'âge de 52,63 ans.

➤ La tranche d'âge la plus touchée était celle entre de 60-70 ans (soit 31,3%)

La répartition des patients selon l'âge chez les hommes et les femmes de notre série est illustrée dans (la figure1).

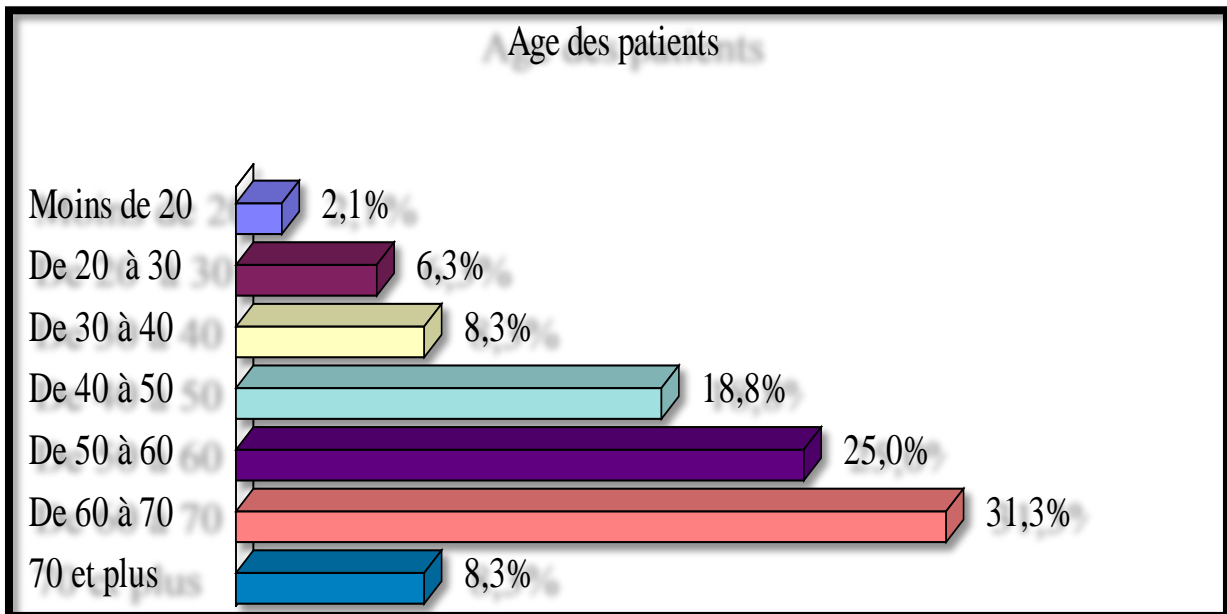


Figure1 : répartition des malades en fonction de l'âge

2-Sexe

Nos malades se répartissent de la manière suivante (Figure 3):

- 26 de sexe masculin ce qui correspond à 54,2%
- 22 de sexe féminin ce qui correspond à 45,8%.

On note une légère prédominance masculine, le sexe ratio est de 1,18

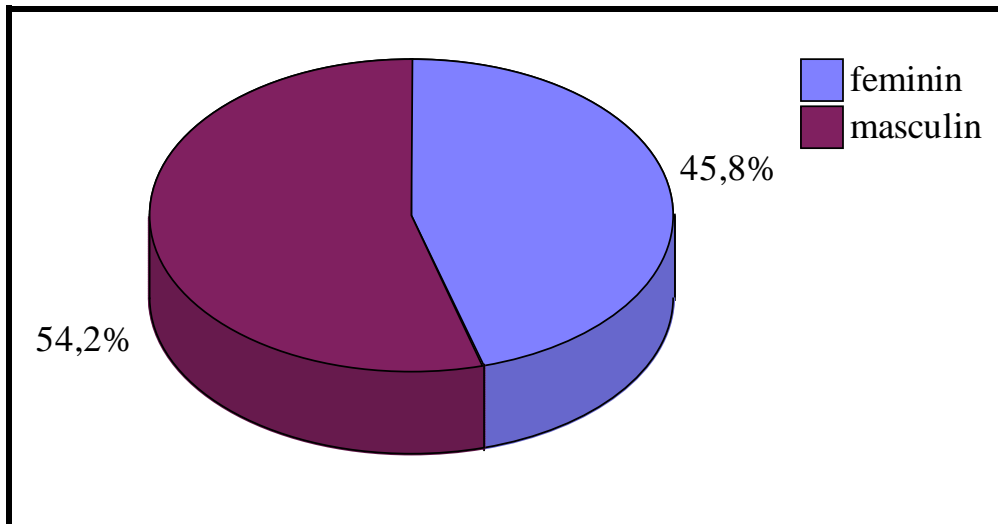


Figure 2: répartition des malades en fonction du sexe

II. Caractéristiques cliniques

a. Délai du diagnostique

L'intervalle de diagnostic a été précisé chez 30 patients (73,1). Le délai moyen entre le début de la symptomatologie et la consultation était d'environ 7 mois avec des extrêmes de 4 jours et 3 ans.

Tableau I : délais diagnostiques du cancer du rein chez les patients de notre série

Délai diagnostic	Nombre de cas	Pourcentage %
≤ 1 an	28	93,33
> 1 an	2	6,67

b. Antécédents

➤ Pour les antécédents médicaux

- Quatre patients sont connus diabétiques dont trois entre eux sous ADO et l'autre sous insuline (8,3%)
- 3 patients ont été suivis pour hypertension artérielle (6,3%)
- Un patient avait un antécédent d'insuffisance rénale chronique depuis 20 ans

➤ Pour les antécédents chirurgicaux

- 04 de nos patients ont des antécédents chirurgicaux (8,3%) :

- Un malade a été opéré il ya 11 ans pour hernie inguino-scrotale et opéré pour cataracte il ya 2 ans.
- Une patiente a été opérée il ya 10 ans pour kyste hydatique pulmonaire.
- Une malade a été opérée pour fibrome il ya 3 ans.
- Un malade a bénéficié d'une gastrectomie partielle

➤ **Pour les antécédents toxiques**

On a noté l'antécédent de tabagisme chez 15 patients :

06 patients sont des fumeurs actifs (12,5) et 09 patients sont sevrés (18,8%)

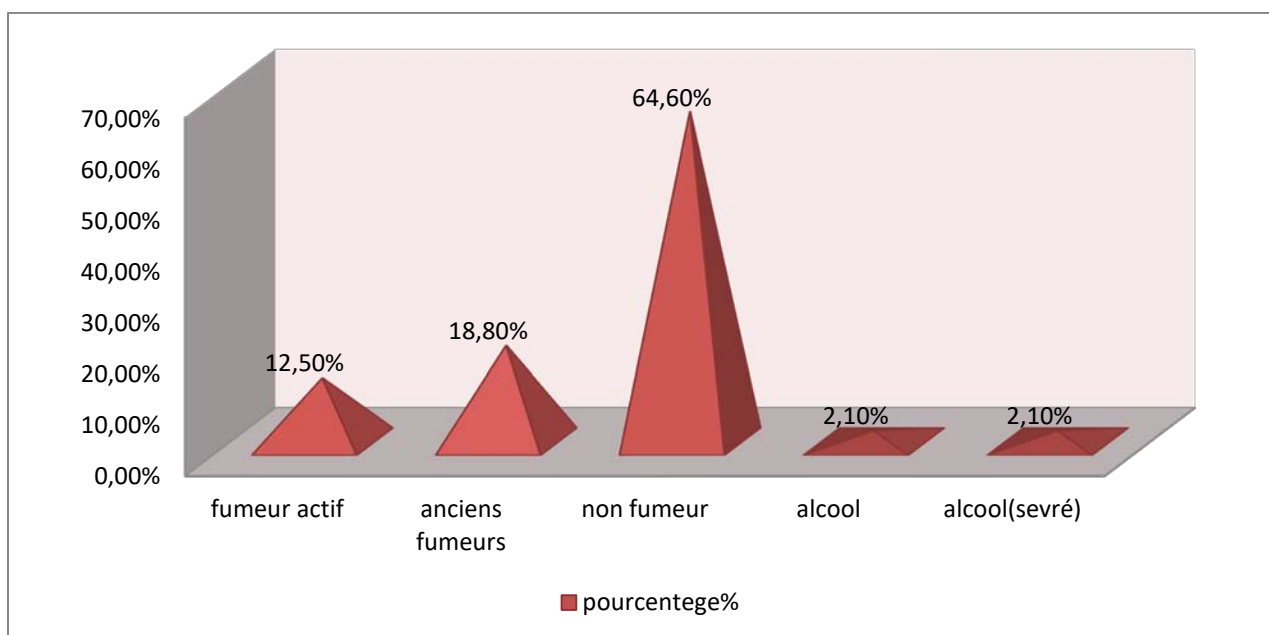


Figure3: antécédents toxiques

➤ **familiaux**

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

c- symptomatologie révélatrice:

- la douleur lombaire est l'expression clinique la plus fréquente, en effet la lombalgie est retrouvée chez 32 de nos patients soit dans 66,70 % des cas.
- 12 patients présentaient une hématurie (soit 25%), elle est totale dans tous les cas.
- l'altération de l'état général est notée chez 18 malades (soit 37,50%)
- La masse palpable a été rapportée chez 2 cas soit 4,2%
- le classique de GUYON (douleur, hématurie, gros rein) est noté chez une malade

(2,1%).

– Varicocèle n’est retrouvée que chez un seul patient (2,1%)

En revanche la découverte fortuite n’est retrouvé que chez 4 patients soit 8,3%

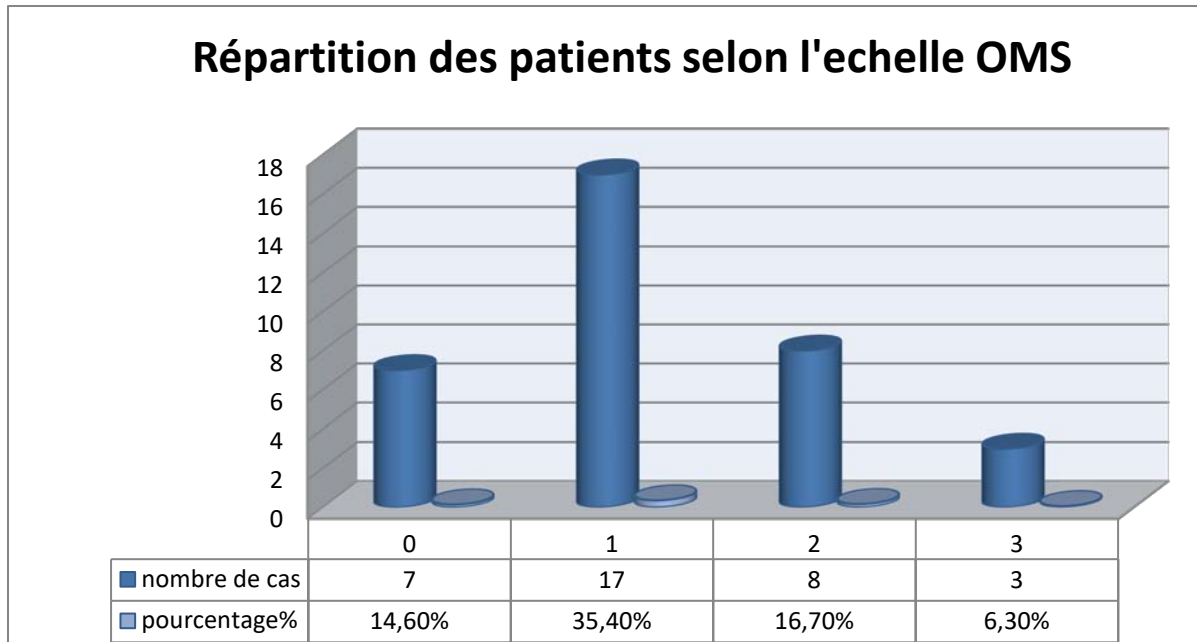
Tableau II: circonstances de diagnostiques

Circonstance se découverte	Nombre de cas	Pourcentage (%)
Découverte fortuite	4	8,3
Signes urologique		
Douleur lombaire	32	66,70
Hématurie	12	25
Masse lombaire	2	4,2
Triade classique	1	2,1
Colique néphrétique	1	2,1
signes extra-urologique		
Altération de l'état général	18	37,5
Douleur osseuse	1	2,1
Varicocèle	1	2,1
Céphalée + HTA	1	2,1

d-Examen générale:

A travers l'étude de notre série, les données de l'état général, évalué selon l'échelle de l'OMS, étaient les suivantes

- 7 patients avaient un OMS à 0
- 17 patients avaient un OMS à 1
- 8 patients avaient un OMS à 2
- 3 patients avaient un OMS à 3



d- 1-L'examen urogénital a révélé:

- Une cicatrice de laparotomie sous costale propre chez 14 patients, Un contact lombaire chez 9 patients.
- Une masse au niveau de l'hypochondre gauche ferme et fixe chez 2 patients.
- Masse sacro-iliaque gauche fixe chez un seul patient
- Signe de Gérando positif chez 5 patients.

d-2- Examen des aires ganglionnaires

2 patients présentent des adénopathies latéro-cervical sus claviculaire gauche.

d-3- examen générale

- Dans un cas l'examen avait objectivé des nodules sous cutané de 2cm associé a une hépatosplénomégalie avec flèche hépatique de 14 cm. Dans un autre cas l'examen a noté la présence des nodules noirâtres au niveau de visage (kératose actinique)
- 2 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 37 cas (77,1%). La ponction biopsie percutanée a été réalisée dans 11 cas (22, 9%):

- 3 patients qui présentaient des métastases pulmonaires avec envahissement local.
- 4 cas présentant un cancer du rein métastatique avec une tumeur primitive non extirpable chirurgicalement.
- 2 patients qui présentaient des métastases hépatiques révélatrices avec envahissement local.
- un patient qui présentait de métastases osseuses avec envahissement local.
- Un patient qui présentait des métastases ganglionnaires (ADP de l'espace infra mediastinal postérieur, des magmas ganglionnaires lombo-aortique et magma ganglionnaires sus claviculaires)

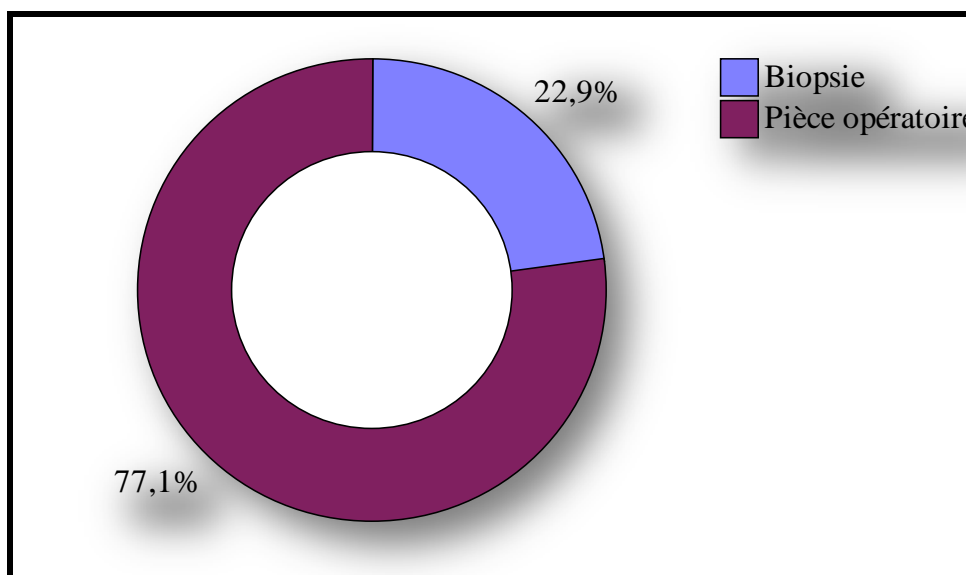
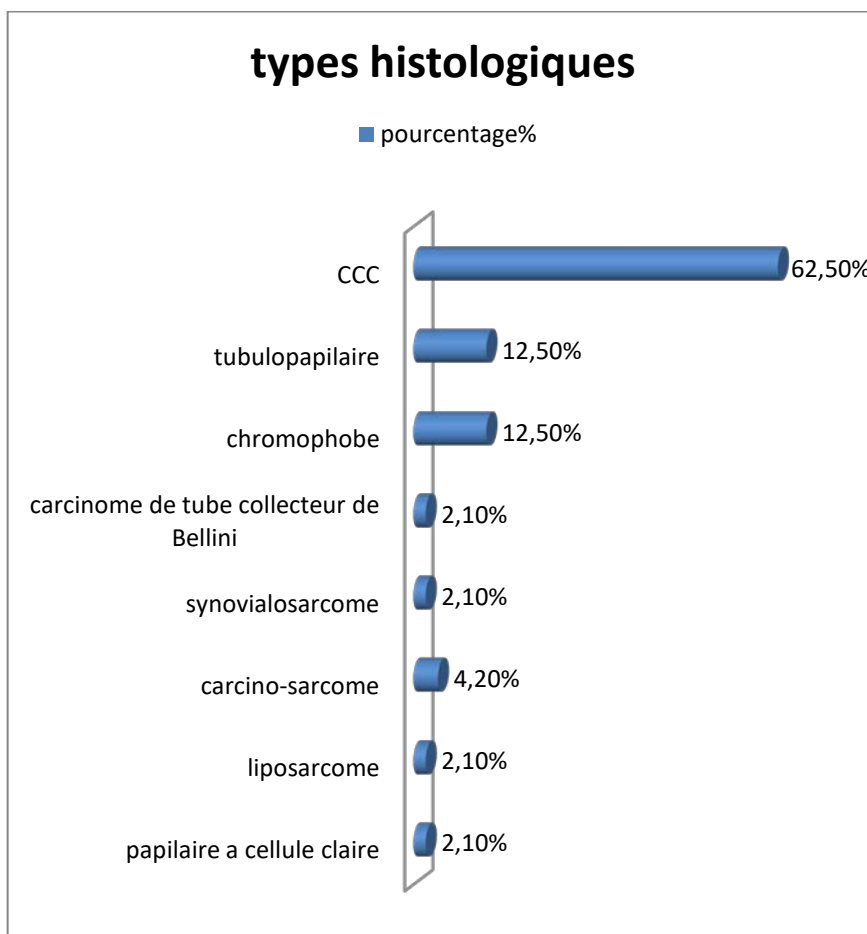


Figure 5 : diagnostic positif

2- Type histologique

Le carcinome rénal à cellules claires a été le type histologique le plus fréquent, retrouvé chez 30 patients soit 62,5%, le carcinome papillaire a été retrouvé chez 6 patient soit 12,5%, chromophobe (12,5%), synoviosarcome a été retrouvé chez une seule patiente, 2 autre patientS dont l'aspect morphologique et immuno-histo-chimique compatible avec un carcinome carcino-sarcome rénale (4,2%).



3- Facteurs pronostiques:

- Grade de Fuhrman

Le grade nucléaire de fuhrman a été réalisé chez 31 patients, soit 64,5% des cas.

- 12 patients présentaient un grade 2 de Fuhrman soit 38,7%
- 9 patients présentaient un grade 3 soit 29%%
- et 10 patients présentaient un grade 4 soit 32,3%

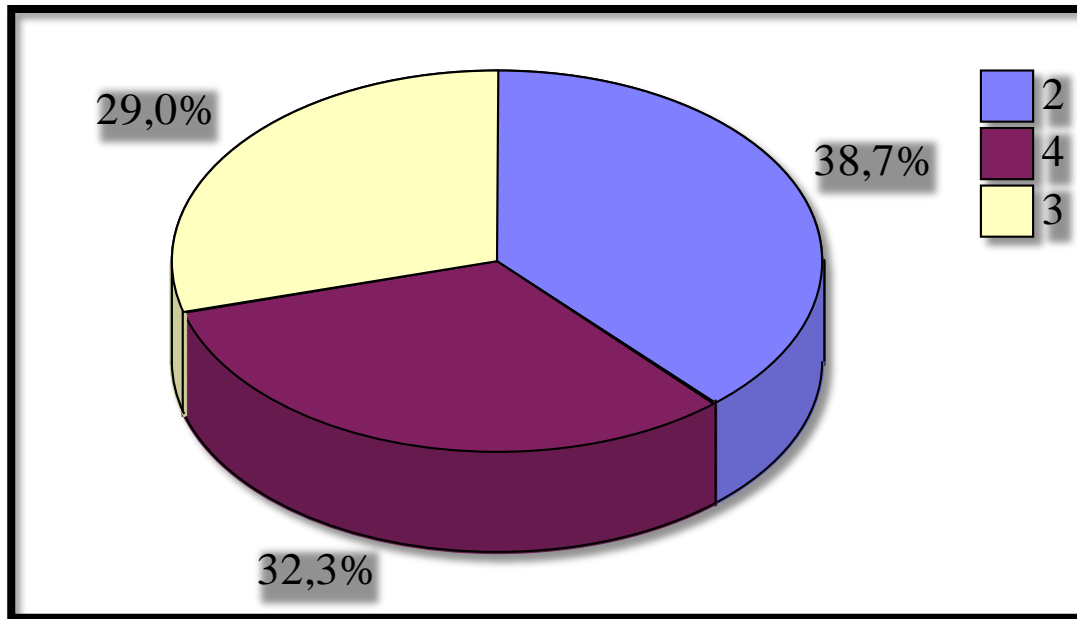
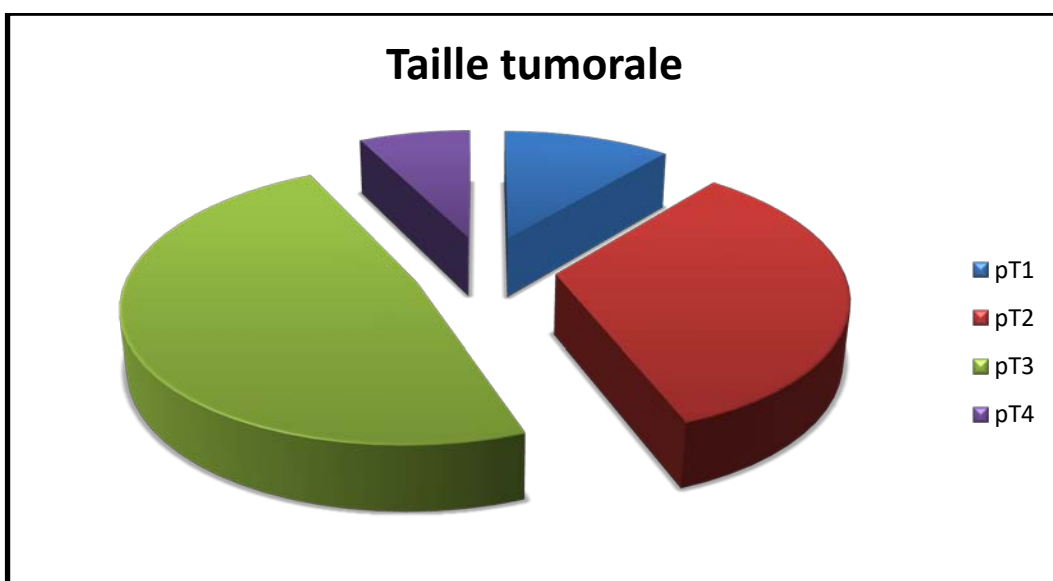


Figure 7: grade de Fuhrman

- **Classification TNM**

✓ **taille tumorale :**

- Le Pt1 a été objectivé dans 3 cas (11,1%).
- 09 patients avaient un pT2 (33,3%).
- 13 patients avaient un pT3 (48,1%).
- 2 cas avaient un pT4 (7,4%)



- **Atteinte Ganglionnaire**

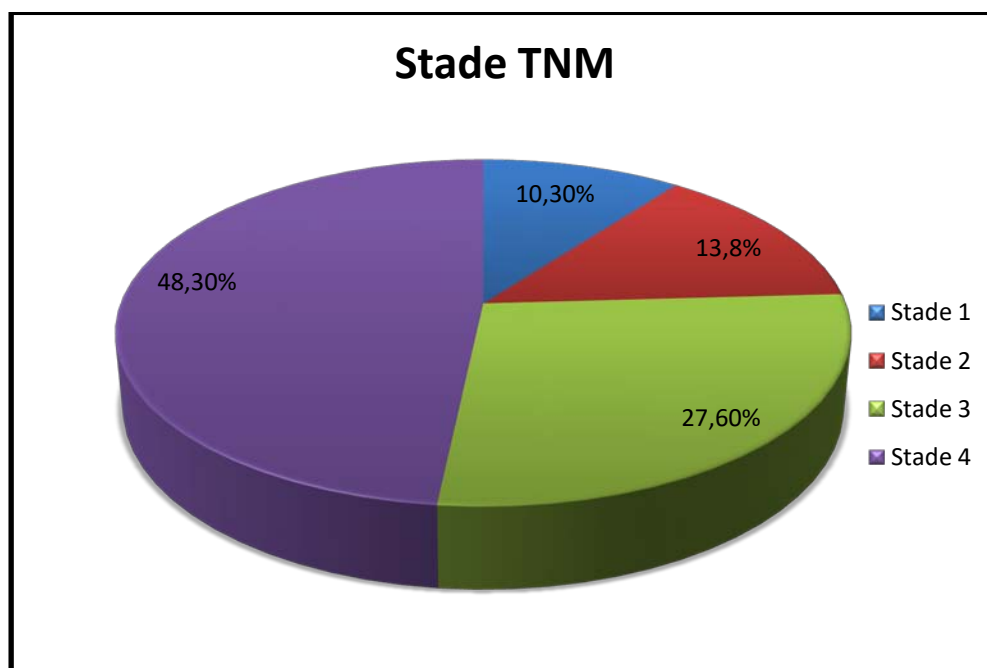
03 de nos malades avaient des ganglions envahis histologiquement.

- **Les métastases**

Des métastases existaient chez 36 (75%) des patients, la localisation privilégiée de ces métastases était pulmonaire. L'atteinte métastatique était unique chez 18. ces métastase étaient synchrone chez 14 cas (29,17%) et apparues lors de suivi post néphrectomie élargie dans 22 cas (45,83%).

✓ **Stade TNM**

La majorité des patients avaient un stade 4 de la classification TNM 48,3%, alors que 08 cas avaient un stade 3 (27,6%) et 4 cas avaient un stade 2 (13,8%), alors 3 cas avait un stade 1 (10,3%).



- **les autres facteurs pronostiques**

- Composante sarcomatoïde a été objectivé dans 3 cas avec des pourcentages différents.

- Nécrose tumorale chez 10 cas, invasion vasculaire chez 15 cas soit 36,6%.

IV- Bilan radiologique:

1 – Extension locorégionale

1.1 .Echographie

• L'échographie rénale a été réalisée chez 46 de nos patients soit 95,6%, 16 cas (33,3%) ayant un compte rendu, couplé à L'écho-doppler chez 6 patients (12,5%)

• Un malade n'a pas bénéficié d'échographie rénale, le diagnostic a été posé par le scanner dans le cadre d'exploration d'une hernie discale

Par ailleurs, cet examen a permis de mettre en évidence dans un cas, une masse d'écho-structure solide médio-rénale droite associée à un kyste simple rénale droit 22 mm de diamètre, dans un autre, une masse tumorale rénale gauche associée à une lithiase vésiculaire et dans un autre cas une énorme masse abdominopelvienne avec ascite (carcinome péritonéale).

A) Aspects échographique

Il s'agissait souvent de masse d'échostructure solide chez 14 malades(29,2%)(figure 10,11), kystique cloisonnée chez 1 seul malade(2,1%) et solido-kystique chez un malade (2,1%). le figure 12 illustre la répartition des tumeurs rénale selon leur aspect échographique :



Figure 10: échographie rénale montrant une masse rénale droite solide, mal limitée, partiellement nécrosée mesurant 16cm*10 cm de diamètre



Figure 11 : échographie rénale montrant un aspect tumoral supérieur rénal gauche, solide, polylobé, déformant les contours antérieurs du rein gauche 72mm*66mm

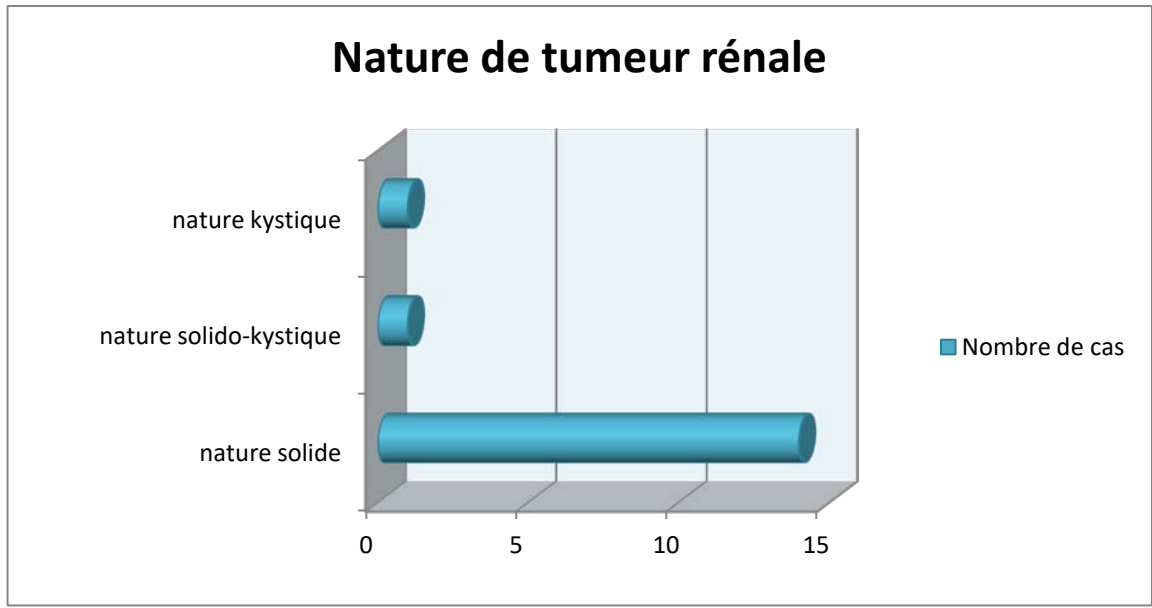


Figure 12 : la répartition des tumeurs rénale selon leur aspect échographique

Dans notre série, on a noté des différents aspects échographiques : hétérogène (12,50%), isoéchogène (2,1%), hypoéchogène (2,1%), hétérogène hyperéchogène (6,25%), Hétérogène échogène (2,1%), hétérogène isoéchogène (2,1%).

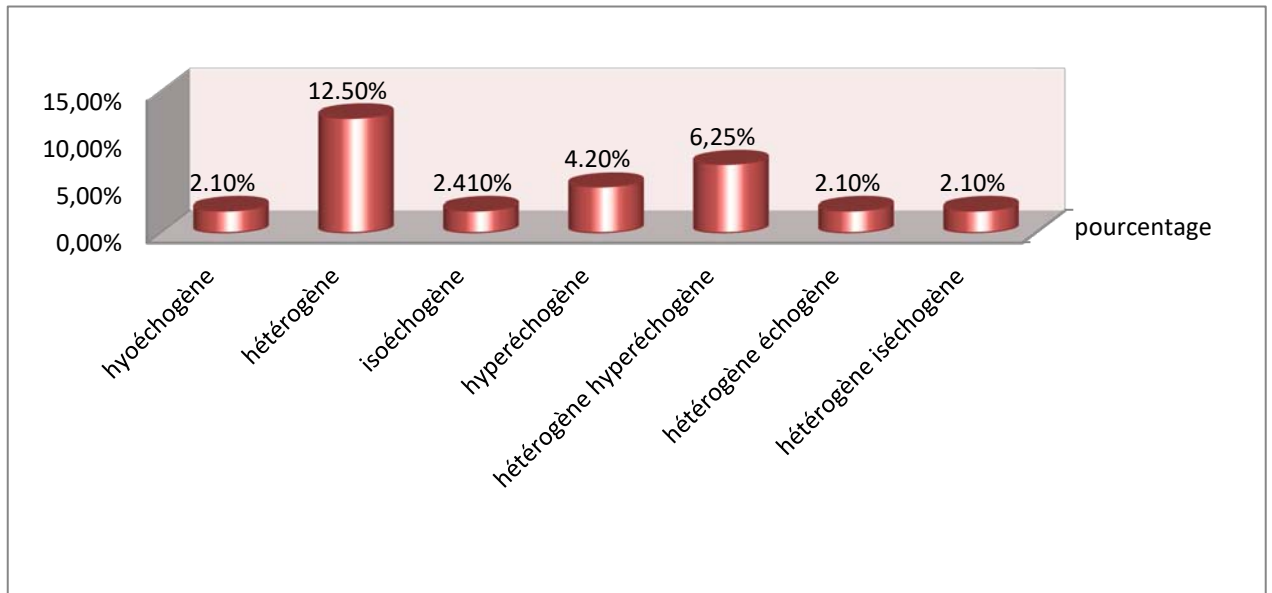


Figure 13: aspects échographiques des tumeurs rénales

B) taille tumorale

La taille de la tumeur variait entre 1,88 cm et 15 cm, la taille moyenne a été de 7 cm

Le tableau 3 : illustre les différentes tailles mesurées des tumeurs rénales.

Tableau III: les différentes tailles mesurées des tumeurs rénales

Taille (cm)	Nombre de cas	Pourcentage (%)
2- 4	2	16,6
4- 7	6	50,1
7-20	4	33,3

1- 2. Tomodensitométrie

a- Aspect scanographique

Il s'agissait d'une masse de densité tissulaire dans 19 cas (39,6%), hétérogène dans 7 cas (14,6%), remaniée avec des foyers de nécrose (27,1%), qui se rehausse après injection du produit de contraste. Elle a montré des calcifications dans 5 cas (10,4%).

b. taille tumorale

La taille tumorale a été précisée chez 26 cas (54,2%), la taille de la tumeur variait entre 1,6 cm et 24 cm, la taille moyenne est de 9,7 cm. Le tableau illustre les différentes tailles mesurées des tumeurs rénales.

Tableau IV: les différentes tailles mesurées des tumeurs rénales

Taille (cm)	Nombre de cas	Pourcentage (%)
2-4	03	11,5
4-7	05	19,2
7-24	18	69,2

c-Siege de la tumeur

Le côté le plus atteint des tumeurs dans notre série était le rein gauche dans 29 cas (60,4%), contre 19 malades (39,6%) qui avaient une tumeur rénale droite.

Aucun cas de bilatéralité n'a été trouvé dans notre série.

La figure 14 illustre la répartition des tumeurs rénales selon le côté atteints.

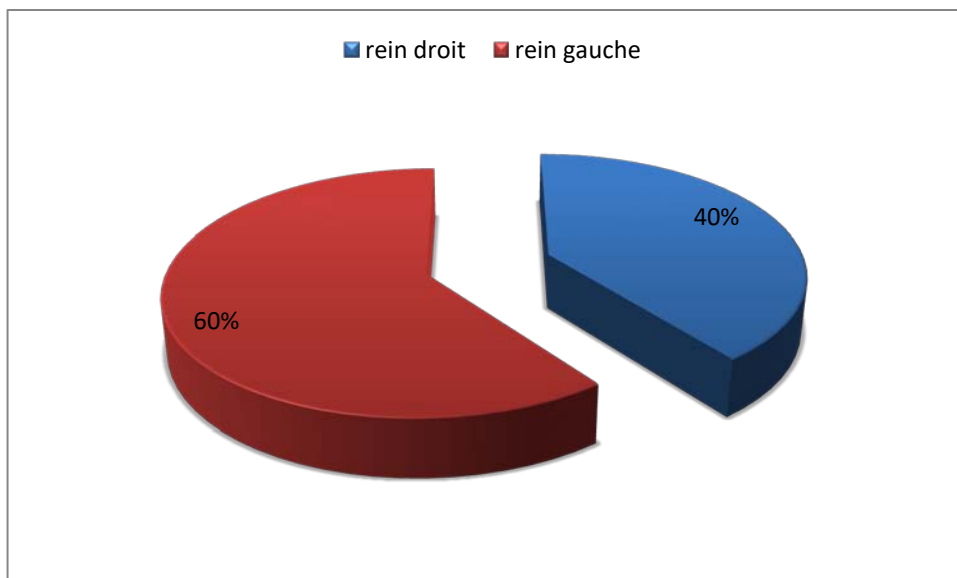


Figure 14 : répartition de la tumeur rénale selon le coté atteint

* L'envahissement de la graisse péri rénale a été notée chez 13 patients (27,1%), l'atteinte veineuse a été notée chez 4 patients soit 8,3%.

1.3. L'imagerie par résonance magnétique

L'IRM a été réalisée chez un seul malade (2,1%)

2. Extension à distance

➤ **La Tomodensitométrie thoraco-abdominale**

La TDM TA a été réalisée dans le cadre du bilan d'extension chez 37 patients de notre série.

- Elle était normale dans un seul cas
- Elle a révélé des métastases dans 36 cas avec plusieurs sites métastatiques peuvent être associées :
 - Ganglionnaires dans 14 cas.
 - 18 cas métastases pulmonaires.
 - 06 cas de métastase hépatiques et 13 cas de métastases osseuses.
 - Surrénalienne chez 4 cas
- **La TDM cérébrale** a été réalisée chez 2 patients (4,2%) objectivant la présence de métastases cérébrales devant un syndrome d'HTIC Chez un seul patient

➤ **La scintigraphie osseuse :**

13 patients ont bénéficié d'une scintigraphie osseuse devant des douleurs osseuses, elle a mis en évidence des localisations osseuses secondaires que dans un 6 cas.

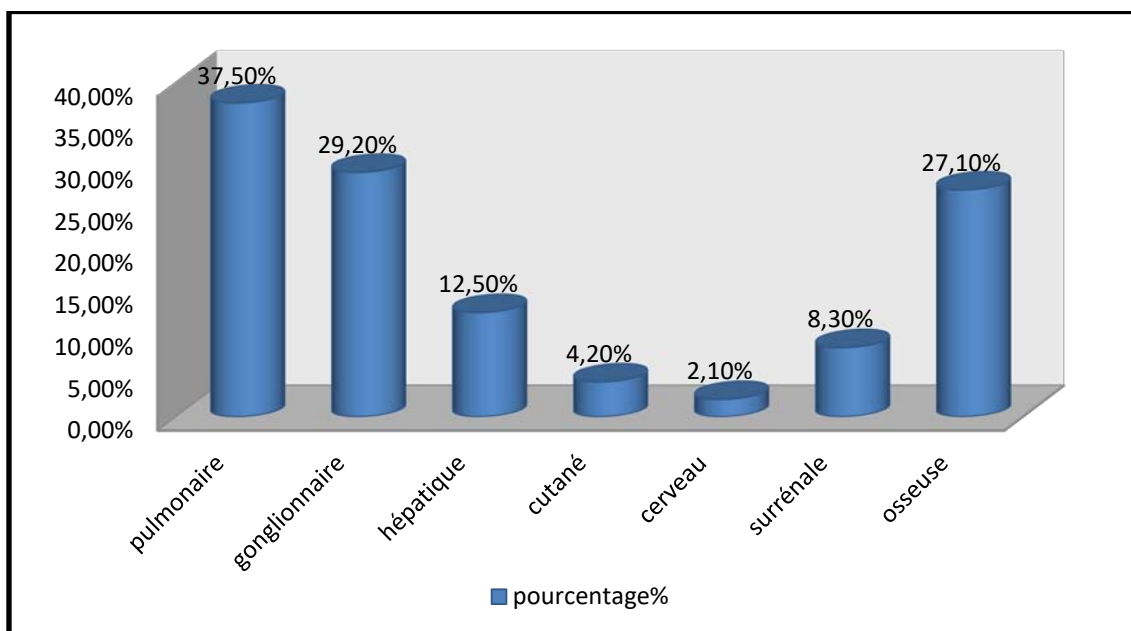


Figure 15 : localisation de métastases

V-Bilan biologique:

➤ **Vitesse de sédimentation (vs)**

La VS a été faite chez 3 patients (6,25%) et elle a été accélérée dans 2 cas (4,2%).

➤ **La numération formule sanguin (NFS)**

La NFS réalisée chez tous nos patients a objectivé

- une anémie chez 17 patients, soit 35,42%
- aucun cas de polyglobulie n'a été trouvé.

➤ **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 3 patients, soit 6,25 %.

➤ **Bilan hépatique**

Il était perturbé chez 5 patients, soit 10,42% des cas.

➤ **Taux de LDH**

Il était normal chez 5 patients (10,42%), tandis que 2 patients avaient un taux supérieur à 1,5 fois la normale.

➤ **Calcémie**

Un taux sérique de calcium corrigé supérieur à 10mg/dl a été retrouvé chez 1 patient.

VI- Traitement

1-Modalités thérapeutiques:

1.1- Chirurgie:

- Au cours de la présente étude, nous avons colligé 35 patientes (72.9%) qui ont bénéficié d'une néphrectomie totale élargie avant le traitement systémique
- 2 patients ont bénéficié d'une néphrectomie partielle (4,2%) avant le traitement systémique
- Le curage ganglionnaire a été réalisé chez 5 patients.
- l'abstention chirurgicale a été décidée chez 4 patients.

1.2. Immunothérapie :

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

1.3. Traitement antiangiogénique

Le traitement antiangiogénique a été indiqué chez 25 cas de notre étude :

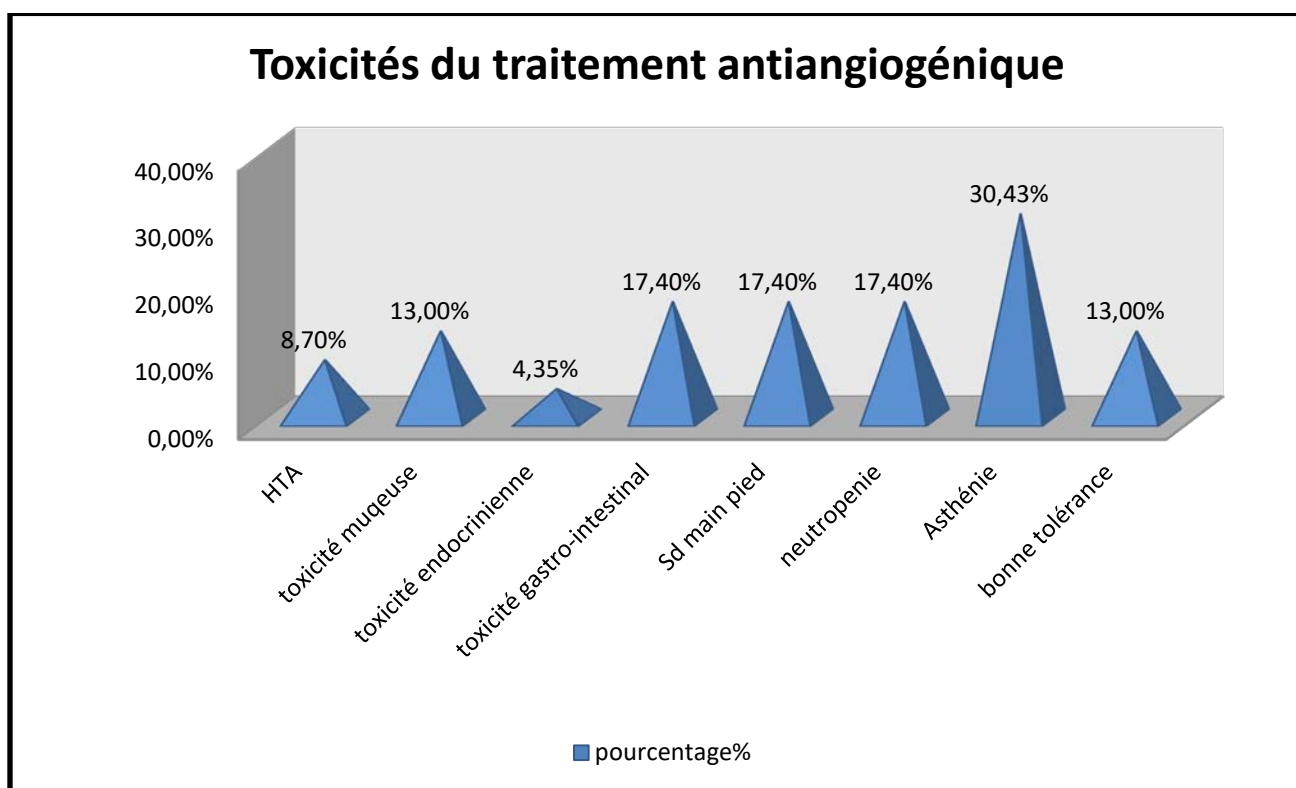
- 2 malades n'ont pas reçu de traitement par manque de moyens.
- 4 malades ont été mis sous sunitinib en traitement néo-adjuvant et 15 malades en traitement adjuvant,
- le sorafénib a été instauré en néo-adjuvant chez 2 cas et chez deux patients en adjuvant
- 2ème ligne

7 patients ont bénéficié d'une thérapie antiangiogénique de 2ème ligne après progression sous sorafénib pour 3 patients, sous sunitinib pour 4 patients.

Le traitement de 2ème ligne était le sunitinib chez 3 patients et Evérolimus chez 3 patients et sorafenib chez un seul patient.

➤ **Toxicités du traitement antiangiogénique :**

- HTA a été notée chez 2cas
- Toxicité hématologique de type neutropénie a été notée chez 4 cas
- Toxicité muqueuse a été notée chez 3 dont 2 cas grade 2 et 1 cas grade1
- Syndrome main pied chez 4 cas.
- Toxicité gastro-intestinale chez 4 cas.
- Toxicité endocrinienne chez 1 cas.
- Asthénie généralisée chez 7 cas.
- 3 patients présentaient une bonne tolérance.



1 .4.Biphosphonates

Seulement 3 patients sur 6 présentant des métastases osseuses ont pu bénéficier de Biphosphonates.

1 5.Chimiothérapie:

Une chimiothérapie à base de adria isofosfamide+G-CSF (AI+G-CSF) a été prescrite chez un malade qui présentait un cancer rénale droit sans signe d'extension locorégionale ou ganglionnaire dont l'examen anatomopathologique a objectivé un synoviosarcome.

1-6 .Radiothérapie:

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

2-Résultats

2-1-Réponse complète

Aucun cas de réponse complète n'a été retrouvé

2-2-Réponse partielle

Aucun cas de réponse partielle n'a été retrouvé

2-3- Stabilité:

La stabilité radiologique a été maintenue chez 5 patients sous sunitinib respectivement pendant 9 mois, 10 mois, 15 mois, 17 mois, 40 mois.

2-4 - Progression

- 9 progressions ont été notées au cours du suivi :
- Augmentation en taille des lésions hépatiques N 20% avec apparition de petites nodules pulmonaire infracentrémétriques après 5 mois de stabilité sous sunitinib.
- Apparition de métastase osseuse et pulmonaire et musculaire après 13 mois de stabilité sous sunitinib.
- Augmentation en nombre et taille des ADP cervicale gauche et ADP médiastinale sous sunitinib chez 2 patients après une stabilité respectivement de 6 mois, 7 mois.
- Augmentation en nombre et taille des lésions pulmonaires et apparition de métastase hépatiques après 3 mois de stabilité sous sorafénib.
- apparition des localisations secondaires au niveau de rachis après 7 mois ,3 mois de stabilité sous sunitinib.
- Apparition de métastase pulmonaire et osseuse après 15 mois de stabilité sous sunitinib.
- Augmentation en taille des lésions pulmonaires après 3 mois de sorafénib.
- la réponse n'a pas été évaluée chez 9 patients pour différentes raisons :

- Un patient qui présente un carcinome a cellule clair rénale avec métastase cutané, qui a été perdu de vue 4* mois après le début du traitement.
- 2 patients qui ont été perdu de vue 1 mois après le début de traitement.
- 3 patients qui ont été perdu de vue avant de commencer le traitement.
- Un patient qui présente un carcinome a cellule clair rénale opéré avec métastase hépatique, qui a été perdu de vue 3 mois après le début du traitement

TableauV : Réponses thérapeutiques selon les critères RECIST

Réponse thérapeutique	Nombre de patients (N 14)	Pourcentage%
Réponse objective :		
Réponse complète	0	0
Réponse partielle	0	0
stabilité	5	35,71
progression	9	64,29
Récidive locorégionale	0	0

VII-évolution et pronostic

Notre série d'étude a été marqué par

- 2 décès,
- 4 perdus de vue,

D'une façon générale :

Après un suivi médian de 11 mois (1 -40 mois),

La médiane de survie sans progression dans notre population d'étude en intention de traiter était de 13 mois (IC 95% : 5,30-20,69) mois

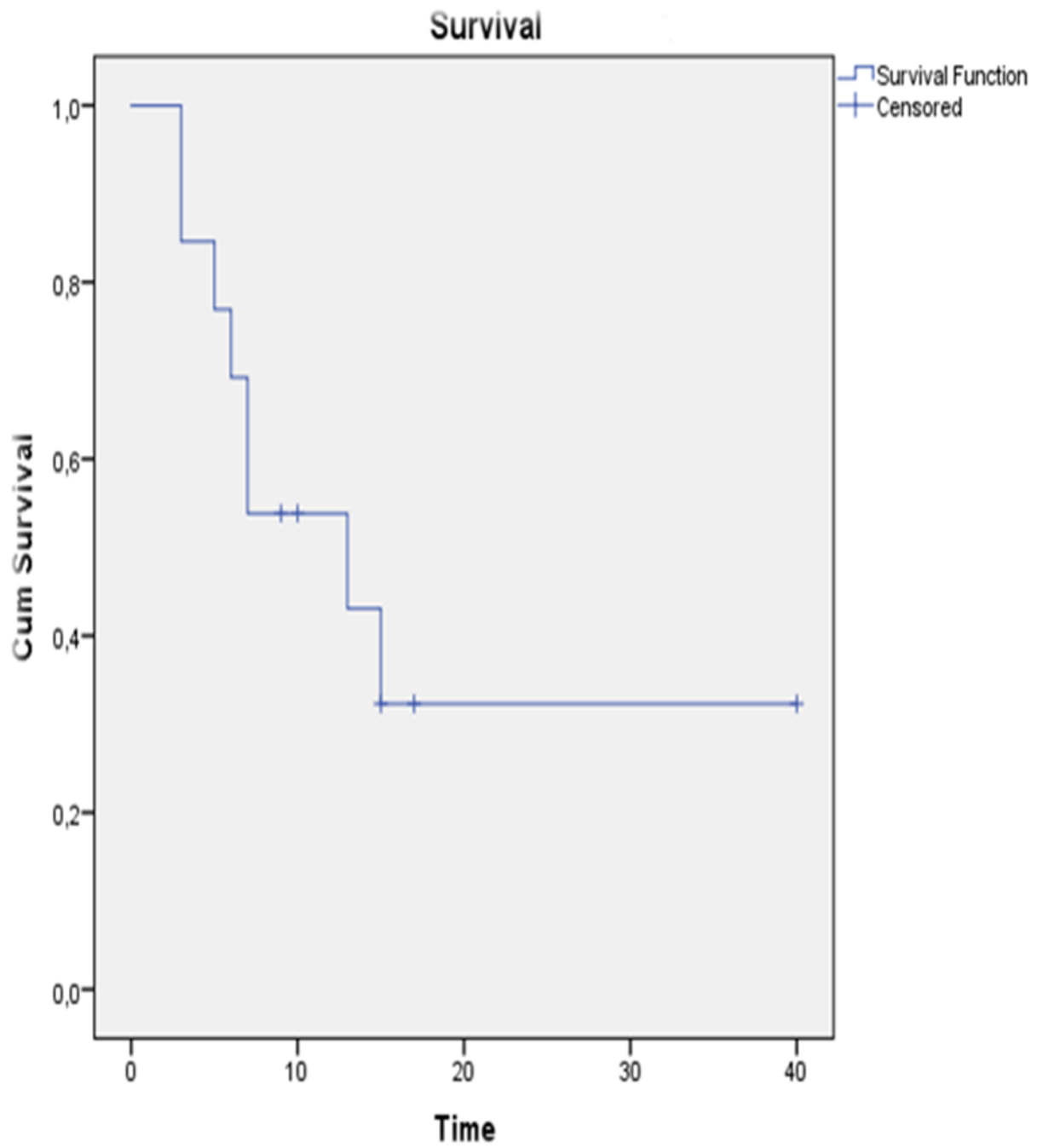


Figure 17: Courbe de survie sans progression estimée par la méthode de Kaplan Meier

❖ **Survie sans progression et sites métastatiques:**

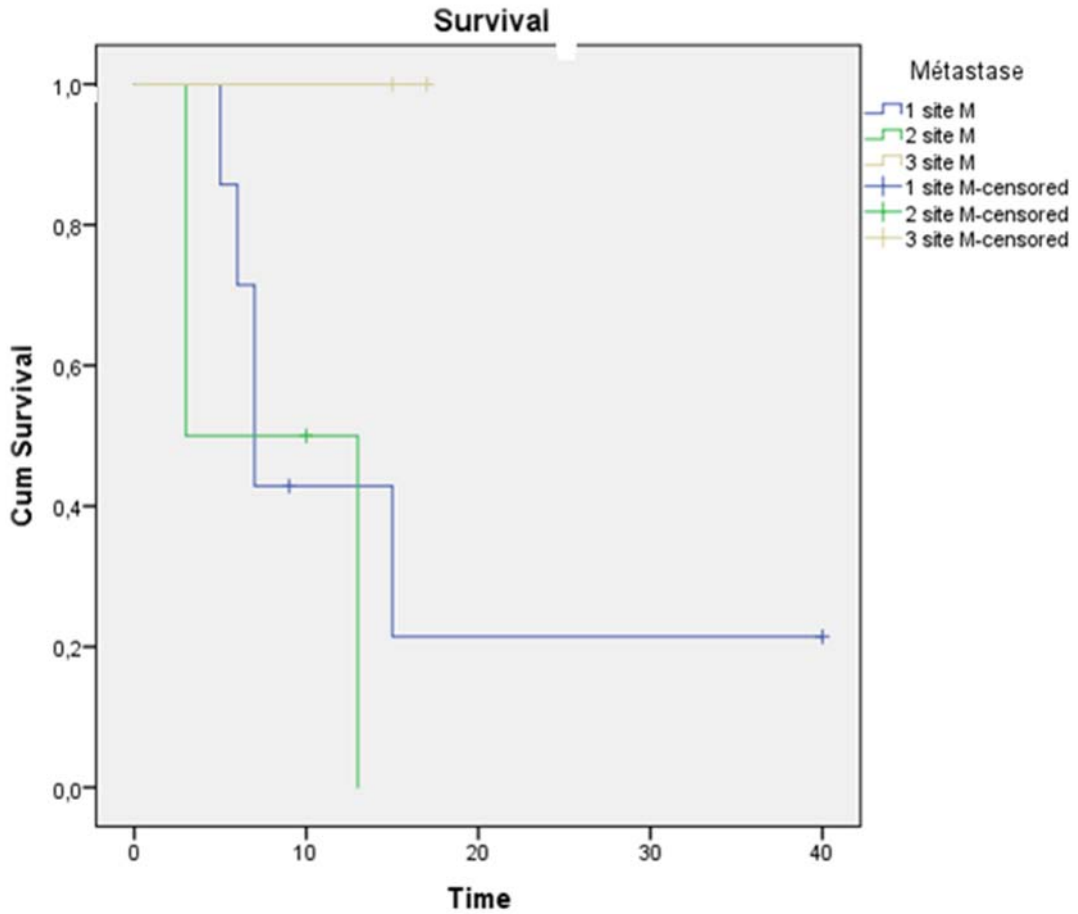


Figure 18: Courbe de survie sans progression en fonction du nombre de site métastatique:

Le nombre de site métastatique est un facteur qui peut influencer le pronostic et donc les données de survie. Nous avons évalué la médiane de survie sans progression en fonction de ce facteur. Les courbes de survie globales en fonction du nombre de site métastatique sont représentées par la figure 18.

La médiane de survie sans progression en présence de 3 sites métastatiques n'est pas atteinte.

Les patients qui présentent un site métastatique ont une médiane de survie globale de 7mois (IC 95% : 5,7 – 8,23), et de 3mois chez Les patients qui présentent deux sites métastatiques

En appliquant le test statistique du Log Rank, on ne retrouve pas une différence significative entre les 03 groupes ($p=0,15$).

❖ Survie sans progression et néphrectomie :

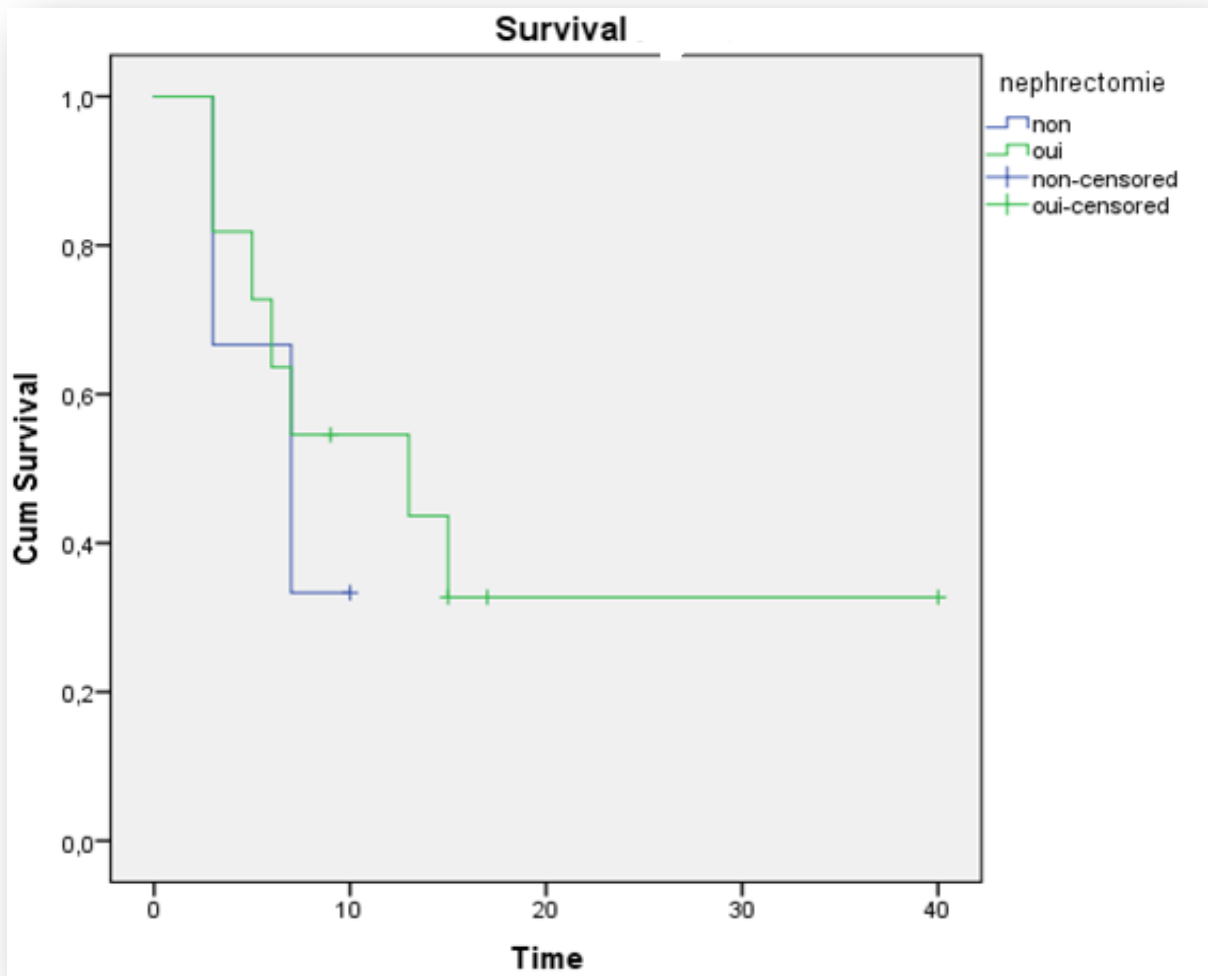


Figure 19 : Courbes de survie sans progression "néphrectomie" et "pas de néphrectomie" dans la population globale de l'étude

Il semble y avoir un avantage pour le groupe de patients qui ont subi une néphrectomie cytoréductrice, mais l'application du test statistique ne montre pas de différence significative entre ces patients (médiane SSP de 13 mois (IC 95% : 2,4-23,6)) par rapport aux patients non opérés (médiane SSP de 7 mois (0,5-13,4)) ($p=0,16$).

A decorative frame made of black ink scrollwork and flourishes, resembling a scroll or banner, surrounding the word 'Discussion'.

Discussion

I-Données épidémiologiques

Durant la période de l'étude, nous avons recensé 48 cas, suivis au CHU Med VI.

1-fréquence et incidence

Le cancer du rein est le troisième cancer le plus fréquent de l'appareil urogénital, après ceux de la prostate et de la vessie. Il représente 3% des cancers solides de l'adulte

Une augmentation du nombre de cas de cancer du rein a été enregistrée ces 25 dernières années, particulièrement dans les pays à forte incidence, à savoir l'Europe et l'Amérique du Nord. Cette croissance s'est toutefois infléchie depuis l'an 2000, notamment dans certains pays européens (Suède, Finlande, Pologne et Pays-Bas). Les plus faibles taux d'incidence sont observés en Afrique, Asie et les îles du Pacifique (moins de 1,5/100000 habitants)

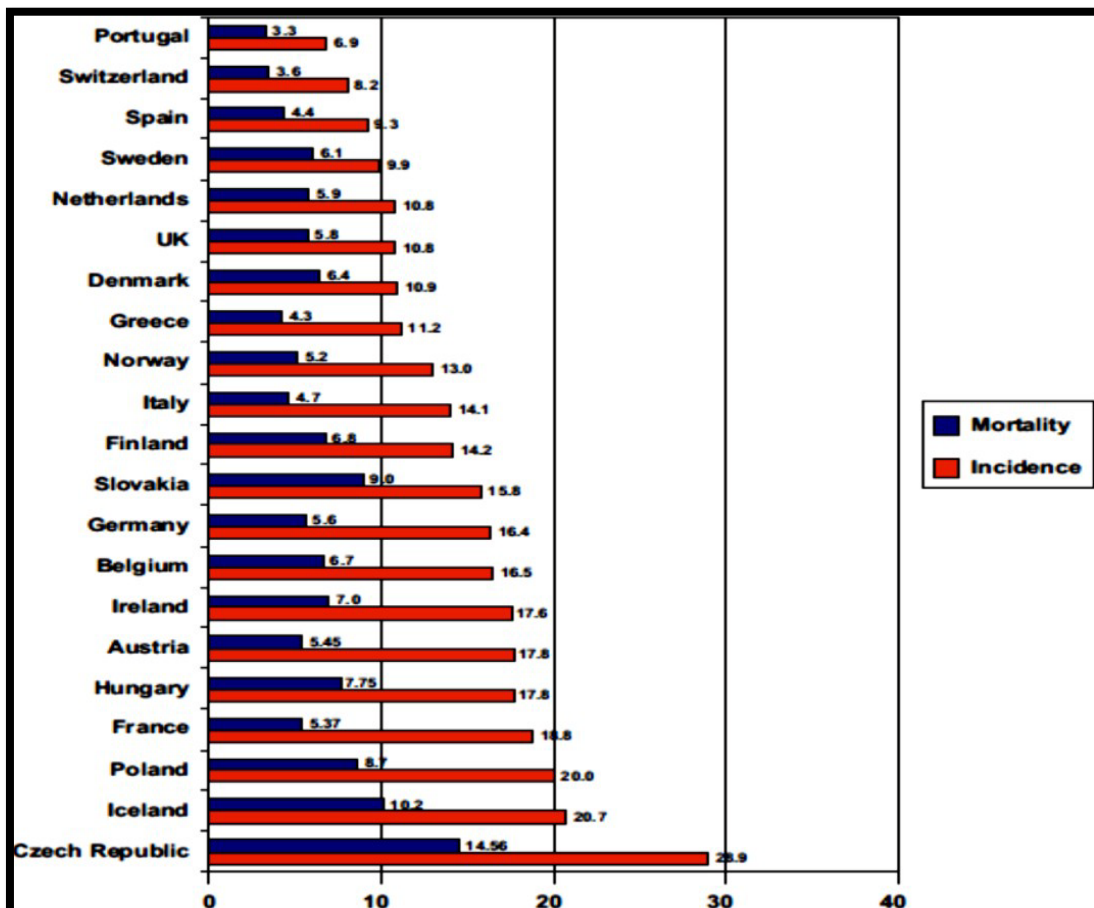


Figure 20 : Taux D'incidence et Mortalité dans les pays Européens

Cette augmentation récente de l'incidence semble être associée à des stades plus précoces, liée probablement à une fréquence élevée de cancer du rein découvert fortuitement suite à une utilisation large de l'imagerie médicale

Tableau VI : Incidence du CCR dans des pays sélectionnés de l'Afrique du Nord et Moyen Orient (Cas/100000 habitants)

Incidence/100 000 habitants	Hommes	Femmes
Algérie	0,9	0,5
Tunisie	2,35	1,68
Maroc	1,13	1,09
Arabie Saoudite□	1,6 ASR (2,7)	1,0 ASR (1,4)
Emirats Arabes Unis	/	/
Jordanie	1,2	0,6
Liban	4,3	1,7
Syrie	1,39	0,95
Libye	2,07	0,91

i ASR : Standardized Rate

CCR: Carcinome à Cellules Rénales

Au MAROC, selon l'Organisation Mondiale de la Santé le nombre de nouveaux cas en 2012 a été estimé à plus de 450 avec un taux d'incidence standardisé à 1,5. Il occupe le 14^{ème} rang de l'ensemble des cancers (figure 21) [167]. Le tableau 2 représente l'évolution de l'incidence annuelle du CCR dans 02 régions

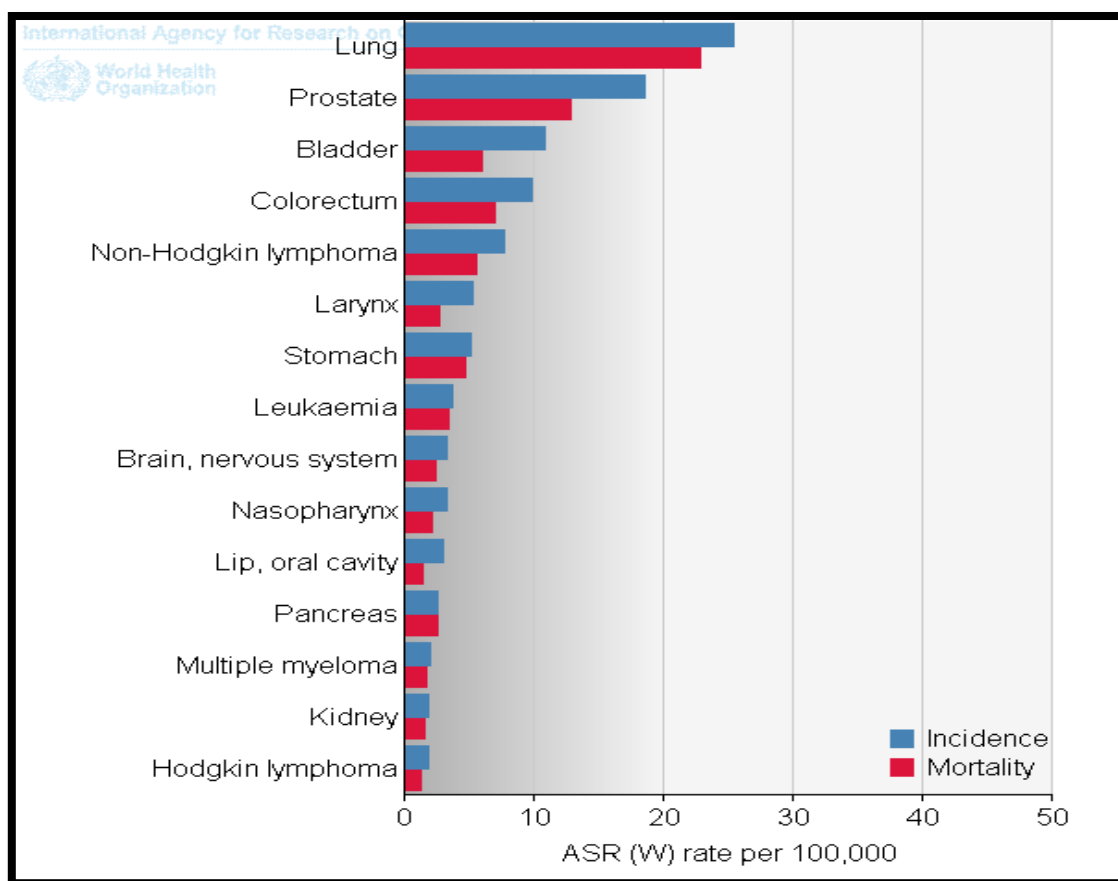


Figure 21 : Estimation du taux d'incidence standardisé chez les Hommes : Incidence–Mortalité au MAROC (Globocan 2012) []

Tableau VII : Incidence annuelle du cancer du rein au Maroc

régions (période)	Hommes	Femmes
Casablanca (2007)	1,5	1
(2008–2012)	1,3	0,9
Marrakech (2007)	1	0,78

2-Age et sexe

Les résultats de notre étude rejoignent ceux de la littérature en termes d'âge et de sexe des patients. En effet, dans notre série, l'âge moyen de découverte était 52,63 ans avec une prédominance masculine estimée à 54, 2%.

Une étude rétrospective en 2008 de 155 tumeurs malignes du rein colligées durant une période de 18 ans au sein du service d'urologie B au CHU Ibn Sina à Rabat, a objectivé les mêmes résultats, avec un âge moyen de découverte de 60 ans, des extrêmes de 18 et 85 ans, et avec une prédominance masculine estimée à 67,7% [9].

Sur une base de données établie en 2012 au CHU de Grenoble incluant 766 cas de cancer rénal sur une durée de 10 ans, l'âge moyen de découverte était de 60 ans avec une prédominance masculine estimée à 71,5% [10].

Une autre étude menée en Suède en 2014, sur 5553 cas de cancer rénal, étudiés à partir du registre national de cancer rénal au Suède, avec un âge de découverte de 66 ans, et une prédominance masculine de 61,23% [11].

Dans une étude prospective de 810 patients sur 15 ans, Ses résultats étaient proches des nôtres, avec un âge de découverte de 59,6 ans et 68% des patients de sexe masculin [12].

II- Caractéristiques cliniques

1. Facteurs de risques

De nombreuses études ont mis en évidence le rôle de facteur d'exposition environnementale comme le tabac ou de facteurs préexistants comme l'obésité ou les prédispositions génétiques [13].

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

1.1 - Facteurs environnementaux

a- 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 [14-22]. Les deux études cas-témoins [14,15] et les études de cohorte [16,17] ont démontré un lien entre le CCR et tabagisme.

Une méta-analyse [21], 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 [14].

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 [18,19].

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 [20]. 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 [23] en fonction de la prévalence du tabagisme dans la population étudiée.

Dans notre série le tabagisme chronique était le facteur de risque le plus fréquent 31,3% (soit 15 cas) dont 18,8% des patients (soit 9 patients) sont sevrés.

b-l'alcool :

Ne semble pas augmenter le risque de cancer du rein et semblerait même associé à une diminution de l'incidence de cancer du rein [24].

c) Exposition professionnelle

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 cancérogène 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 [25]. 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 [26].

Un autre solvant, le perchloroéthylène (PCE), ayant été utilisé dans l'industrie du nettoyage à sec, a également été classé comme probablement cancérogène pour l'homme. L'étude de l'association entre exposition professionnelle au PCE et cancer du rein n'a pas trouvé de relation significative [27]. En outre, une étude cohorte suédoise récente des teintureries et des travailleurs de blanchisserie n'a pas trouvé un risque accru de CCR [28].

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 [29].

L'exposition à l'amiante ne semble pas être un facteur de risque [30], comme ça a été conclu dans une méta-analyse [31], même chose pour l'exposition professionnelle aux hydrocarbures aromatiques polycycliques (PAHs) ou matières plastiques [30,33].

Dans notre série, l'environnement professionnel et toxique éventuel était difficile à étudier.

1 .2.Facteurs liés au patient

a- hypertension artérielle

De nombreuses études de cohortes et de cas témoins ont été réalisées depuis les années 80 permettent d'affirmer une association entre l'HTA et la survenue du cancer.

Il semble que l'HTA multiplie par deux en moyenne le risque de cancer rénal, ce risque varie de 1,4 à 3 suivant les séries [34]. Les antihypertenseurs incriminés sont les diurétiques thiazidiques, les bêtabloquants, plus récemment les inhibiteurs de l'enzyme de conversion [34–35].

Compte tenu de la faible incidence du cancer du rein par rapport à la fréquence de l'HTA, il paraît difficile d'envisager un dépistage systématique d'un cancer rénal par une échographie.

Cette dernière a une sensibilité et une spécificité insuffisante, raison pour laquelle certains auteurs préconisent une prévention primaire par un traitement antihypertenseur diurétique de courte durée et limité aux sujets âgés.

Dans notre série 3 patients étaient hypertendus mal suivis et chez qui le traitement antihypertenseur n'était pas précisé.

De même que la littérature, les résultats de notre série ne permettent pas de recommander le dépistage systématique du cancer rénal chez tout patient hypertendu.

b-hémodialyse avec dysplasie multi kystique

Le risque de cancer du rein est très augmenté par rapport à la population générale et augmente avec la durée de dialyse [36]. L'incidence est 10 fois plus élevée que dans la population générale. La dysplasie rénale multi kystique est le facteur de risque principal dans cette population. Ce qui explique la nécessité de faire une surveillance échographique annuelle des reins chez ces patients [37].

Les principales caractéristiques dans ce type de cancer sont [38]:L'âge de survenue ; La prédominance masculine ; la bilatéralité dans 9% ; la multifocalité dans 50% ; le type prédominant est le carcinome tubulo-papillaire

Dans notre série aucun cas d'antécédent d'hémodialyse ou de dysplasie rénale multi kystique n'était connu.

C-L'obésité

L'excès de poids a été classé comme un facteur de risque pour le CCR dans plusieurs études cas-témoins et cohortes [39,23].

Une méta-analyse d'études prospectives [40], fournit 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 [41,42], 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 [43].

Des études épidémiologiques indiquent que les patients diabétiques obèses ont un risque accru de développer un cancer du rein [44]. Le risque de développer un cancer chez les individus à la fois obèses et hypertendus est augmenté par rapport aux individus ne présentant que l'un ou l'autre (54)

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 [45], 21% aux États-Unis et au Canada [46], et à environ 25% dans l'Union européenne [47].

L'obésité ne faisait pas partie des facteurs de risque étudiés dans notre série.

d-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 [48]. Dans notre étude, 4 patients étaient connus diabétiques soit 8,3%.

e-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 [49 ,50]. Ces études ont montré une association inverse avec l'activité physique et au travail chez les hommes [51], Bergström et al [52] ont

constaté une augmentation du risque chez les hommes, avec un niveau diminué de travail et d'activité physique.

f- les infections urinaire

Des études de cohorte concernant l'histoire d'infection urinaire comme un facteur de risque de RCC sont extrêmement limitées. Chow et al. [53] 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 25 ans 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 [54]. Compte tenu des incohérences des résultats des études, il reste controversé de savoir si une histoire d'infection Urinaire est un facteur de risque de tumeur rénale.

g- 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 à l'instant aucun lien entre un aliment spécifique ou des éléments nutritifs et le risque pour de CCR n'a encore été établi [39].

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 [39-55].

Dans notre série les données nutritionnelles manquaient dans les dossiers exploités.

h- la race

Aux Etats-Unis l'incidence est plus élevée parmi la population noire et le gradient s'accroît avec le temps [56] (niveau de preuve III-2).

i-Patients transplanté

Les reins natifs sont exposés au développement d'un carcinome rénal sans influence de la durée de dialyse ou du type d'immunosuppression [57]. Le risque est identique aux patients dialysés (niveau de preuve III-2).

Aucun malade dans notre étude n'avait de transplantation rénale.

j-hérédité

Les formes héréditaires du cancer du rein restent rares (1 à 2% des cas) mais méritent d'être, connues pour adapter le dépistage et orienter vers un conseil génétique. Des gènes de prédisposition ont été retrouvés pour certains syndromes. Il existe différents syndromes héréditaires

❖ Mutations du gène Von Hippel—Lindau (VHL):

Elles représentent 1 à 2% des cancers du rein, Il est possible de distinguer la maladie de Von Hippel—Lindau qui est rattachée à un syndrome clinique et le cancer du rein familial commun lié à une mutation du gène VHL mais sans syndrome clinique [58].

❖ Maladie de Von Hippel—Lindau

Il s'agit d'une phacômatose héréditaire à transmission autosomique dominante atteignant une incidence de 1/36000 naissances. Un seul gène est en cause : le gène VHL situé sur le bras court du chromosome 3.

Ce syndrome associe des hémangioblastomes de la rétine et du cervelet (60 à 80% des cas), des carcinomes à cellules claires du rein et des kystes du rein (30 à 60 % des cas), des kystes et des tumeurs pancréatiques (30 à 70% des cas), des phéochromocytomes (10 à 20% des cas) et des tumeurs du sac endolymphatique (2 à 11% des cas). Le cancer du rein est la cause principale des décès chez les patients porteurs de cet affection. L'âge de survenue est plus précoce (35 ans en moyenne). Les lésions sont volontiers bilatérales, multifocales, synchrones ou différées. Le diagnostic est porté sur l'association de 2 localisations de la maladie ou en cas d'un antécédent familial avec une localisation de la maladie.

La mutation du gène VHL est identifiable chez ces sujets dans quasiment 100% des cas (niveau de preuve IV-1).

Elle survient sur le gène VHL (3p25-p26) qui est un gène suppresseur de tumeur par régulation négative du VEGF (vascular endothelial growth factor). Plus de 150 mutations ont été répertoriées. Le diagnostic génétique est possible.

En cas d'altération du gène VHL, le pronostic est meilleur avec un potentiel métastatique moindre (niveau de preuve IV-1) [59].

❖ Cancer du rein commun familial

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

❖ Autres syndromes

Le syndrome de birt-hogg dube donne préférentiellement des carcinomes chromophobes ainsi que des adénomes oncocytaires. Des lésions cutanées (fibrofolliculomes), ainsi que des pneumothorax spontanés et des kystes rénaux sont associées. Un gène prédisposant (BHD) a été retrouvé.

La sclérose tubéreuse de Bourneville est associée à des lésions rénales dans 57,5% des cas, dont des cancers dans 4,2%. Les lésions les plus fréquentes sont les angiomyolipomes qui peuvent être géants et multiples. Un retard mental, des hématomes multiples sont associés.

La léiomyomatose cutanée familiale est liée à une mutation du gène FH (fumarate hydralase). Elle est associée à des carcinomes tubulo-papillaires de type 2 agressifs avec risque de métastases précoces

Dans notre étude, on n'a pas objectivé de formes familiales de cancer du rein.

2-Les Symptômes révélateurs

2.1. Délai diagnostique:

La présence de symptômes conduit théoriquement à traiter plus rapidement le cancer du rein qu'en l'absence de symptôme. Néanmoins, aucune étude n'a montré que le délai pour réaliser la résection du cancer a été plus court en cas de symptômes [60]. Dans la série de Fall [61] le délai médian de diagnostic était de 10 mois (1 à 96 mois). Dans la série de Fekak et al [63] à propos sur 170 observations du service d'urologie Ibn Rochd à Casablanca, 57% des malades consultaient après un délai de 2 mois et 12 % après un an.

Dans la série de Janane et al [62] à propos de 47 cas de l'INO, le délai diagnostique était d'environ 5 mois.

Dans notre série le délai moyen de diagnostic était de 7 mois (4 jours à 3 ans), 93,33% des patients ont consulté avant un an (Figure 23).

Le long délai de diagnostic est lié à plusieurs facteurs comme la pauvreté, l'absence ou l'insuffisance de la couverture sociale et l'éloignement des structures sanitaire spécialisées d'un système de sécurité sociale.

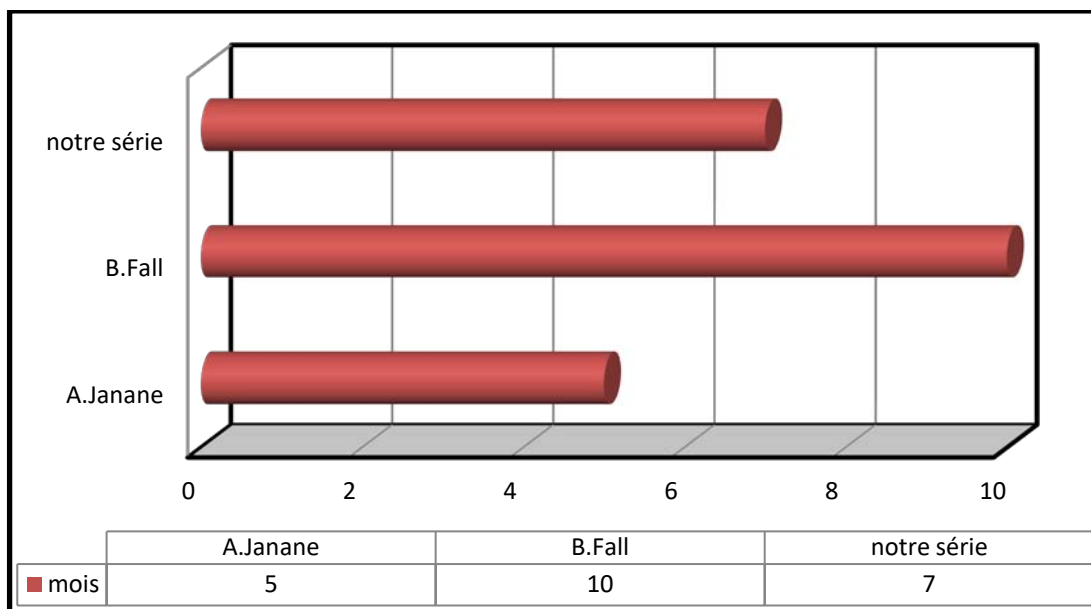


Figure 22: le délai moyen du diagnostic du cancer du rein rapporté par différentes série

2-2-Les signes cliniques

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 [64].

Plusieurs études récentes ont montré que le mode de découverte avait une valeur pronostique. Les cancers du rein découverts fortuitement sont intra capsulaires dans 80% des cas, alors que les cancers symptomatiques au moment du diagnostic sont extra capsulaires dans plus de la moitié des cas. Les tumeurs ainsi peuvent être classées en : tumeurs de découverte fortuite, tumeurs symptomatiques, tumeurs associées à une altération de l'état général, ou tumeurs découvertes par une métastase symptomatique.

Actuellement, plus de 50% des CCR sont détectés fortuitement en utilisant les différents moyens d'imagerie pour étudier une variété de symptômes non spécifiques [65 ,66]. Dans notre étude, seulement 8,3 % (soit 4 cas) de tumeurs étaient découvertes de manière fortuite.

Par ailleurs, on a noté une augmentation de ce taux par rapport à celui enregistré il ya 10 ans avec un seul cas de découverte fortuite au service d'urologie au CHU Med VI de Marrakech en 2007 [67]. Malgré cette augmentation, ça reste au-dessus des taux retrouvés dans les pays d'occidentaux où près de 60 % des cas sont maintenant découverts fortuitement à un stade précoce [68,69]. Ceci peut être expliqué par l'utilisation plus massive et plus pointue de l'imagerie médicale dans les pays développés.

Notre résultat de 8,3% de découverte fortuite reste quand même supérieur à d'autres taux enregistrés dans d'autres études : 3,5% au service d'urologie A au CHU de Rabat en 2009[43],2,7% au service d'urologie a l'hôpital articide-le-Dantec à Dakar entre 2000 et 2009 [61], et 1,6% à l'Hôpital universitaire de Lagos à Nigeria en 2011 sur une série de 64 patients sur une durée de 11 ans [70].

Tableau VIII : la fréquence de découverte fortuite dans les différentes séries

séries	Découverte fortuite %
<u>JF.POISSON</u> (France) [12]	51,2%
<u>BENLMLIH</u> (Fès, Maroc) [71]	0%
<u>BENJELLOUN</u> (Rabat, Maroc) [09]	12,6%
<u>AGOUZAL</u> (Rabat, Maroc) [43]	3,5%
<u>FALL</u> (Sénégal) [61]	2,7%
<u>TIJANI</u> (Nigéria) [70]	1,6%
<u>ARNOUX</u> (France) [10]	60,79%
<u>HARIR</u> (Algérie) [32]	36,52%
<u>EL ROUMY</u> (Marrakech, Maroc) [67]	5%
<u>Notre série</u> (Marrakech, Maroc)	8,3%

2. 3-les symptômes urologique

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

Dans notre série l'hématurie était révélatrice de cancer rénale dans 25% des cas, chiffre proche de ceux noté dans la littérature [12, 61,70].

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

Les lombalgies étaient le signe révélateur le plus noté dans notre série, retrouvé dans 66,7% des cas. Ce chiffre est proche de celui retrouvé dans la série d'A. BENLEMLIH avec un taux de 66,66% [71] et de celui enregistré au service d'urologie à Rabat (68 %) [43]. Par contre il est largement supérieur à ceux notés séries 29 % [12] et 9,77 % [10].

Masse lombaire représente un mode de découverte de plus en plus rare 2 à 5% Ce symptôme témoigne d'une tumeur déjà évoluée, la masse lombaire qui apparait tardivement était dans notre étude le mode de découverte dans 4,2% ar rapport a 53,33 dans la série de A.BENLAMLIH [71], 77% dans l'étude mené au Sénégal[61],et 0,5% dans la base de données a Grenoble[10]

La triade classique de douleurs lombaires, d'hématurie, et de masse abdominale palpable est maintenant rare (6-10%) [72,73] (Niveau de preuve 3). dans notre série la triade classique était notée chez un seul patient (2,1%)

Une varicocèle gauche mais aussi droite doit toujours faire suspecter une tumeur du rein avec envahissement de la veine rénale ou de la veine cave en particulier. Dans notre série, varicocèle était notée chez un seul patient (2,1%).

Tableau IX: la fréquence des signes urologiques révélateurs

Références	Années	Lombalgies %	Hématurie %	Masse lombaire %
J.FPOISSON [12]	2005	29,10	22,80	4,30
BENLEMLIH [71]	2007	66,66	26,66	53,33
BENJELLOUN [09]	2008	32,30	45,20	41,90
AGOUZAL [43]	2009	68,00	53,00	35,00
FALL [61]	2011	87,80	50,00	77,00
TIJANI [70]	2011	86,00	40,60	36,00
ARNOUX [10]	2012	09,77	09,77	0.50
HARIR [32]	2016	13,04%	45,21%	15,65%
EL ROUMY [67]	2007	81%	50%	23%
NOTRE SERIE	2012- 2016	66,7 (32 cas)	25 (15 cas)	4,2 (2 cas)

L'altération de l'état général est un mode de révélation de plus en plus tardif. Dans notre étude, elle est retrouvée dans 37,5% des cas (soit 18 cas). Ce chiffre étant supérieur aux taux retrouvés dans les séries d'ARNOUX [10] et de J.F POISSON [12] avec respectivement 4,82 % et 7,3%.

2-4- signes paranéoplasique [74.75]

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.

L'hypercalcémie est liée à la production de PTHrP (parathyroid hormone-related protein) par la tumeur primitive ou par un des sites métastatiques. En dehors du syndrome paranéoplasique, elle peut être secondaire à une atteinte métastatique osseuse.

L'hypertension 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.

La polyglobulie est liée à la production accrue d'érythropoïétine, soit par la tumeur, soit par le tissu rénal sain en réponse à l'hypoxie induite par la tumeur,

Dans notre série ils étaient présents chez 2,1% des cas, par rapport 12,9% dans la série de Benjelloun [9], 1,4% dans la base de données d'Arnoux [10].

Tableau X: circonstances de diagnostic de cancer du rein [76], [77], [78].

Circonstance de découverte	Pourcentage (%)
Découverte fortuit	40 à 50
Hématurie	40
Douleur lombaire	10 à 30
Masse lombaire	2 à 5
Varicocèle	2
Signes généraux	10
Syndrome paranéoplasique	5
Métastases	3

2-5- Métastases révélatrices:

Dans la littérature les métastases synchrones représentent 15% à 25% des cas. Par ordre décroissant, la dissémination métastatique du cancer du rein se répartit ainsi, tout type histologique confondu et quelque soit le mode de révélation (synchrone ou non) : le poumon (50 à 80%), le foie (10 à 35%), l'os (10 à 35%) le cerveau (3,5% à 7%) et la surrénale (2 à 5%) [79].Elles sont présentes dans 28% des formes symptomatiques et 9% de découverte fortuite [80].alors que dans notre série, les métastases synchrones ont représentés 29,17% :10,45 % ont été pulmonaires et 6,25% % ont été osseuses sous forme de lyse costale, témoignant le retard diagnostique que présente notre population.

Les métastases osseuses synchrones sont souvent de métastases ostéolytiques et parfois pseudo-anévrysmales [81].

Par ailleurs, le cancer du rein peut métastaser à l'ensemble des organes du corps humain. Des sites inhabituels ont été décrits tels que le tube digestif, les organes génitaux, le rétropéritoine, les muscles, la peau, le cœur, les seins, les organes génitaux, la tête et le cou [82].

Tableau XI : la fréquence des métastases synchrones

Séries	Métastases synchrones %
fall [61]	28,38%
ARNOUX [10]	15%
notre série	29,17%

3-l'examen physique

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

Il recherchera par ailleurs un contact lombaire difficilement appréciable chez les sujets obèses, une varicocèle 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 ...

III- Examen anatomopathologique

1-le compte rendu histologique

Le compte rendu histologique établi par le pathologiste, quel que soit le prélèvement chirurgical, doit comporter les données nécessaires à la prise en charge thérapeutique optimale du patient, données établies selon les recommandations de l'INCa (Institut national du cancer) [83].

Ces données histopathologiques vont permettre d'établir le sous-type histologique, les critères histopronostiques et le stade pTNM 2009 [84].

En cas de néphrectomie totale : le sous-type histologique de la tumeur rénale selon la classification OMS 2004 (annexe3) [85], la taille tumorale, le grade nucléaire de Fuhrman [86], la composante sarcomatoïde estimée en %, la nécrose tumorale, les embolies vasculaires, l'envahissement locorégional au niveau de la graisse hilaire, de la graisse péri-rénale et/ou un dépassement du fascia de Gerota, présence d'un embolus tumoral dans la veine rénale ou l'une de ses branches, ganglions envahis, l'envahissement de la surrénale, lésions associées, la classification pTMN 2009.

En cas de néphrectomie partielle, le pathologiste appréciera la qualité des marges d'exérèse chirurgicale. En cas de marge chirurgicale positive, il faut préciser la longueur en mm de la marge chirurgicale et le grade de Fuhrman au niveau de la marge [83].

En cas de biopsie tumorale rénale, le pathologiste pourra apprécier le sous-type histologique, le grade de Fuhrman, la présence d'une composante sarcomatoïde

En cas de nécrose tumorale, le pathologiste doit faire apparaître cet élément dans son compte rendu car la présence d'une nécrose tumorale associée à un bas grade de Fuhrman (grade 1 ou 2) peut laisser présager d'un grade de Fuhrman plus élevé (grade 3 ou 4) non présent sur la biopsie.

Recommandations de la biopsie des tumeurs rénales du CCAFU

INDICATIONS

Avant tout traitement systémique (tumeur non extirpable ou situation métastatique quand une néphrectomie n'est pas envisagée).

cas de suspicion de métastase ou de lymphome rénal.

Avant tout traitement ablatif (radiofréquence Ou cryoablation)

Avant inclusion dans un protocole de surveillance active.

Dans tous les cas où une néphrectomie partielle est haut risque (sujet âgé, fonction rénale compromise, tumeur endophytique, comorbidités importantes) afin d'éliminer une tumeur bénigne

Contre indications

- Suspicion de carcinome urothélial
- Risque hémorragique élevé (présence de Vx anévrysmaux intratumoraux)
- Masses kystiques

Les 11 biopsies échoguidées ont été réalisées dans notre série pour des indications conformes aux dernières recommandations de CCAFU.

La concordance histologique peut être améliorée en cas de doute diagnostique avec une étude en FISH : ainsi la présence d'une délétion sur le chromosome 3 sera plutôt en faveur d'un carcinome à cellules claires du rein, la présence d'une trisomie 7 ou 17 plutôt en faveur d'un carcinome papillaire [86,87]

Devant toute tumeur rénale survenant chez un patient de moins de 45 ans ayant un carcinome avec composante à cellules claires et une architecture papillaire, la recherche d'une translocation TFE doit être systématique.

2-Carcinomes maligne des tumeurs de reins

Les principales tumeurs du rein de l'adulte sont représentées par les tumeurs malignes à cellules rénales qui représentent 85% de ces tumeurs [88]. Dans ce groupe, on rassemble les tumeurs malignes développées à partir de structures épithéliales tubulaires rénales matures. Ces tumeurs sont appelées CCR dans la nomenclature actuelle, historiquement appelées hypernéphrome, tumeur de Grawitz, ou adénocarcinome rénal. Dans la classification OMS 2004, les CCR sont subdivisés selon leurs caractéristiques histologiques, cytogénétiques et évolutives [88]. Il existe quatre principaux types.

1- Macroscopie

La tumeur est souvent polaire, volontiers périphérique et siège aussi bien à droite qu'à gauche. Son étude macroscopique s'effectue sur la pièce de néphrectomie.

Elle présente à la coupe une coloration jaune sombre marbrée de zones rougeâtres dues aux remaniements nécrotiques et hémorragiques. Sa taille varie de quelques millimètres à plus de 10cm [90].

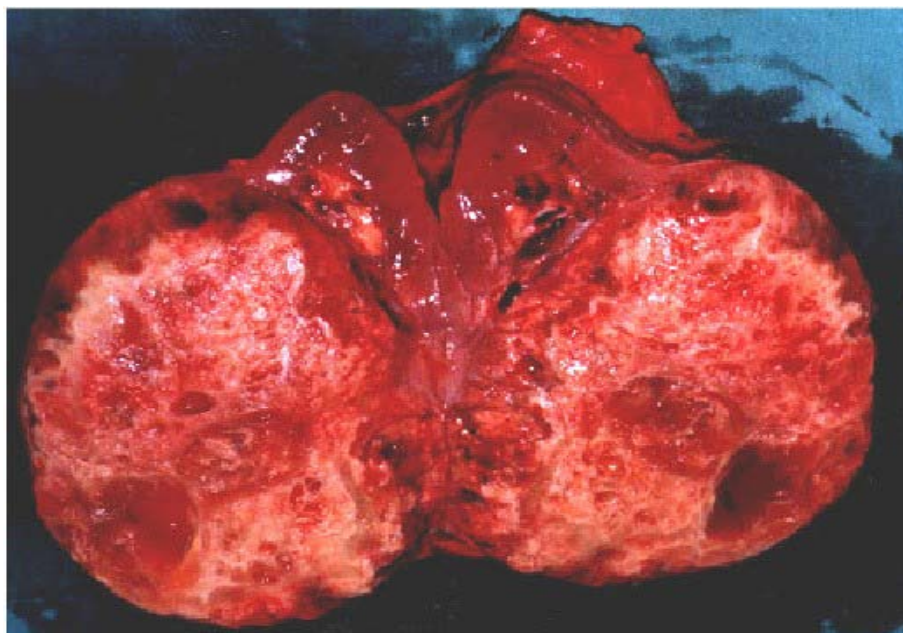


Figure 23: Aspect macroscopique d'un cancer du rein chez l'adulte

A la coupe : couleur jaune chamois avec des zones de nécrose et d'hémorragie par endroits [89]

2- Microscopie

a- Les carcinomes

IL s'agit du groupe des tumeurs malignes d'origine épithéliale développées à partir des structures rénales tubulaires matures, tube contourné distal ou proximal [90].

❖ . Carcinome conventionnel (ou à cellules claires)

Ces tumeurs représentent 75 % des carcinomes à cellules rénales. Il survient à un âge tardif (autour de 60 ans) s'il s'inscrit dans le cadre des tumeurs rénales sporadiques .Et survient à un âge précoce s'il s'inscrit dans le cadre de Von Hippel-lindau. [91]

Elles se développent à partir des cellules du tube contourné proximal et elles sont constituées d'une prolifération acineuse de cellules à cytoplasme clair, optiquement vide.

La plupart des carcinomes à cellules claires sont composés de plusieurs types cellulaires : cellules claires, cellules éosinophiles, voire fusiformes.

En effet, les tumeurs constituées de plus de 75% de cellules claires ont un meilleur pronostic que les tumeurs à cellules éosinophiles, alors que les tumeurs à cellules fusiformes ont un pronostic plus péjoratif [90]

❖ Tumeur tubulo-papillaire

Ces tumeurs représentent 10% des carcinomes à cellules rénales [92]. Elles ont pour origine les cellules des tubes contournés distaux ou les reliquats métanéphriques.

On distingue deux types, le type I représentant 75% de ces tumeurs, constitué de petites cellules basophiles de bas grade, et le type II qui est constitué de cellules éosinophiles de grande taille, et corrélé à un stade et un grade plus élevé [93].

En général elles ont un meilleur pronostic que les carcinomes à cellules claires.

❖ Carcinome à cellules chromophobes

Ces tumeurs représentent 5% des carcinomes à cellules rénales [92]. Elles se développent à partir des cellules intercalaires de type B du tube collecteur, le plus souvent sous forme d'une tumeur unique [94].

Il existe deux types histologiques [94]:

- Un type composé de cellules volumineuses au cytoplasme microvasculaire avec un épaissement de la limite cytoplasmique qui réalise un aspect en cadre très caractéristique.
- Un type composé de cellules éosinophiles.

❖ **Carcinomes des tubes collecteurs de Bellini**

Ces tumeurs sont rares (1%) et d'évolution très péjorative [92]. Elles dérivent des cellules principales du tube collecteur au niveau médullaire [95].

C'est une tumeur glandulaire constituée de tubes à contours irréguliers. Les cellules sont à cytoplasme éosinophile [95].

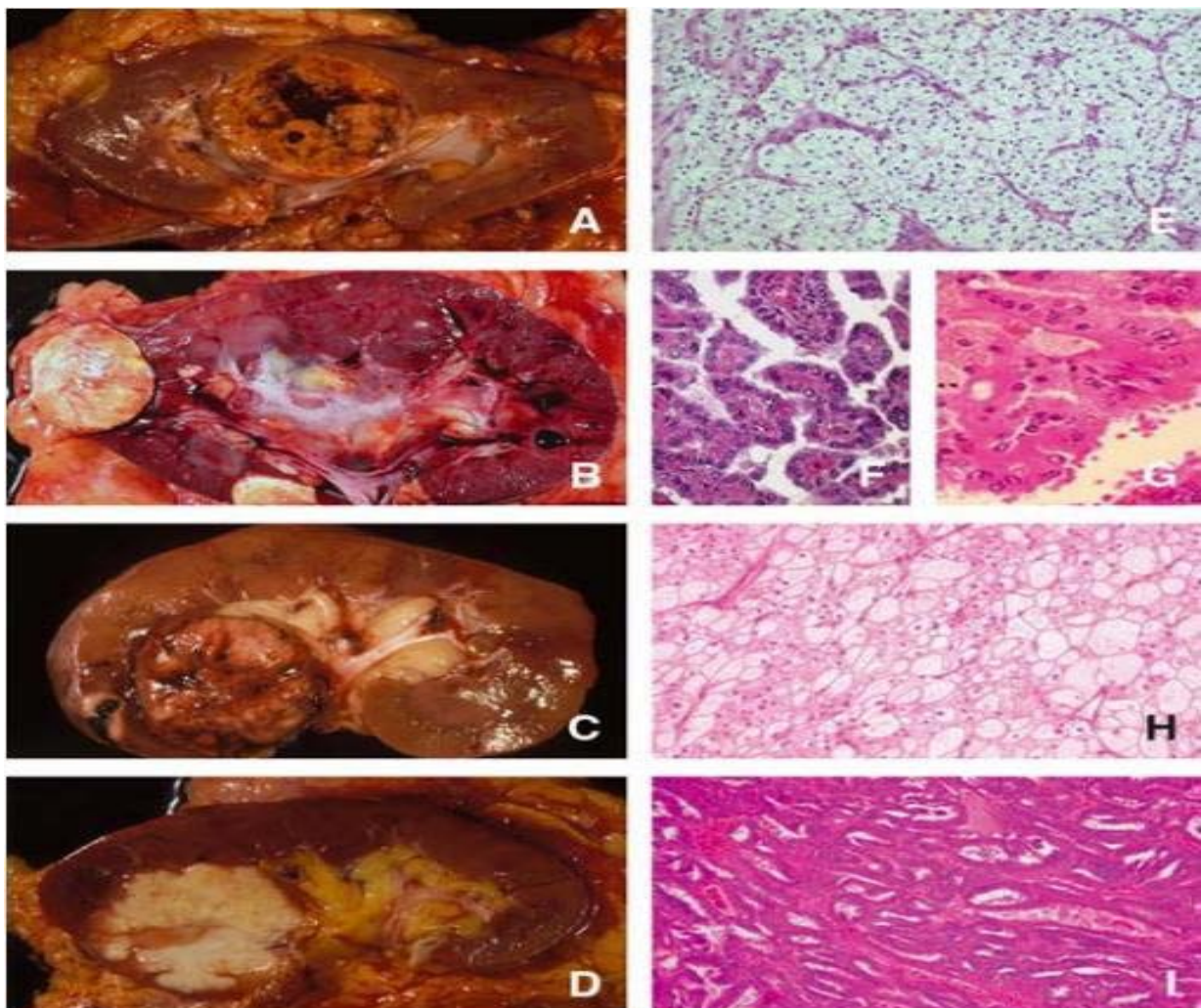


Figure 24: aspect microscopiques des principaux types histologiques du carcinome à cellules rénales (CCR) (A à D) : aspect microscopiques (HE) (E à I)

A. CCR conventionnelles du segment moyen du rein : la tumeur, de couleur jaune d'or, est bien limitée, et est le siège de remaniements hémorragiques.

B. CCR papillaire : zetyla tumeur est ici multifocale, de couleur plus crème, mais bien limitée, souvent de consistance molle.

C. CCR chromophobe : la tumeur, bien limitée, est de couleur plus brune avec quelques accidents hémorragiques.

D. CCR des tubes collecteurs de Bellini la tumeur est de couleur blanche, mal limitée et nécrotique.

E. CCR conventionnelles, aux cellules d'architecture acineuse (HE, *20).

F. CCR papillaire de type 1, aux papilles bordées de cellules unistratifiées étroites peu atypiques (HE, *40).

G. CCR papillaire de type2, aux papilles bordées pas plusieurs assises de cellules atypiques, au cytoplasme large, éosinophile (HE, *40).

H. CCR chromophobe, dont les cellules prennent aspect végétal (HE,*20).

I- CCR des tubes collecteurs de bellini, constitué de structures glanduliformes au noyau atypique et proéminent (HE,*20).

❖ Tumeurs rénales non classées

C'est un diagnostic que l'on pose lorsque la tumeur ne répond pas aux critères macroscopiques et microscopiques des autres types histologiques. Il représente environ 4 à 5% des carcinomes à cellules rénales et apparait de pronostic péjoratif [96].

❖ Différenciation sarcomatoïde:

Cette différenciation peut être présente clans n'importe quel type de CCR, raison pour laquelle elle ne présente plus un type particulier de CCR, mais indique le caractère agressif, de pronostique défavorable du carcinome dont elle dérive. . Elle constitue des territoires blanchâtres, nécrotico-hémorragiques et mal limités. A l'échelon microscopique, les cellules néoplasiques, le plus souvent atypiques, comportent un cytoplasme fusiforme, rappelant celui des sarcomes.

Ces cellules conservent cependant un caractère immuno-histo-chimique de type épithélial, qui permet leur diagnostic différentiel avec un sarcome. De plus, la réalisation de

prélèvements multiples de la tumeur permet le plus souvent de retrouver des zones de transition avec des territoires carcinomateux. Il est important que le pathologiste évalue le pourcentage de différenciation sarcomatoïde par rapport au volume tumoral global.

Il existe plusieurs types histologiques de cancers du rein, le plus fréquent étant le carcinome à cellules rénales (CCR) qui représente plus de 85% de tous les cancers du rein et est le neuvième cancer le plus fréquent dans les pays développés [2]. Alors que les tumeurs papillaires représentent le second groupe le plus fréquent de tumeurs du rein (environ 10 %) [98], pour le carcinome chromophile, il s'observe dans environ 5 à 7% des cas [99]

Dans notre série, le CCR était le type histologique le plus fréquent avec un pourcentage de 62,5 %, et le deuxième en termes de fréquence était le carcinome chromophile (12,50%) et le carcinome papillaire présent dans 12,5% des cas.

En comparant avec d'autres séries, le carcinome conventionnel était toujours la tumeur majoritairement représentée, et le carcinome papillaire en deuxième rang (sauf pour la série de BENLEMLIH où il a été en 3ème position après le carcinome chromophile), avec des fréquences différentes comme le montre le tableau suivant.

Tableau XII : pourcentage du CCR et du carcinome papillaire

SERIES	J.F Poisson 2005	BENLEMLIH 2007	BENJELLON 2008	AGOUZAL 2009	TIJANI 2011	ARNOUD 2012	NOTRE SERIE
Pourcentage Du CCR	73,1 %	64,28 %	84,8 %	83 %	60 %	72,65 %	62,5 %
Pourcentage Du carcinome papillaire	11,4 %	14,28 %	4 %	11 %	26,7 %	14,56 %	12,5 %

b–Autres tumeurs malignes du rein:

Elles incluent [97] :

❖ **Tumeurs neuroe ctodermiques**

Incluant les tumeurs carcinoïdes et les carcinomes à petites cellules que l'on regroupe actuellement sous le terme de "PNET" (Primitive Neuro EctodermicTumor). Cette tumeur se présente sous forme d'une prolifération de petites cellules rondes à cytoplasme basophile, cette prolifération réalise des formations en rosette de Homer–Wright. Ces cellules expriment le CD 99 à l'immunohistochimie [100].

❖ **Sarcomes**

On identifie : le liposarcome, le leiomyosarcome, le fibrosarcome, l'histiocytofibrome malin, le rhabdomyosarcome, l'ostéosarcome et le sarcome de Kaposi.

❖ **Lymphomes**

Les localisations rénales du lymphome correspondent à une atteinte par contiguïté à partir des ganglions rétro péritonéaux ou à une localisation hématogène, ce qui explique la bilatéralité des lésions.

❖ **Tumeurs du blastème de l'enfant chez l'adulte**

Il s'agit essentiellement de néphroblastome, de la tumeur rhabdoïde et du sarcome a cellulesclaire.

c–Tumeurs bénignes du rein:

❖ **Adénome oncocytaire (=oncocytome)**

- Les oncocytomes représentent 5% des tumeurs du rein.
- Elle se développe à partir des cellules de type A du tube collecteur.
- Il s'agit le plus souvent de tumeur unique. L'oncocytome est une tumeur bénigne.

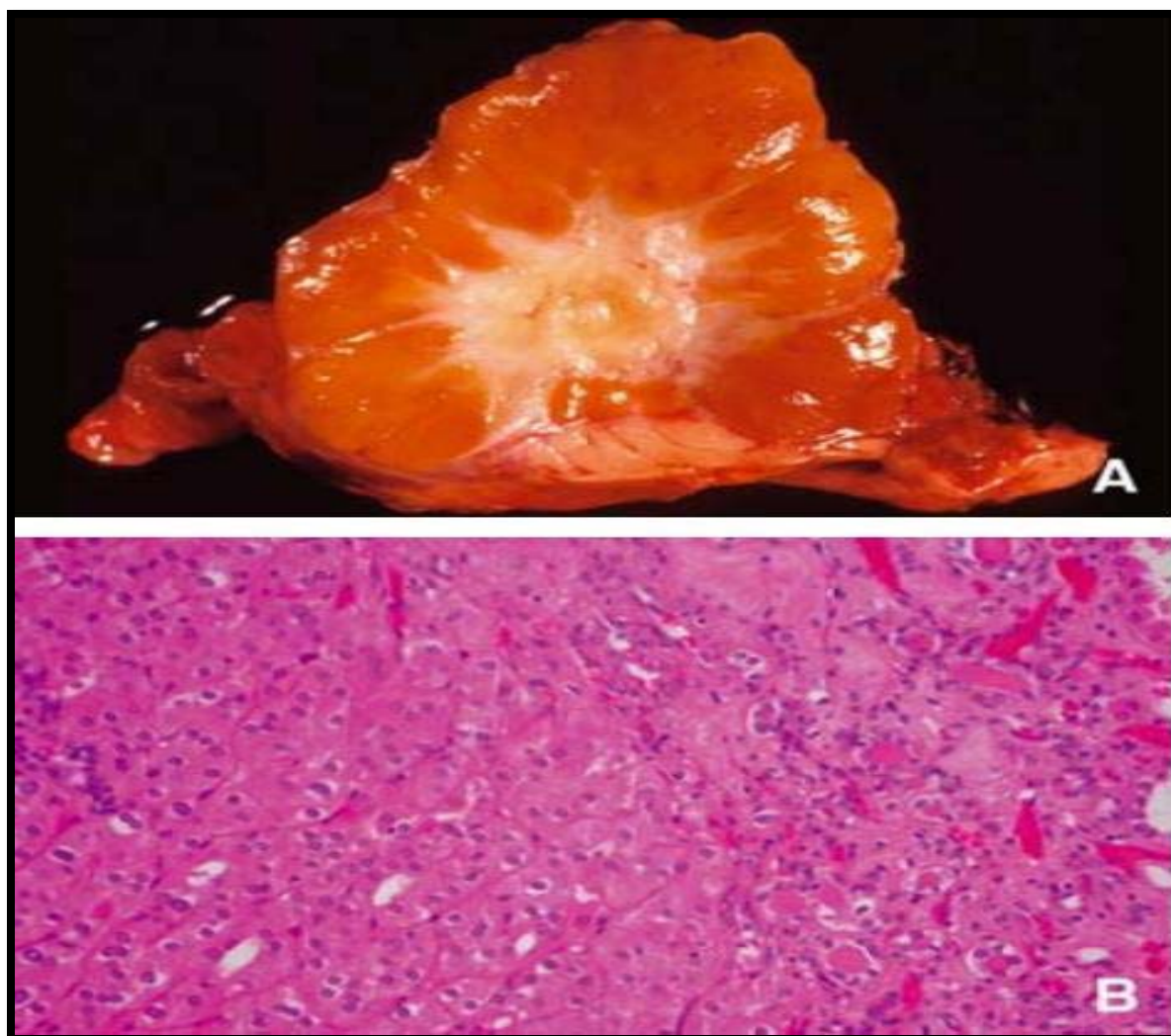


Figure 25.1 : Oncocytome [101].

A. Aspect macroscopique : tumeur de couleur brun chamois avec présence d'une cicatrice fibreuse centrale stellaire, inconstante.

B.Aspect histologique : les cellules sont acidophiles, granuleuses (riches en mitochondries), monotones, agencées en petits nids (hématoxyline-éosine,*10).

❖ **Angiomyolipome:**

L'angiomyolipome est la plus fréquente des tumeurs solides bénignes du rein. Il s'agit d'une lésion pluritissulaire qui contient des vaisseaux anormaux, des cellules musculaires lisses et du tissu adipeux.

La présence de graisse qui n'est pas normalement présente dans le rein est pathognomonique et permet le diagnostic en tomodensitométrie ou en imagerie par résonance magnétique.

Dans la plupart des cas, la tumeur est découverte de façon fortuite. Elle est remarquable par son caractère hémorragique responsable d'hématurie ou de rupture spontanée.

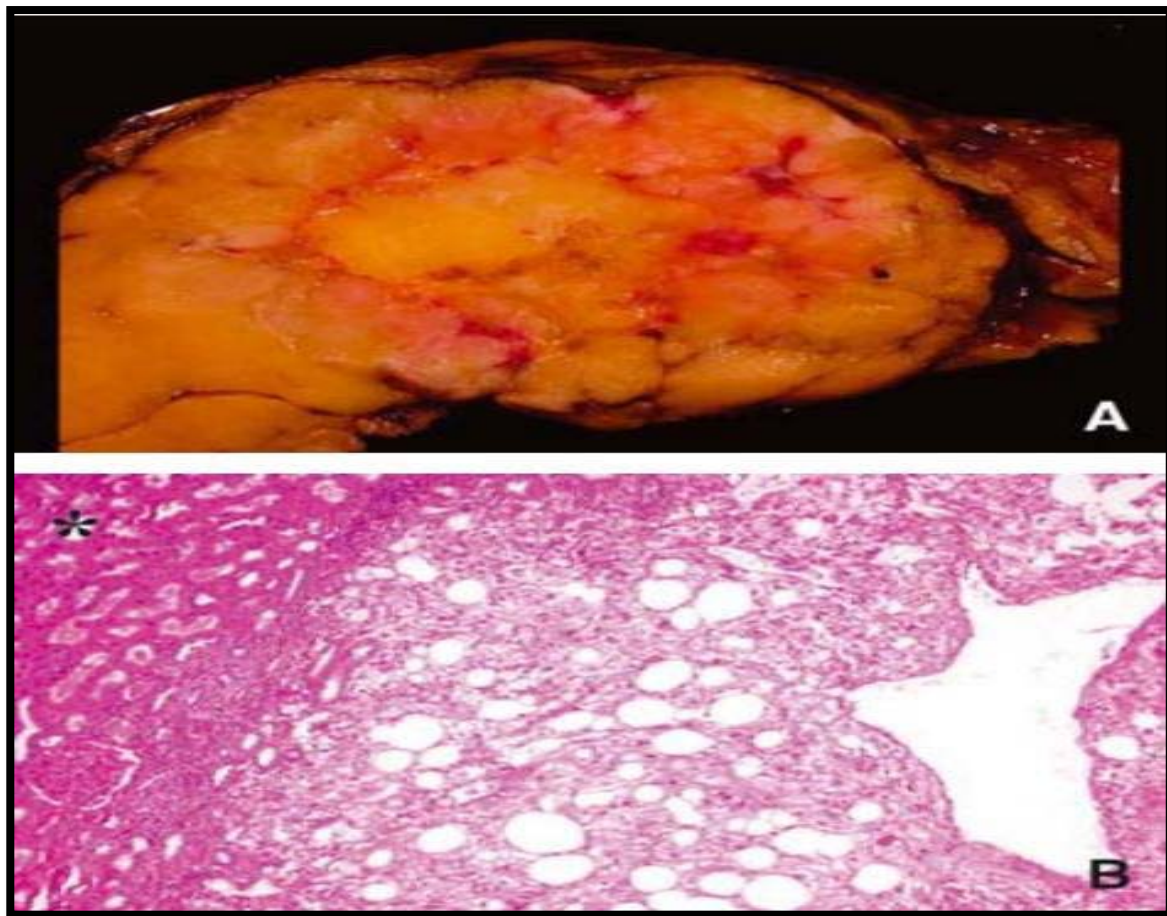


Figure 25.2 : Angiomyolipome [101].

A. Aspect macroscopique : L'angiomyolipome n'est pas encapsulé, refoulant ici la capsule et le tissu adipeux péri rénal. La couleur jaune du tissu tumoral est liée à l'abondance en graisse.

B.Aspect histologique : la tumeur est constituée de trois composantes adipeuse, vasculaire et musculaire lisse. L'interface avec le tissu rénal cortical (astérisque) est nette bien qu'il n'existe pas de capsule péritumorale (HE, *10).

❖ Adénome papillaire

❖ Adénome métanéphrique

IV–Etude paraclinique

L'utilisation accrue des techniques d'imagerie abdominale pour une variété d'indications a contribué à une détection plus fréquente chez les personnes asymptomatiques [103].

La caractérisation précise de ces lésions est importante pour la gestion clinique, la planification de l'intervention, et pour éviter des procédures inutiles [104].

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) Ces dans c'est formes atypiques que la biopsie peut jouer un rôle dans la caractérisation d'une tumeur rénale et en modifier la prise en charge, voir 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 (1cm) 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 [105].

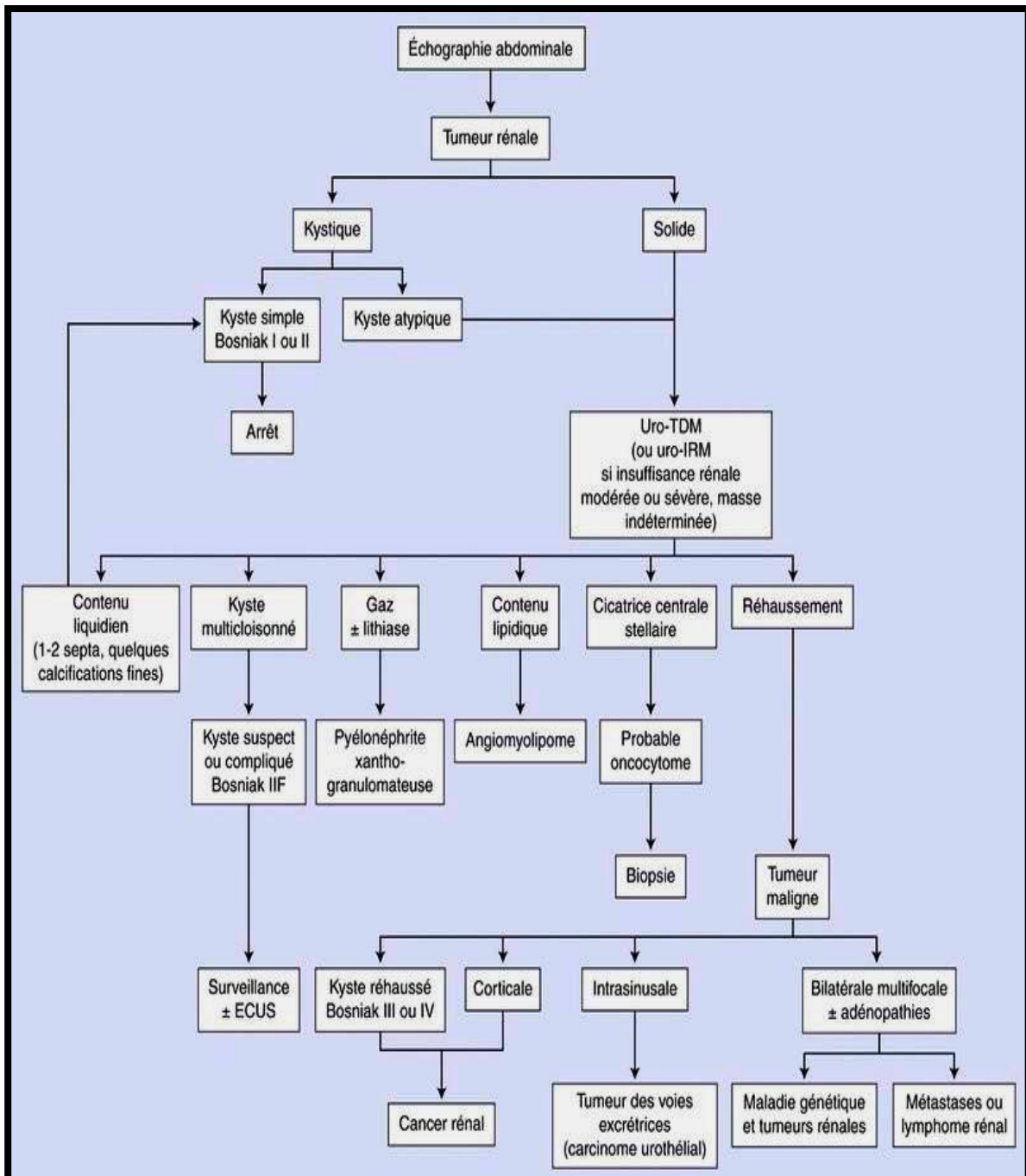


Figure 26: arbre décisionnel, apports des différents examens d'imagerie dans le diagnostic du cancer du rein .[106]

ECUS : échographie avec produit de contraste ultrasonore ; IRM: imagerie par résonance magnétique ; TDM : tomodensitométrie

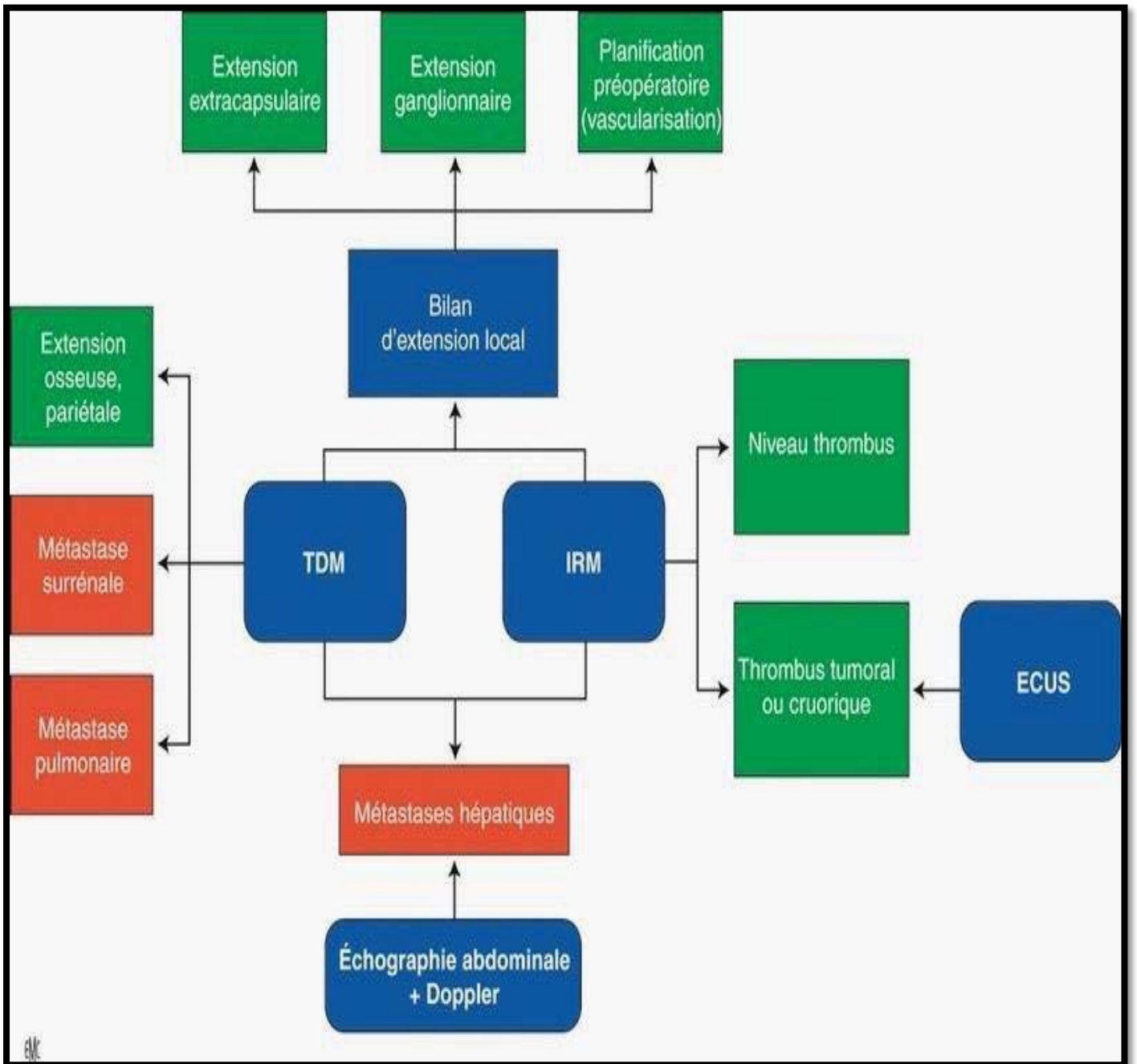


Figure 27 : apports des différents examens d'imagerie dans le bilan d'extension du cancer du rein .[106]

ECUS : échographie avec produit de contraste ultrasonore ; IRM: imagerie par résonance magnétique ; TDM : tomodensitométrie

1-Imagerie

❖ L'échographie

C'est un examen facile et anodin. La qualité de l'examen dépend de l'opérateur et des caractéristiques du patient (obésité, présence de gaz intestinaux...). Sa sensibilité est de l'ordre de 80% par contre sa spécificité est mauvaise [90, 107, 108, 111].

Elle permet de détecter toutes les tumeurs excédant 3 cm et évalue le foie, les ganglions rétro-péritonéaux. Couplée au doppler, elle précise la vascularisation tumorale et la présence ou non d'un thrombus cave. L'aspect en échographie est celui d'une masse pouvant déformer les contours du rein, d'échogénicité variable qui se différencie du parenchyme rénal adjacent normal.

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 (Sonovue4') dépendra des objectifs de l'examen et du résultat du mode, de la disponibilité d'un équipement spécifique et d'un opérateur expérimenté [110].

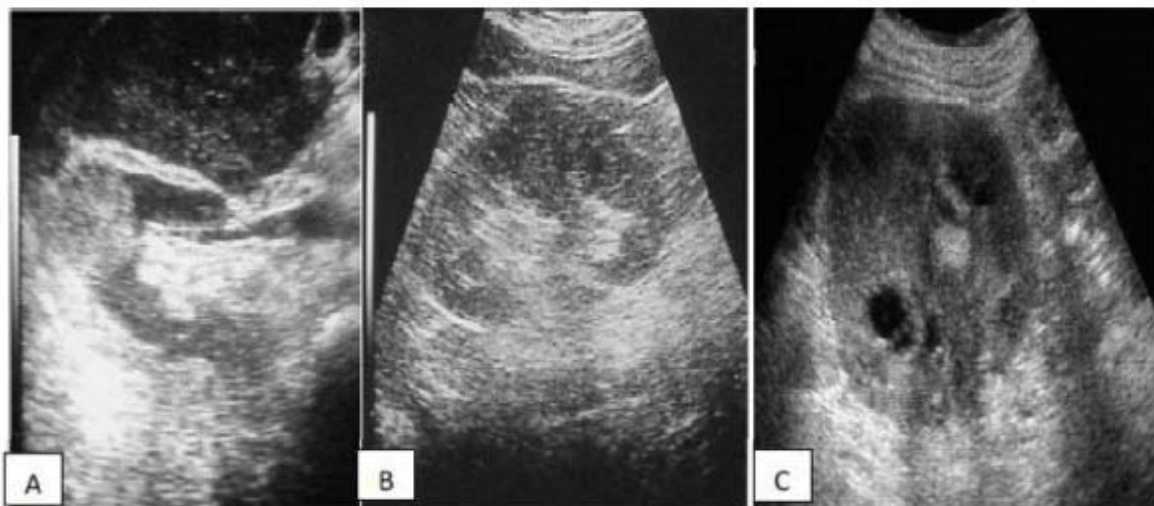


Figure 28: Aspect échographique d'un CCR

A : hyperéchogène; B: hypoéchogène C: isoéchogène [104].

Dans notre étude, l'échographie a été réalisé chez 46 patients soit 95,6% des cas, objectivant une masse d'échostructure tissulaire dans 29,2% des cas, avec doute sur lésion rénale dans 2,1% des cas, contre 8% d'erreur diagnostic dans la littérature [43].

❖ **L'urotomodensitométrie (URO-TDM) [111, 112, 107,113]**

L'uro-TDM en mode hélicoïdal constitue actuellement l'examen de référence en matière de diagnostic du cancer du rein ainsi que dans l'évaluation de l'extension locorégionale, il permet :

- L'étude du rein tumoral;
- Confirmer l'existence d'un rein unique anatomique;
- Etudier la fonction rénale en se référant à la prise de contraste faible de l'autre rein si rein unique fonctionnel.

Elle détecte les lésions tumorales de 1 cm de diamètre. Sa sensibilité à détecter les lésions est de 90%, sa sensibilité à détecter l'extension péri rénale (effraction de la capsule) est de 67%, atteinte veineuse 67%, et 83% pour l'atteinte ganglionnaire.

Les anomalies de la surrénale sont retrouvées dans 24% des cas 6% mais seulement correspondent à une atteinte maligne.

Les adénopathies régionales de 10 à 20 mm ne sont métastatiques que dans 40% des cas au-delà de 20 mm, l'atteinte métastatique est presque constante. (TableauXIII)

Tableau XIII: Sensibilité de l'échographie versus TDM en fonction de la taille tumorale

Taille	Sensibilité échographie	Sensibilité de TDM
0 à 5	0	47
5 à 10	21	60
10 à 15	28	75
15 à 20	57	100
20 à 25	78	100
>25	100	100

Dans notre série la TDM réalisée chez tous nos patients (100%) a mis en évidence une Masse de densité tissulaire dans 39,6%, hétérogène dans 14,6%, remaniée avec des foyers de nécrose 27,1 %, qui se rehausse après injection du produit de contraste.

Elle a montré des calcifications dans 5 cas (10,4%) et un carcinome péritonéal avec processus tumoral rénal se continuant avec masse péritonéale dans un cas.

Dans les séries de Janane [62], Peyromaure [123] la TDM a été réalisée chez tous les malades. Dans la série de Fekak [63], la TDM a été réalisée chez 140 cas (82%) et elle a confirmé le diagnostic dans tous les cas.

La taille moyenne au moment du diagnostic dans notre série a été de 9,7cm, contre 6,1cm pour la série de Poisson [12], 6,7 cm pour la série de Peyromaure [123], 10 cm pour la série de Janane [62] et 12 cm pour la série de Fall [61] (tableau 14).

Tableaux XIV: comparaison de la taille tumorale moyenne dans différentes séries

Séries	Taille moyenne en cm
Fall [61]	12
Janane [62]	10
Peyromaure [123]	6.7
Poisson [12]	6.1
Notre série	9.7

La grande taille au moment du diagnostic dans notre série ainsi que l'autre série marocaine et la série sénégalaise peut être expliquée par le retard diagnostic et le délai tardif de consultation.

❖ **Imagerie par résonance magnétique (IRM) [114, 115, 111,90]**

Elle permet une excellente différenciation tissulaire et une analyse du rétro-péritoine et des axes vasculaires.

Elle est intéressante pour le bilan des petites lésions inférieures à 3cm, des lésions hypo-vascularisées, des kystes atypiques et des lésions avec composante graisseuse.

Son rôle est essentiel pour l'évaluation de l'extension veineuse (meilleure que la TDM). Elle apprécie avec précision la veine rénale, la limite supérieure d'un thrombus tumoral de la veine cave ainsi que l'adhérence du thrombus à la VCI.

Dans notre série, IRM a été réalisée chez un seul malade (2,1%).

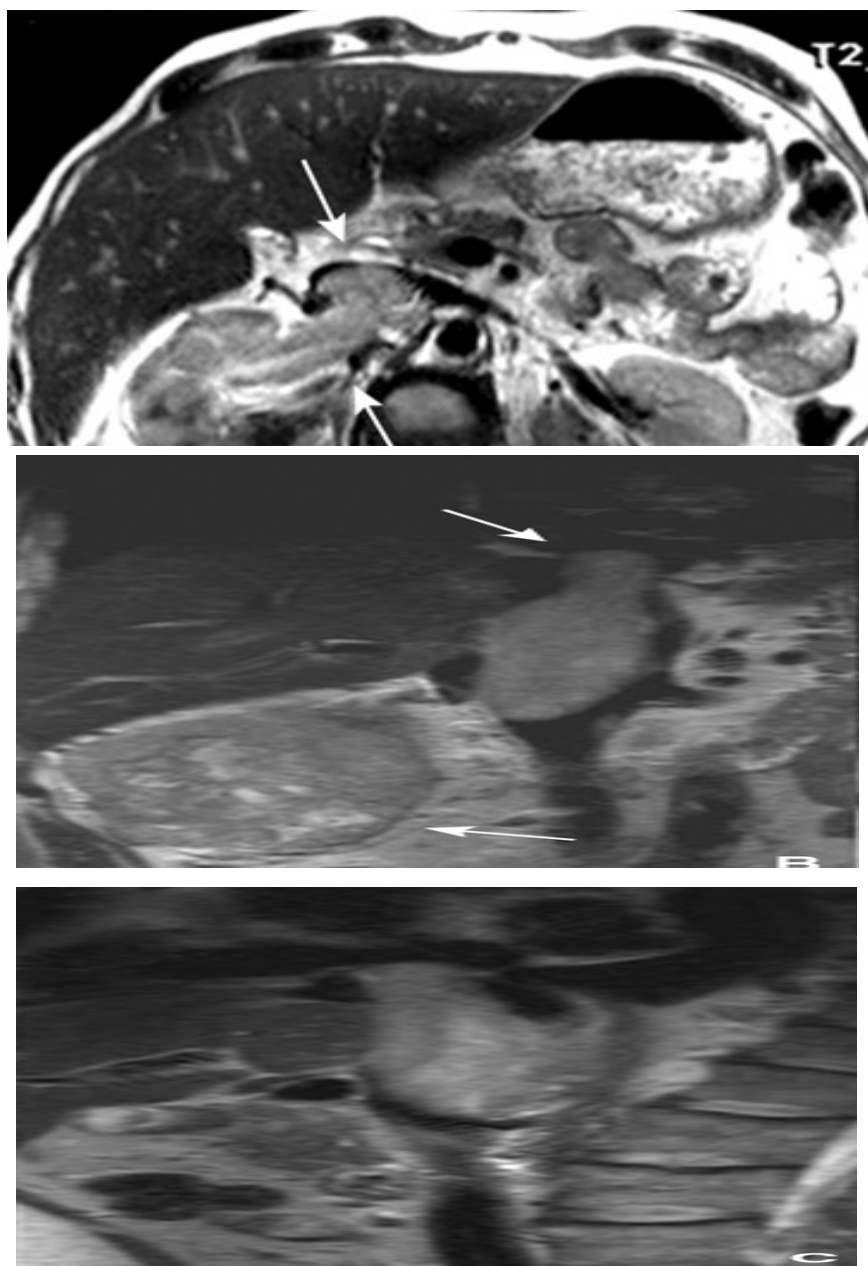


Figure 39 [124]: volumineux carcinome à cellules rénales droit avec thrombus cave imagerie par résonance magnétique, séquence pondéré.

A. Coupe axiale. Le volumineux thrombus s'étend de la veine rénale à la veine cave inférieure (flèches).

B. Coupes frontale et sagittale le thrombus atteint l'oreillette droite et la veine cave inférieure sous-rénale est libre (flèches). Le signal du thrombus est identique à celui de la tumeur.

2-Bilan d'extension

Le bilan d'extension des tumeurs du rein apparaît essentiel dès lors qu'il s'agit d'envisager un traitement chirurgical partiel ou par néphrectomie totale. Il repose essentiellement sur le scanner qui est susceptible de se prononcer sur le stade TNM. L'IRM peut aussi être utile chez des patients présentant une insuffisance rénale ou pour évaluer l'extension veineuse d'un thrombus néoplasique ou cruorique.

***a-* Extension locale**

Elle est évaluée de façon identique par TDM et par l'IRM. La TDM reste l'examen de référence pour le bilan d'extension locorégionale et à distance. L'examen doit être réalisé d'une façon rigoureuse, si possible par une acquisition hélicoïdale ou matricielle centrée essentiellement sur l'abdomen [116]. Il doit comprendre une acquisition sans injection de produit de contraste mais aussi une phase artérielle, une phase médullaire et une phase tardive [117].

***b-* Extension régionale**

Au-delà de la capsule dans la graisse de la loge rénale limitée par le fascia de Gérota qui sera ensuite dépassé, vers la surrénale dont l'atteinte varie entre 4 et 8,5% des cas (mais les séries d'autopsie montrent une fréquence beaucoup plus grande : 20% ipsi et 11% controlatérale).

L'atteinte surrénalienne directe est le fait des tumeurs du pôle supérieur ; mais elle peut être métastatique, macro ou même microscopique (l'ablation de la glande lors du traitement du cancer du rein doit être systématique, sauf exception).

Au-delà de la loge rénale l'extension se fait vers les organes de voisinage:

- A gauche : côlon et mésocôlon, rate, queue du pancréas.
- A droite : angle colique, duodénum, foie.

c- Extension ganglionnaire

Le drainage lymphatique du rein se collecte dans les ganglions échelonnés des piliers du diaphragme à la bifurcation de gros vaisseaux en bas, en avant et en arrière de la veine cave et de l'aorte. Les métastases ganglionnaires lombaires existent dans 10 à 15% des cas de néphrectomies élargies sans métastases décelables (M0). Un curage ganglionnaire limité méconnaît un nombre très important d'envahissements lymphatiques (70% probablement). Il semble qu'environ 10% des métastases ganglionnaires siègent dans des ganglions du hile mais le chiffre s'élève à 25% pour les localisations latéro-aortiques.

L'existence d'adénomégalie détectée par l'imagerie actuelle n'implique pas l'envahissement (30 à 40% seulement) et à l'inverse l'absence d'adénomégalie ne permet pas d'affirmer l'intégrité ganglionnaire puisque dans 6 à 10% des cas ils sont envahis.

Or l'atteinte ganglionnaire constitue le facteur pronostic le plus défavorable.

Une tumeur sans envahissement ganglionnaire a un pronostic de 60 à 70% à 5 ans (survie actuarielle). Cette survie n'est plus que de 25% si N + (en comparaison de gravité les tumeurs étendues à la loge rénale ont une survie estimée à 50-65% et 50% pour les tumeurs étendues à la veine rénale!).

Il semble donc qu'il soit au moins utile sinon nécessaire de faire un vrai curage ganglionnaire systématique :

- pour réduire le volume tumoral;
- stadifier et porter un pronostic.

D'autant que ce geste supplémentaire lors d'une néphrectomie élargie, est de faible morbidité, allonge peu l'intervention et semble diminuer le risque de récurrence, il améliorerait peut-être la survie.

d- Extension veineuse

Elle se traduit du côté de la lésion par une augmentation ou une modification de la forme de la veine rénale et de la veine cave inférieure dans son segment inter-rénal ou sus-rénal. L'absence de prise de contraste ou un rehaussement hétérogène évoque la présence d'un thrombus.

Pour des raisons anatomiques, l'étude de la veine rénale gauche est facile, celle de la veine rénale droite beaucoup plus aléatoire, en raison de son trajet court et verticale. L'IRM est l'examen de choix pour préciser la limite supérieure d'un thrombus cave, par rapport aux veines sus-hépatiques et à l'oreillette droite [117].

e- Les métastases

Elles sont à rechercher par ordre de fréquence au niveau du poumon (50 à 60% des formes métastatiques), du médiastin, de l'os, du foie, du rein, de la surrénale et du cerveau. Une acquisition TDM au niveau du thorax est souhaitable dans le cadre du bilan préopératoire bien que ne modifiant pas la prise en charge initiale. L'existence de localisations prévalentes osseuses n'est pas exceptionnelle surtout chez le sujet jeune. Lorsqu'une immunothérapie est envisagée, un bilan TDM de l'encéphale est nécessaire. Des localisations secondaires au niveau de la graisse rétro péritonéale, du pancréas et, d'une façon plus exceptionnelle au niveau de la thyroïde ou du sein ont aussi été décrites. L'aspect des lésions secondaires rénales peut être variable. Bien souvent, elles reproduisent l'aspect tomодensitométrique et le comportement hémodynamique de la lésion primitive.

Dans notre étude, Des métastases existaient chez 36 (75%) des patients. La localisation privilégiée de ces métastases était pulmonaire dans 37,5%, suivi de de la localisation ganglionnaire (29,20%)

f- Etat du rein controlatéral

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

- un bilan radiologique : qui se base sur l'aspect échographique et scannographique avec des clichés d'UIV.
- La scintigraphie rénale quantitative sera nécessaire au moindre doute, en cas d'atteinte tumorale bilatérale ou de tumeur sur rein unique.

V- place de la biopsie rénale [128]

1 -Indication

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

1.1- Les indications de nécessité de la biopsie percutanée des tumeurs rénales sont:

- la 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 multimétastatique) la biopsie permet d’obtenir le diagnostic de CCR et ainsi de proposer un traitement (immunothérapie, thérapies 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.

1 .2. 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 tubulo-papillaires, 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.

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

Les tumeurs kystiques classées Bosniak 1 ou 2 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 fluor tomodensitométrique. 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.

3. Résultats

Les résultats sont globalement de 78 % à 97,5 % de biopsies contributives, de 9 % à 21 % n'ont pas permis de définir l'histologie tumorale (matériel tissulaire non tumoral) et de 2,5 % à 20 % ont été des échecs (absence de matériel tissulaire suffisant). Dans les cas où la biopsie n'a pas été contributive, une seconde biopsie permet d'obtenir un diagnostic dans un grand nombre de cas.

L'exactitude diagnostique de la biopsie pour distinguer les tumeurs bénignes et malignes varie entre 80 % et 100 % des cas. Le résultat de la biopsie de la tumeur rénale a modifié la prise en charge des patients dans 30 % à 40 % des cas.

Le taux de complications est de 1 % (transfusions sanguines rendues nécessaires par la survenue d'un hématome ou d'une hématurie), Il n'y a eu aucun cas rapporté de dissémination de CCR sur le trajet de ponction avec l'utilisation d'aiguille coaxiale.

Dans notre série, les 11 biopsies échoguidées ont été réalisées pour des indications conformes aux dernières recommandations de CCAFU.

VI-Bilan biologique

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

1 – Vitesse de sédimentation(VS)

Il existe une accélération de la VS dans 40 à 50%des cas [78]. La VS se normalise après néphrectomie radicale. Dans notre série, la VS a été faite chez 3 patients (6,25%) et elle a été accélérée dans 2 cas (4,2%).

2- Numération formule sanguine(NFS)

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 [78] Il s'agit d'une anémie ferriprive secondaire à une sidération médullaire liée à la sécrétion d'une substance toxique par la tumeur. Notre étude a retrouvé une anémie dans 35,1% des cas.

La polyglobulie: Cette association est rare, elle existe dans 3 à 1 0% des cas [129]. Le cancer du rein représente environ 4% des étiologies des polyglobulies. Dans notre étude aucun cas de polyglobulie n'a été trouvé.

3-L'hypercalcémie :

Est présente dans 3 à 15% des cas [78], il s'agit d'un facteur pronostic significatif du cancer du rein métastatique. Son incidence dans notre étude était 2,1%.

4- Le bilan hépatique

-les phosphatases alcalines sont parfois élevées (>100 UI/l) sans autre anomalie biologique hépatique [129]. Cette élévation existe dans 30% des formes métastatiques et est considérée comme un facteur pronostic significatif [78].

- 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. Dans notre étude, un bilan hépatique perturbé a été noté chez 10,42% des cas.

La fonction rénale est le plus souvent normale en absence de néphropathie. Une insuffisance rénale n'a été observée que chez 3 patients.

5- La LDH

La lactico-déshydrogénase est un paramètre pronostic significatif au stade métastatique, c'est un marqueur non spécifique des tumeurs du rein. Elle témoigne du remaniement cellulaire et peut être augmentée pour beaucoup d'autres causes, en particulier, hépatopathie ou pathologie cardiaque.

2 patients dans notre étude avaient un taux supérieur à 1,5 fois la normale.

VII- Classification pronostique

Les facteurs pronostiques sont des facteurs indispensables qui permettent de prévoir l'évolution de la maladie et l'efficacité du traitement. Ils témoignent de l'agressivité de la maladie et de son extension. Ils sont étudiés lors du bilan initial et les plus pertinents d'entre eux servent à adapter le traitement.

I- facteurs pronostics cliniques

L'altération de la performance status (ECOG, Karnofsky) (annexes 4), la présence de symptômes locaux, d'une cachexie ou d'anémie sont des facteurs péjoratifs de survie [130].

2. facteurs pronostis histopathologiques

- Stadification pTNM:

L'examen anatomopathologique de la pièce de néphrectomie permet d'établir un stade P (pour pathological) TNM (tumor, node, metastasis) du CCR.

Cette stadification est régulièrement révisée et une édition vient d'être proposée fin 2009- début 2010 par l'AJCC (American joint Committee On Cancer) et l'UICC (Union For International Cancer Control) [131,132].

Tableau XV : classification TNM et pTNM des carcinomes a cellules claires rénales

(7ème édition)

Tumeur primitive (T)	
TX	Impossible d'évaluer la tumeur primitive.
T0	Aucun signe de tumeur primitive.
T1a T1b	Tumeur limitée au rein ≤ 7 cm de grand axe. Tumeur limitée au rein ≤ 4 cm de grand axe. Tumeur limitée au rein > 4 cm mais ≤ 7 cm de grand axe.
T2a T2b	Tumeur limitée au rein > 7 cm de grand axe. Tumeur limitée au rein > 7 cm mais ≤ 10 cm de grand axe. Tumeur limitée au rein > 10 cm de grand axe.
T3a T3b T3c	Tumeur intéressant les veines principales ou envahissant la graisse péri-rénale ou du sinus rénal mais pas la surrénale homolatérale et sans atteindre le fascia de Gerota. Tumeur envahissant la veine rénale ou ses branches de division segmentaires, la graisse du sinus rénal ou péri-rénale mais ne dépassant pas le fascia de Gerota. Tumeur envahissant la veine cave sous forme d'un thrombus sous-diaphragmatique. Tumeur envahissant la paroi de la veine cave inférieure ou thrombus s'étendant au-dessus du diaphragme.
T4	Tumeur s'étendant au-delà du fascia de Gerota, incluant l'envahissement de contigüité de la surrénale homolatérale.
Ganglions lymphatiques régionaux (N)	
NX	Impossible d'évaluer les ganglions lymphatiques régionaux.
N0	Pas de métastases ganglionnaires régionales.
N1	Métastases ganglionnaires régionales.
Métastases à distance (M)	
M0	Aucun signe de métastases à distance.
M1	Métastases à distance.

En fonction des trois critères TNM, 4 stades tumoraux sont définis (tableau 16). Le pronostic de la tumeur est essentiellement lié à ce stade, le stade IV étant celui de moins bon pronostic. La présence de métastases est systématiquement associée à un stade IV.

Tableau XVI: Stade TNM 2009 [133]

Stade de la tumeur	critères TNM
Stade I	T1, N0, M0
Stade II	T2, N0, M0
Stade III	T3, N0, M0 T1-T3, N1, M0
Stade IV	T4, N0-N1, M0 Tous les T, N2, M0 Tous les T, N, M1

▪ **Grade histologique (tableau n°17):**

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 [134]. 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 XVII: Classification de Fuhrman

	Taille	Aspect	Nucléoles
Grade 1	10 µm	Uniformes	Absents
Grade 2	15 µm	Irréguliers	Présents mais petits
Grade 3	20 µm	Très irréguliers	Proéminents
Grade 4	20µm	Bizarres	Proéminents

- **Type Cellulaire:**

De façon simplifiée, 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.

- **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 multi-variées [129].

3. Facteurs pronostics biomoléculaires:

Le cancer du rein est l'objet de très nombreux travaux à la recherche de marqueurs biomoléculaires. La plupart de ces marqueurs ne sont pas utilisés en routine et ne sont pas statistiquement indépendants en termes pronostiques.

4. Systèmes pronostics 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 [134].

Tableau XVIII: Principaux facteurs pronostiques dans le cancer du rein [134]

Facteurs cliniques	Performans Statuts, symptômes locaux, symptômes systémiques, cachexie
Facteurs biologiques	Hémoglobine, calcémie corrigée, LDH, CRP, plaquette
Facteurs anatomiques	Taille tumorale, Franchissement de la capsule rénale, envahissement veineux, envahissement de la graisse du sinus ou péri-rénal, envahissement surrénalien , envahissement ganglionnaire ou métastase a distance
Facteurs histologiques	Grade de fuhrman, sous-type histologique, composante sarcomatoide, invasion microvasculaire, nécrose tumorale et envahissement du système collecteur
Facteurs moléculaires	Anhydraxe carbonique IX (caIX), les facteurs de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF), les facteurs induits par l'hypoxie(HIF) ,p53,PTEN, cadhérine E, CD44 .

Ces systèmes clinico-pathologiques ont en général une meilleure performance pronostique que la classification TNM. Pour toute nouvelle variable pronostique, clinique, biologique ou moléculaire, il est désormais recommandé de prouver qu'elle ajoute de la précision en comparaison des systèmes clinico-pathologique actuels de référence [135].

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 [136].

Tableau XIX : Variables des Scores de risque selon Motzer et Heng. Chaque critère obtient

1 point pour le Score

Critères de Motzer	Critères de Heng
• Index de Karnofsky < 80%	Index de Karnofsky < 80%
• Hb < norme en fonction du sexe	Hb < norme en fonction du sexe
• Calcium corrigé > 10 mg/dl (>2,5 mmol)	Calcium corrigé > 10 mg/dl (>2,5 mmol)
• Temps entre diagnostic et traitement <12 mois	Temps entre diagnostic et traitement <12 mois
• LDH > 1,5 de sa norme supérieure	Granulocytes neutrophiles > norme <ul style="list-style-type: none"> ○ Thrombocytes > norme

Ces facteurs pronostiques ne concernent que les maladies métastatiques.

- Bon pronostic = patient présentant 0 facteur de risque
- Pronostic intermédiaire = patient présentant 1 à 2 facteurs de risque
- Mauvais pronostic = patient présentant 3 à 5 facteurs de risque

Tableau XX: Données de survie globale des groupes pronostiques MSKCC selon les nouveaux critères de Heng

Nombre de facteurs de risque	pronostic	OS médiane Critères de Motzer	OS médiane critères de Heng
0	Bon	29,6 mois	37 mois
1 ou 2	Intermédiaire	13,8 mois	28,5 mois
3 à 5	Mauvais	4,9 mois	9,4 mois

OS: Overall survival (survie globale)

Récemment des nomogrammes préopératoires avec une excellente précision pronostique ont été décrits [137].

Deux facteurs pronostics usuels relevés dans notre étude sont le stade TNM et le grade nucléaire de Fuhrman.

Dans notre série, le grade nucléaire de Fuhrman était dans la majorité des cas II (38,7%des cas) ce qui rejoint les proportions de la littérature [78, 138, 9]. Pour la classification TNM, le stade et pT3 sont les plus représentés, l'envahissement métastatique a été noté dans 29,17% des cas les chiffres retrouvés témoignent du stade avancé du néoplasme au moment du diagnostic.

A noter que, même si la classification TNM et les critères histologiques comme le grade nucléaire restent les bases des systèmes pronostiques dans le cancer du rein local fonction du degré de progression métastatique qui fait appel à des variables biologiques et moléculaires qui peuvent constituer un paramètre pronostic prédictif de la réponse variables biologiques et moléculaires qui sont des éléments clés de la progression métastatique et du mode d'action des thérapeutiques ciblées est un espoir tout à fait concret [70].

XIII–Traitement [165]

1. Les Tumeurs Localisées

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

1 1 .1 – Place de la néphrectomie partielle

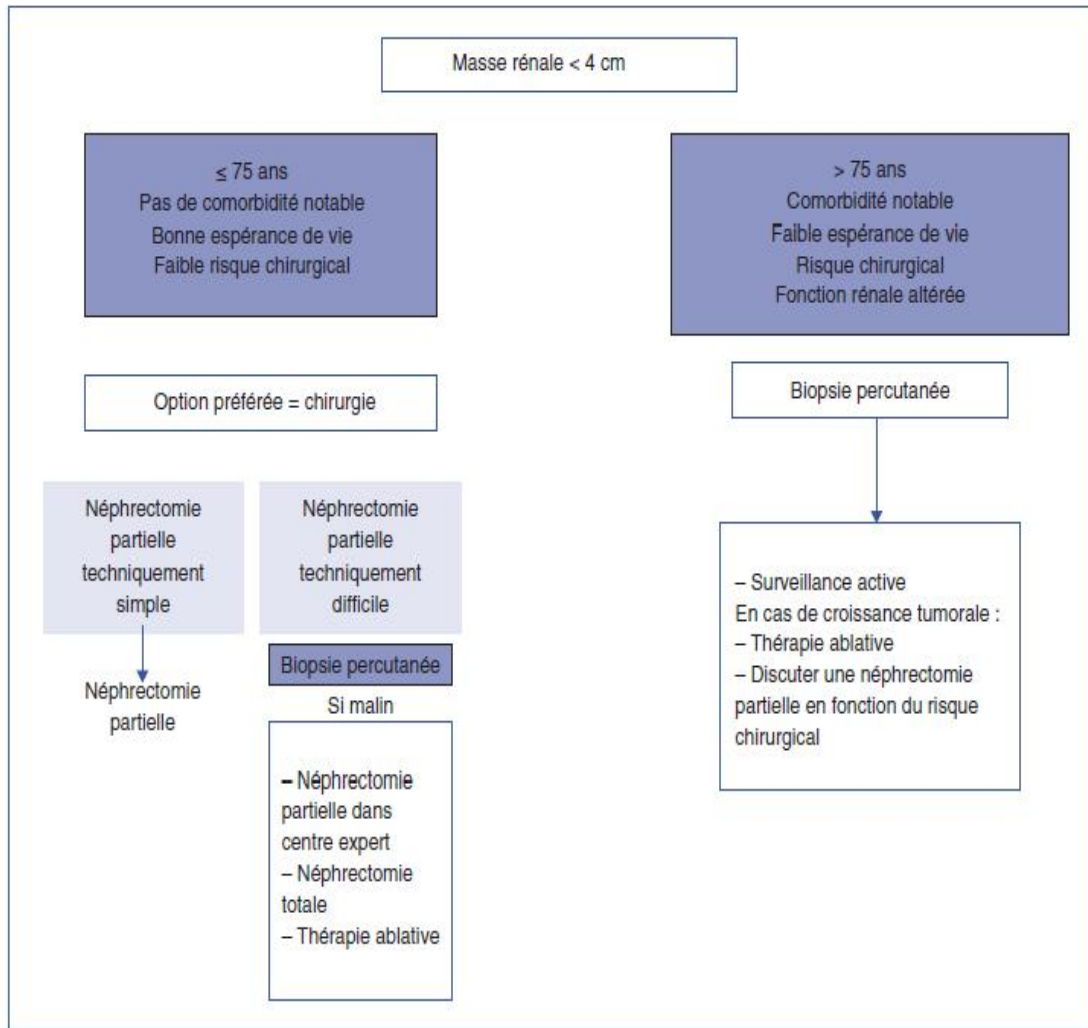
La chirurgie conservatrice du rein est la technique de référence permettant d'obtenir les résultats carcinologiques de la néphrectomie totale en limitant la perte néphronique.

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

La fonction rénale après chirurgie partielle s'abaisse de 2 % en moyenne . 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.

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. 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 local.



Arbre décisionnel de la prise en charge d'une masse rénale < 4 cm [102].

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.

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. Le taux de complications périopératoires et la durée d'ischémie sont supérieurs en chirurgie laparoscopique par rapport à la chirurgie ouverte. Ces différences

tendent à s'atténuer avec l'expérience de l'opérateur et l'utilisation de la technique de déclampage précoce.

L'assistance robotique permet une diminution de la courbe d'apprentissage et des durées d'ischémie chaudes. 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. 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.

Dans notre série, 2 patients ont bénéficié d'une néphrectomie partielle (4,2%).

1-1- 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. 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.

1.1 .3 Place des traitements ablatif

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 thérapie 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 traitement ablatif

- Les petites tumeurs corticales chez le patient âgé
- les patients avec comorbidités et risque chirurgical élevés avec néanmoins

Une espérance de vie significative :

- Les patients à risque génétique de développement de tumeurs multiples
- Les tumeurs bilatérales
- 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 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.

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.

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.

1.1. 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. 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. La croissance tumorale est peu importante et estimée en moyenne à 0,28 cm/an. L'indication de traitement se rediscute lorsque la tumeur atteint 30 à 40 mm selon les auteurs [159]. 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. Les résultats des méta-analyses sur la surveillance sont compromis par une proportion de près de 50 % des patients sans histologie avant surveillance. 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 incidentai par imagerie (ultrasons, TDM, IRM)
- Masse rénale de diamètre < 4cm
- carcinome à cellules rénales (CCR) confirmé histologiquement par biopsie percutanée (BPC). Tous types histologiques éligibles
- patients 75 ans, 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.
- Critères 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	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 (>75ans) et avec comorbidités notables.	C

1.2-les tumeurs localisée de plus de 4cm (T1 b.T2)

1.2.1 - 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.

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.

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.

1.2.2- 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.

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. D'autres systèmes prédictifs difficiles à utiliser en pratique sont fondés sur des critères histologiques. Le scanner est très performant dans la détection d'une éventuelle atteinte surrénalienne. En 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'EORTC. Les résultats à long terme ne montrent pas de différence de survie lorsqu'un curage ganglionnaire était réalisé. 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.

Dans notre série, nous avons colligé 35 patientes (72.9%) qui ont bénéficié d'une néphrectomie totale élargie avant le traitement systémique.

Tableau XXII: Recommandations pour la néphrectomie totale dans les tumeurs localisées [165]

Recommandations pour la néphrectomie totale dans les tumeurs localisées (T1-T2 N0M0)	Grade
Si elle est possible, la néphrectomie partielle est recommandée pour les tumeurs T1b	B
Une néphrectomie totale est recommandée pour les tumeurs localisées du rein (stades T1-T2 N0N×M0) pour lesquelles une chirurgie partielle n'est pas réalisable	C
La laparoscopie est la voie d'abord de choix pour la réalisation d'une néphrectomie totale pour les cancers confinés au rein (stades T1-T2 N0N×M0) quand une chirurgie partielle n'est pas réalisable	C
Une surrénalectomie de principe n'est pas recommandée si le scanner préopératoire est normal, en l'absence de facteurs de risque d'extension de contiguïté ou de constatation d'anomalies peropératoires	B
Un curage ganglionnaire de principe n'est pas recommandé pour les patients cN0.	A

1-3-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 la qualité de vie. Quarante pourcent des patients atteints d'un cancer du rein décèdent de cette maladie. Après néphrectomie, environ un tiers des cancers évolue sur un mode local ou métastatique ; 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 l'évolution de la fonction rénale.

1.3.1- 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 NO MO, avec un délai médian de 26 à 47 mois. Plus de 95 % des récurrences surviennent dans les 5 premières années du suivi.

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

1.3.2- 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.

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].

1.3.3- Métastases:

Le risque d'apparition de métastases après chirurgie a été évalué entre 30 et 40 % avec un délai médian de 15 mois. 43, 80 et 93% des métastases apparaissent respectivement après 1, 3 et 5 ans de suivi. Le premier site métastatique est le site pulmonaire, et la tomodensitométrie pulmonaire est supérieure à la radiographie thoracique pour la détection de lésions pulmonaires,

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

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

Tableau XXIII : Fréquence des sites métastatiques selon les études

Localisations Métastatiques	Bianchi et al (1998-2007) N= 11157 [118]	Molina et al N=186 [119]	Motzer et al N=63 [120]	Notre étude (N=48)
Poumons	45,2%	70%	81%	37,5%
Ganglions	21,8%	46%	-	29,2%
Foie	20,3%	22%	16%	12,5%
Os	29,5%	27%	51%	27,1%
Autres	17%	32%	-	14,5%
1 site métastatique	61,3%	25%	13%	37,5%
≥ 2 sites métastatiques	38,3%	75%	87%	37,5%

2. prise en charge des tumeurs rénale localement avancées du rein:

Les tumeurs du rein localement avancées incluent l'ensemble des cancers qui ne sont ni intra-capsulaires (pT1, pT2), ni métastatiques (M 1). La chirurgie dans cette situation est en intention curative de traiter, avec obtention de marges chirurgicales saines. 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.

2.1-Le traitement chirurgical

Le traitement de référence du cancer du rein localement avancé est la chirurgie.

Deux situations à distinguer, celle où la chirurgie est réalisée dans un but curatif (T3a, b, c NOMO) et celle où la notion de traitement curatif est aléatoire, voire impossible (T4, N+). Le but est donc de proposer l'exérèse la plus large possible afin de retirer l'ensemble de la masse tumorale. Schématiquement on distingue :

- Les stades pT3NO pour lesquels on réalise une NTE par voie ouverte. la chirurgie conservatrice doit être limitée pour les indications absolues (IRC, rein unique, tumeur bilatérale)

- Les stades pT4 dont les cas sont rares et le suivi court, mais pour lesquels la thérapie ciblée est un atout;

- Pour les tumeurs N+, il est parfois utile, en cas de volumineuse tumeur hypervascularisée ou en cas de thrombose dans la veine cave inférieure, afin de réduire le risque hémorragique veineux lié à la vascularisation collatérale, de pratiquer une emboisements sélective préopératoire de l'artère rénale.

En cas d'extension tumorale à la veine cave inférieure, il convient de retirer le thrombus en totalité quel que soit sa limite supérieure ou son degré d'envahissement pariétal.

En cas de thrombus cave remontant au-delà du diaphragme (jusque dans l'oreillette droite) il convient alors de réaliser une voie thoracique associée afin de contrôler l'extrémité sup du thrombus, voire d'utiliser les techniques de circulation extracorporelle.

En cas d'atteinte ganglionnaire, l'étude randomisée de l'Organisation Européenne de Recherche sur le traitement des cancers (EORTC) sur les curages lymphatiques lors des néphrectomies a permis de démontrer l'absence d'augmentation de la morbidité de la lymphadenectomie étendue au cours de la néphrectomie totale élargie, et la faible incidence de curage positifs (4%) chez les patients non suspects en préopératoire.

L'absence d'amélioration en terme de survie globale apportée par le curage étendu plaide en faveur d'une lymphadenectomie réservée aux patients ayant une suspicion d'envahissement ganglionnaire en préopératoire.

On dénombre 3 patients ayant une atteinte ganglionnaire confirmée histologiquement parmi 5 cas de curage ganglionnaire. Ces résultats rejoignent les données de la littérature pour confirmer l'absence d'intérêt du curage ganglionnaire extensif chez les patients NO.

La surrénalectomie dans le cadre de la néphrectomie élargie se limite à des tumeurs de stade T2 et aux cas d'anomalies de la glande lors de la tomodensitométrie de stadification ou de découverte peropératoire.

Dans notre étude 6 patients a subi d'une surrénalectomie suite à la présence d'une métastase surrénalienne homolatérale.

2.2-Le traitement médical

Le traitement néo-adjuvant ou adjuvant du cancer du rein localement avancé doit être réalisé dans le cadre d'un essai thérapeutique puisqu'il n'est actuellement pas recommandé du fait de l'absence de preuve.

✓ Traitement néo-adjuvant:

Le concept de traitement néo-adjuvant dans le cancer du rein s'adresse d'abord à certaines tumeurs localement avancées, avec pour objectif d'améliorer leur résécabilité, voire la survie des patients. Pour l'instant, seule l'amélioration de la résécabilité a été étudiée. [121]

Un traitement néo-adjuvant peut paraître particulièrement judicieux si :

- La tumeur est difficilement résécable, auquel cas un traitement néo-adjuvant pourrait entraîner une fonte tumorale et la Possibilité d'un traitement chirurgical ultérieur sans morbidité accrue.

- Le patient présente une volumineuse tumeur du rein sur rein unique une chirurgie conservatrice pourrait être proposée en cas de réponse objective au traitement néo adjuvant.

- Dans le cas d'un cancer du rein bilatéral sur maladie héréditaire, une stratégie néo-adjuvante pourrait entraîner une réponse complète sur certaines masses tumorales rénales et autoriser une surveillance rapprochée de ces lésions en alternative à la néphrectomie partielle.

- Enfin, dans le cas d'un cancer du rein à haut risque de récurrence, il aurait l'avantage de préciser la sensibilité à l'agent anti-angiogénique et guider ainsi le choix d'un traitement adjuvant éventuel.

On peut également supposer qu'en détruisant le réseau vasculaire tumoral, un traitement néo adjuvant va potentiellement diminuer les saignements per opératoires et donc faciliter le geste d'exérèse.

Les études sur les stratégies néo adjuvantes dans le cancer du rein se sont ainsi multipliées ces dernières années, que ce soit dans les formes localement avancées ou métastatiques. [121]

Tableau XXIV : Les principales séries de traitement :

série	Nombre de patients	Molécule utilisée	Proportion de patients avec involution tumorale(%)	Involution moyenne de la tumeur primitive(%)
Van des Veldt al, Clin Cancer Res ,2008	17	Sunitinib	76	10
Thomas et al, J Urol, 2009	19	Sunitinib	42	10
Wood et al, J Clinic Oncol, 2009	19	Sunitinib	72	19
Jonash et al, J Clinic Oncol, 2009	50	Bevacizumab+/- Erlotinib	52	12
Cowey et al, Clinic Oncol, 2010	30	Sorafenib	77	9,6
Silberstein et al, BJU int, 2010	12	Sorafenib	100	21

Les résultats sont concordants et apparaissent jusqu'ici relativement décevants, en ce sens que même si 50 à 70% des tumeurs primitives ont un certain degré de réduction tumorale après traitement, la réduction tumorale moyenne n'est que de 10 à 20 %. [121]

Huang et al suggèrent que le sunitinib agit principalement sur les cellules endothéliales plutôt que par ciblage direct des cellules tumorales, ce qui peut expliquer le faible taux de réduction tumorale [122].

Guix et al, quant à eux, démontraient que quelques jours de traitement par ITK suffisaient à induire de façon maximale une inhibition de la prolifération cellulaire et de l'apoptose [125].

Traitement adjuvant

Le traitement adjuvant du cancer du rein a pour but théorique la destruction de micro-métastases, la prévention de survenue de récidives et l'obtention de 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 [121].

Des facteurs pronostiques plus précis que la classification TNM ont donc été développés afin de mieux sélectionner les patients à risque de récurrence : l'UISS (UCLA Integrated Staging System), combinant stade TNM, Grade de Fuhrman et statut ECOG; ainsi que le SSIGN (pour « Stage », « Tumor Size » «Fuhrman Grade » et « Tumor Necrosis »), La validation d'un traitement adjuvant nécessite au moins une étude de phase III, démontrant un gain significatif de survie par rapport à l'attitude standard.

Certaines équipes ont rapporté les résultats de l'utilisation des traitements antiangiogéniques en adjuvant [140]. Plusieurs essais de phase III, actuellement en cours d'inclusion, ont pour but d'étudier l'efficacité et la tolérance des ITK en traitement adjuvant chez les patients non métastatiques à haut risque et sans traitement préalable autre que la néphrectomie. L'ensemble de ces essais de phase 3 est rapporté dans le tableau N°25

Essai	Contexte clinique	protocole	N	Fin d'inclusion
Assure	CRL à risque Intermédiaire et élevé	Sorofenib vs Sunitinib vs Placebo 1 an	1923	2015
EVEREST	CRL à risque Intermédiaire et élevé	Everolimus vs Placebo 1 an	1218	2021
SORCE	CRL à risque Intermédiaire et élevé (SSIGN)	Sorofenib 3ans Vs Sorafénib 1 an puis Placebo 2 ans Vs Placebo 3 ans	1656	2012
S-TRAC	CRL à haut risque (UISS)	Sunitinib vs Placebo 1 an	600	2011
PROJECT	CRL (cellules claires uniquement) à risque intermédiaire et élevé	Pazopanib vs Placebo 1 an	1500	2017

Les résultats des 3 essais sont désormais connus, 2 essais sont négatifs, le premier avec le sorafenib et le sunitinib (ASSURE), le 3ème avec le pazopanib (PROTECT). Seul l'essai S-TRAC (avec le sunitinib) est positif, avec un bénéfice absolu de 14 mois en termes de survie sans maladie (SSM). Néanmoins l'impact en termes de survie globale n'est pas connu [166]. Au total, il n'est pas possible de recommander un tel traitement en situation adjuvante. De nombreux essais sont encore en cours. De plus, si un bénéfice était confirmé, la sélection des patients, au-delà des paramètres cliniques connus resterait une question cruciale

Tableau XXVI : prise en charge du cancer du rein localement avancées –recommandations générales

Recommandations [165]	Grade
En cas de tumeur localement avancée, une exérèse chirurgicale avec des marges négatives est recommandée	A
En cas de tumeur localement avancée, la valeur thérapeutique du curage est incertaine Il peut être recommandé en cas de ganglions pathologiques identifiés sur l'imagerie préopératoire	C
En cas de tumeur avec thrombus cave, une néphrectomie associée à une thrombectomie chirurgicale est recommandée	A
Aucun traitement néo-adjuvant ne doit être proposé en dehors d'essais cliniques	A
Aucun traitement adjuvant après néphrectomie ne doit être proposé en dehors d'essais cliniques	A

3. PEC des tumeurs rénales au stade métastatiques

3.1–Place de la biopsie

En cas de problème de diagnostic, le pathologiste aidera de marqueurs immuno-histochimiques spécifiques dessous-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.

3. 2- La place de la néphrectomie

Le comité de cancérologie de l'AFU recommande une néphrectomie élargie si la tumeur est extirpable suivi d'un traitement médical en cas de métastases multiples.

Sur ce concept, dans notre série 5 patients ont bénéficié d'une néphrectomie totale élargie avant le traitement systémique alors que 4 n'ont pas pu être opérés pour différentes raisons : stade avancé du néoplasme au moment du diagnostic, volume tumoral et l'importance de l'extension lymphatique en particulier au niveau du pédicule rénale

Pour les sujets ayant une maladie métastatique d'emblée, la place de la néphrectomie dans la prise en charge a été étudiée dans plusieurs essais de phase III comparant l'utilisation de l'IFN alpha seul à une stratégie comprenant une néphrectomie + IFN alpha.

Dans le premier essai, les patients ayant été opérés, avaient une survie médiane plus longue en comparaison des malades n'ayant eu qu'une immunothérapie (11.1 mois contre 8.1 mois ($p=0.05$)).

La différence était indépendante du performans status, du site métastatique et de l'existence ou non d'une maladie mesurable [141,142]

Le 2ème essai a montré une amélioration de la survie sans progression (5 mois contre 3 mois, hazard ratio 0,60, IC 95% 0,36–0,97) et de la survie globale chez les patients ayant un bon état général (17 mois contre 7 mois, hazard ratio 0,54, IC 95% 0,31 –0,94).

L'efficacité des thérapies ciblées sur la masse tumorale contraint à reconsidérer l'intérêt de la néphrectomie systématique dans le cadre du cancer du rein métastatique.

Dans cette optique, l'essai CARMENA, va comparer en phase III les résultats du sunitinib seul ou d'une néphrectomie élargie suivie d'un traitement à base de sunitinib chez 576 patients atteints d'un cancer du rein métastatique d'emblée. Les résultats n'ont pas encore été communiqués [143]

La chirurgie systématique de réduction du volume tumoral en situation métastatique n'est désormais plus un standard, la place de la néphrectomie élargie dans la séquence thérapeutique est remise en cause. La néphrectomie pourrait avoir un intérêt au cours de l'évolution de la maladie après administration d'un anti-angiogénique en néo-adjuvant. Les résultats des essais cliniques pourraient modifier le rôle de la néphrectomie à l'ère des thérapies ciblées.

3.3- La chirurgie des métastases [102]

Le cancer du rein est l'un des rares cancers dont la chirurgie des métastases a un intérêt curatif.

La survie globale des patients ayant bénéficié de l'exérèse d'une métastase unique varie de 35 à 60 % à 50 ans.

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. En revanche, la présence d'un grade plus élevé au niveau de la métastase comparé à la tumeur primaire est un critère défavorable. 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.

Dans notre étude 2 patientes ont eu un acte chirurgical au niveau du rachis type laminectomie, un patient a bénéficié d'une orchidectomie (métastase au niveau du cordon spermatique).

Tableau XXVII : Prise en charge du cancer du rein métastatique – Recommandations générales

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-alpha.	A
Chez les patients de pronostic intermédiaire, la néphrectomie précédant un traitement antiangiogénique est recommandée mais une inclusion au protocole CARMENA est préférable.	C
Chez les patients de mauvais pronostic, la néphrectomie avant traitement antiangiogénique 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 pronostic intermédiaire avec une maladie oligo-métastatique, le traitement local des métastases doit être proposé s'il permet d'obtenir une réponse complète	C
<p>Le traitement local d'une ou de plusieurs métastases peut être proposé dans les situations suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> A visée symptomatique Pour prévenir l'apparition de complications locales Pour différer l'instauration ou le changement d'un traitement systémique Pour obtenir une rémission complète et envisager une pause thérapeutique 	B

3.4- La radiothérapie

L'adénocarcinome rénal est très radio-résistant.

Kjaer et al ont rapporté la seule étude randomisée sur l'intérêt de la radiothérapie adjuvante, 72 patients ont été inclus mais l'absence de bénéfice et l'importance de la toxicité ont conduit à l'abandon de ce traitement adjuvant [144].

Le but de la radiothérapie dans le cancer du rein est essentiellement palliatif en cas de métastases cérébrales ou osseuses à visée antalgique ou décompressive [145,146].

Dans notre série, 6 malades ont été irradiés, un patient présentait des métastases cérébrales avec un syndrome d'hypertension intracrânienne et Les autres présentaient des lésions métastatiques osseuses.

3.5-La chimiothérapie

La chimiothérapie classique n'est pas efficace dans le cancer du rein selon Plusieurs essais phase 2 et revus de littérature [147].

La vinblastine, le SFU, les taxanes, les inhibiteurs de topo-isomérase ont été testés mais sont inefficaces, des taux de RO < 1 0%.

Association gemcitabine + doxorubicine carcinome avec composante sarcomatoïde a montré 15% RP, 23% de stabilisation

Cette chimiorésistance est expliquée par l'expression du gène MDR 1 par les cellules tumorales dont la surexpression aboutit à la production de la P-glycoprotéine (protéine membranaire) : pompe entraînant le flux des drogues de chimiothérapie [147].

3. 6- Les antiangiogéniques

La prise en charge des carcinomes rénaux à cellules claires métastatiques a été transformée ces dernières années par l'arrivée de nouvelles thérapeutiques ciblées : les antiangiogéniques.

Les cancers du rein sont des tumeurs hypervasculaires qui surexpriment le VEGF en raison de mutations du gène de Von Hippel Lindau (VHL) dans plus de 70% des cas. Ces tumeurs ne sont pas sensibles à la chimiothérapie et l'immunothérapie ne permet pas d'obtenir plus de 10 -15% de réponse chez des sujets de bon pronostic.

A- les différentes molécules

3-6-I-les inhibiteurs de la tyrosine kinase: TKI

a. Le sunitinib

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

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

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

Karakiewicz et al [150], trouve que le traitement antiangiogénique a rendu possible l'exérèse de la masse tumorale en diminuant sa taille, et en diminuant la taille des adénopathies, ce qui a permis l'abord facile du pédicule rénale ainsi que sa ligature.

Le Sunitinib a été comparé à l'interféron-alpha dans un essai de phase III. Il a inclus 750 patients ayant un cancer du rein métastatique n'ayant jamais été traité par cytokines. L'objectif principal était la survie sans progression.

Après analyse intermédiaire les patients ayant reçu l'IFN alpha pouvaient recevoir le Sunitinib.

Le taux de réponse objectif est significativement supérieur dans le bras Sunitinib que dans le bras IFN alpha (31 contre 6%, $p < 0,001$). La survie sans progression est également plus longue sous Sunitinib que sous IFN alpha (11 contre 5 mois, $p < 0,001$). La différence en terme de survie globale est à la limite de la significativité (26,4 contre 21,8 mois, $p = 0,051$) [151—152].

Dans notre étude La médiane de survie sans progression dans notre population d'étude en intention de traiter était de 13 mois (IC 95% : 5,30-20,64) mois.

Motzer et al dans l'essai de phase II [120] a rapporté une médiane de survie sans progression de 8,7 (IC 95% : 5,5-10,7) et dans l'essai de phase III après actualisation des données de survie [151], la médiane de survie sans progression était de 11 mois pour le bras sunitinib (IC 95% : 11- 13). L'analyse rétrospective réalisée par Molina et al sur 186 patients, la médiane de survie sans progression était de 10,8 mois (IC 95% : 8,3-13,3) [153].

Dans notre population d'étude, 14 sur 25 patients étaient évaluables. Le taux de stabilité lésionnelle était en moyenne de 35,71 %. Le tableau XXVIII résume les taux de réponse des essais de phase II.

Le taux de progression lésionnelle dans notre étude est supérieur aux autres essais de phase II.

Le taux de stabilisation de la maladie était également supérieur à celui des autres essais, alors que le taux de réponse objective était de 0% dans notre série.

Tableau XXVIII : Taux de réponse des essais de phase II

	Motzer et al [120] N= 63	Motzer et al [151] N= 105	Lee etal* [154] N=36	Notre étude N=48
Patients évaluables	63	105	35	14
-Réponse complète (%)	0	0	01	0
- Réponse partielle (%)	25 (40)	36 (34)	11	0
Taux RO % (IC 95%)	25 (28-53)	34 (25-44)	33 (18-49)	0
Stabilité lésionnelle > 03 mois (%)	17 (27)	30 (29)	-	5 (35,71)
Progression lésionnelle	21 (33)	39 (37)	-	09 (64,29)

* Bras sunitinib 50 mg (04semaines on/02 semaines off)

b. Sorafenib:

Le Sorafenib est une inhibitrice orale multikinase.

Il inhibe le VEGFR 1, 2 et 3, le PDGFR I, Fit-3, c-Kit, RET et a une activité anti raf kinase. C'est un médicament commercialisé au Maroc.

Dans une étude de phase III internationale, le Sorafenib a été comparé à un placebo chez les sujets atteints d'un cancer du rein métastatique en échec après traitement par cytokines.

De novembre 2003 à mars 2005, 903 patients ont été randomisés dans cette étude, parmi ces malades 451 ont reçu le Sorafenib à la dose de 400 mg per os matin et soir tous les jours. L'objectif principal de cette étude était la survie globale.

En janvier 2005, l'analyse intermédiaire ayant montré une augmentation significative de la survie sans progression dans le bras Sorafenib 5,5 mois versus 2,8 mois dans le bras placebo (hazard ratio 0,44 ; $p < 0,01$), les malades ont pu bénéficier du cross over à partir de mai 2005.

L'analyse finale publiée en 2009 n'a pas montré de différence significative en intention de traiter, en ce qui concerne la survie globale chez les patients recevant le Sorafenib par rapport à ceux traités par placebo : 17,8 mois versus 15,2 mois (hazard ratio = 0,88, $p = 0,146$). Par contre, après exclusion des patients ayant reçu le cross-over, les résultats montrent une différence significative avec une survie globale médiane qui passe dans le bras placebo de 14,3 mois à 17,8 mois dans le bras Sorafenib (hazard ratio=0,78 ; $p = 0,029$).

Dans notre étude 4 patients ont été mis sous sorafenib (par manque de sunitinib), ils ont progressés au bout de quelque mois d'où leur mise sous thérapie antiangiogénique de 2^{ème} ligne à base de sunitinib.

c. Pazopanib

C'est un inhibiteur de tyrosine kinase qui s'administre par voie orale tous les jours à la dose de 800mg par jour. Non encore commercialisé au Maroc.

Il inhibe les récepteurs du VEGF (VEGFR1, 2 et 3), les récepteurs du PDGF et c- kit. Dans un essai de phase III, le Pazopanib a été comparé à un placebo chez 435 patients ayant un cancer du rein métastatique ou localement avancé, dont 47% environ avaient été traités par cytokines. L'objectif principal de l'essai était la survie sans progression.

Les patients dans le bras placebo pouvaient recevoir le Pazopanib à la progression. De ce fait 48% des patients dans le bras placebo ont reçu du Pazopanib. Le taux de réponse objectif est significativement supérieur dans le bras Pazopanib par rapport au bras placebo (30% contre 3%, $p < 0,001$).

La survie sans progression est plus longue dans le bras Pazopanib que dans le bras placebo (9,2 contre 4,2 mois, $p < 0,001$) [155]

Le pazapanib a été prescrit en 2^{ème} ligne chez un seul patient suivi dans notre formation pour carcinome à cellule claire avec métastase pulmonaire au moment de diagnostic sous sunitinib.

d. Axitinib:

C'est un inhibiteur de tyrosine kinase de deuxième génération.

Il inhibe de façon plus sélective le VEGFR 1, 2, 3 que les autres TKI, il n'a pas d'action sur les autres voies de signalisation, ce qui lui confère une toxicité moindre.

L'Axitinib a été comparé au Sorafenib dans une étude de phase III internationale chez les patients atteints d'un cancer du rein métastatique échappant après une première ligne de traitement par Sunitinib ou bevacizumab plus IFN alpha ou Temsirolimus ou cytokines [156].

723 patients ont été inclus dans l'étude, 323 patients ont été randomisés dans le bras Axitinib. L'objectif primaire de cette étude était la survie sans progression.

La médiane de survie sans progression est augmentée de façon significative dans le bras Axitinib de 2 mois : 6,7 mois versus 4,7 mois dans le bras Sorafenib (hazard ratio 0,665 p<0,0001). En analyse de sous groupe, il a été observé chez les patients n'ayant reçu que des cytokines que la Survie sans Progression était de 12,1 mois dans le bras Axitinib versus 6,1 mois dans le bras Sorafenib (hazard ratio 0,464 p<0,0001).

Par contre après l'utilisation du Sunitinib la survie sans progression médiane est de 4,8 mois dans le bras Axitinib Versus 3,4 mois dans le bras Sorafenib (hazard Ratio 0,741 ; p <0,01 07).

3-6-2-Les anticorps monoclonaux humanisés: bevacizumab:

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

Il s'administre par voie intraveineuse tous les 15 jours à la dose de 10 mg/kg, en association à l'IFN alpha en sous-cutanée (9 millions d'unités 3 fois/semaine). Dans 2 études de phase III, le bevacizumab associé à l'IFN alpha a été comparé à l'IFN alpha seul chez des patients ayant des cancers du rein à cellules claires métastatiques, qui n'avaient jamais été traités [157 —158]– L'objectif principal dans les 2 essais était la survie globale. Les taux de réponse objective sont de 31 % et de 25,5% dans les bras bevacizumab +IFN alpha contre 13% et 13,1 % dans les bras IFN alpha seul.

Dans la 1^{ère} étude, la survie sans progression est de 10,2 mois dans le bras bevacizumab-IFN alpha contre 5,4 mois dans le bras IFN alpha seul ($p=0,001$).

La survie globale médiane est de 23,3 mois dans le bras combinaison contre 21,3 mois dans le bras IFN alpha seul. ($p=0,336$).

Dans cette étude, les patients n'ayant pas progressé sous placebo ont pu recevoir le bevacizumab après l'analyse Intermédiaire.

Les résultats de la 2^{ème} étude sont comparables avec une différence significative en terme de survie sans progression (8,5 contre 5,2 mois, $p<0,001$) et non en terme de survie globale (18,3 vs 17,4 mois, $p=0,069$).

3-6-3-LES ANTI m-TOR:

a. Temsirolimus:

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

La voie de signalisation m-TOR est une voie clé intracellulaire qui régule la prolifération, la croissance, la survie cellulaire et l'angiogénèse. Elle joue un rôle important dans les cancers du rein.

Dans un essai de phase III, chez des malades atteints d'un cancer du rein métastatique de mauvais pronostic selon la classification du MSKCC(Motzer), le Temsirolimus a été comparé à l'IFN alpha seul et à la combinaison Temsirolimus-IFN alpha [159]- L'objectif principal était la survie globale.

Les taux de réponse observées, sont de 4,8% dans le bras IFN alpha versus 8,6% dans le bras Temsirolimus et 8,1 % dans le bras IFN alpha plus Temsirolimus (p non significatif). La médiane de survie sans progression est de 1,9 mois dans le bras IFN alpha, 3,8 mois dans le bras Temsirolimus et 3,7 mois dans le bras IFN alpha plus Temsirolimus.

La survie globale médiane est de 7,3 mois dans le bras IFN alpha, de 10,9 mois dans le bras Temsirolimus et de 8,1 mois dans le bras IFN alpha plus Temsirolimus (Hazard Ratio 0,73; $p=0,008$).

b. L'Everolimus:

Il inhibe aussi la protéine m-TOR. L'Everolimus est un traitement oral qui se prend une fois par jour à la dose de 10mg.

Il a été comparé à un placebo dans une étude de phase III internationale, chez les patients atteints d'un cancer du rein métastatique ayant progressé après Sunitinib et/ou Sorafenib.

272 malades ont reçu l'everolimus contre 138 dans le bras placebo. L'objectif principal de cette étude était la survie sans progression.

La seconde analyse intermédiaire ayant montré une différence significative en terme de survie sans progression de 1,8 mois dans le bras placebo versus 4 mois dans le bras Everolimus (hazard ratio 0,30 ; p=0.000).

Les premiers résultats de la survie médiane globale ne montraient pas de différence significative entre les deux groupes de patients (hazard ratio 0,83, p=0,23) [160].

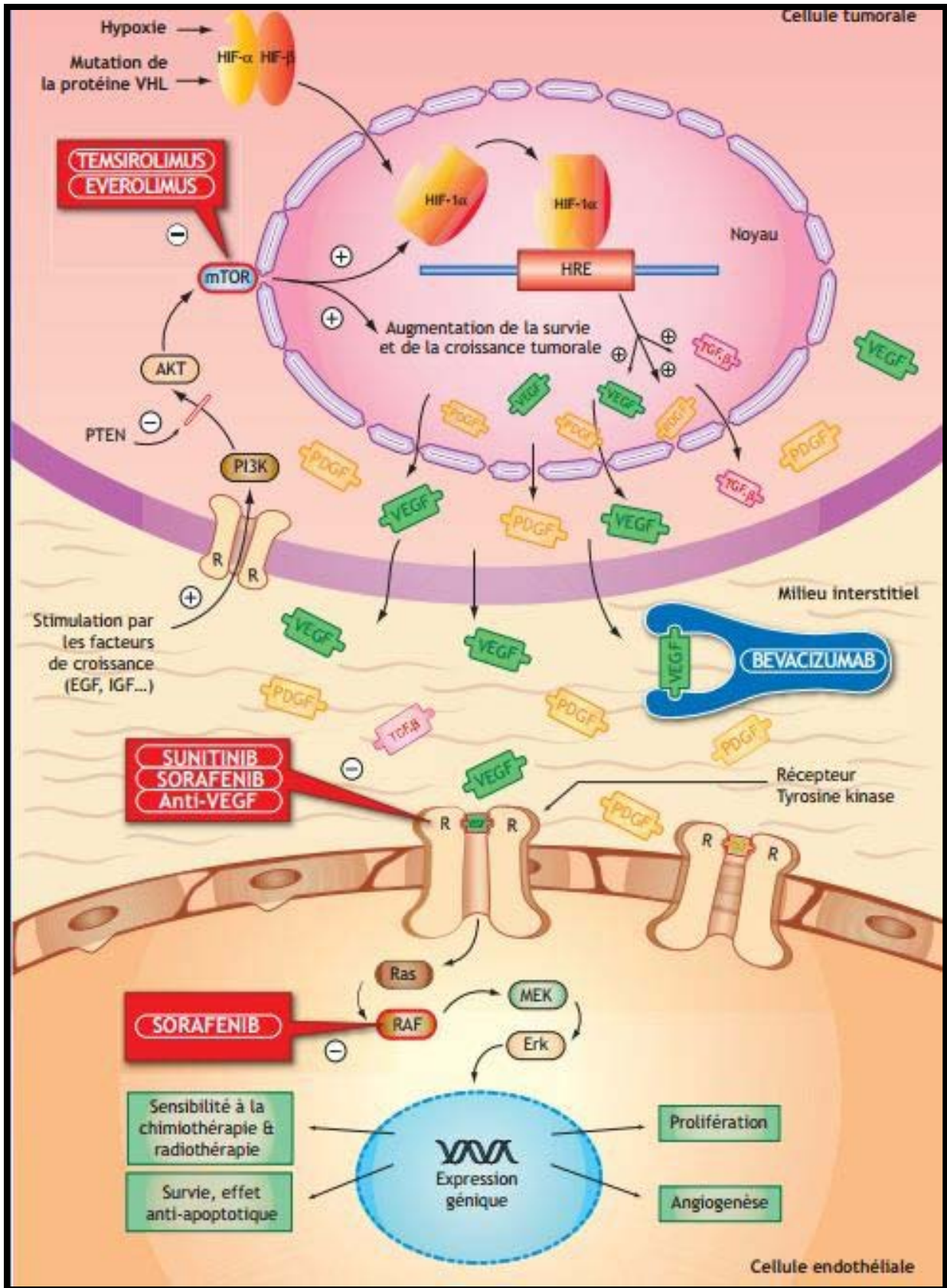


Figure 31: sites d'actions des molécules de la thérapie ciblée

B- Les complications des antiangiogéniques

1. La toxicité cardio-vasculaire et HTA

S'il existe une HTA préexistante et mal contrôlée, le Bévacizumab est contre indiqué. Un traitement de l'HTA doit être envisagé en cas d'augmentation de la pression systolique de plus de 2 points. Si la TA n'est pas contrôlée, il faut envisager un arrêt temporaire du traitement.

Sur le plan cardiaque le Sunitinib doit être arrêté si la fraction d'éjection ventriculaire gauche est inférieure à 40% ou si elle diminue de plus de 20% par rapport à la valeur de base, s'il existe des signes d'insuffisance cardiaque gauche ou s'il apparaît une micro-angiopathie thrombotique [161].

Dans notre série la HTA a été retrouvée chez 8,7%.

2. La toxicité neurologique:

Il existe de rares cas d'encéphalopathie postérieure réversible (céphalées, altération des fonctions mentales, troubles visuels), liée à une rupture de la barrière hémato-encéphalique et à un œdème vasogénique de la substance blanche.

La responsabilité de l'HTA est mise en cause. Les symptômes disparaissent à l'arrêt du traitement.

3. La toxicité rénale :

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

Le Sunitinib peut donner des micro-angiopathies nécessitant l'arrêt du traitement. L'aggravation de la fonction rénale est probablement d'origine multifactorielle (toxicité liée aux injections des scanners, rein unique, âge, déshydratation...)

Avec le Sorafénib, on a la possibilité de poursuivre le traitement en diminuant la dose, alors qu'il s'agit de contre-indication formelle pour le Bévacizumab ou les inhibiteurs de mTOR.

4. Retentissement sur l'état général:

L'asthénie est la principale cause de réduction de la dose par le patient ou son médecin. L'asthénie (liée à une dysgueusie ou à une mucite) et l'amaigrissement (lié à l'asthénie, l'anorexie, la dysgueusie, la mucite ou les diarrhées) peuvent justifier un arrêt temporaire ou une réduction des doses jusqu'à récupération ou stabilisation.

L'Asthénie représente 30,43 % des complications notées dans notre étude avec un recours à la réduction de la dose chez un patient.

5. La toxicité gastro-intestinale

Les diarrhées (d'une fréquence de l'ordre de 38% avec le Sunitinib et le Sorafenib) [162] sont invalidantes car répétées et impérieuses (4 à 8 selles par jour). Il faut se méfier du risque de déshydratation qui survient surtout après la troisième semaine et à n'importe quel moment du traitement.

Les diarrhées diminuent avec la diminution du traitement, mais ne réapparaissent pas toujours à sa reprise.

En cas de survenue de diarrhées de grade 3, on peut proposer une interruption du traitement pendant 7 jours pour permettre la résolution des symptômes, suivie d'une réintroduction avec réduction de la dose pendant 28 jours, puis une reprise à dose pleine par la suite en l'absence de perte de poids.

17,40% de nos patients ont présentés des diarrhées, c'est un pourcentage qui reste faible par rapport aux données de la littérature

6-Le syndrome main-pied.

Il est extrêmement fréquent, avec 3 grades :

Grade 1 : engourdissement, dysesthésie, paresthésie, fourmillement et érythème, avec un inconfort n'empêchant pas les activités normales. La prise en charge repose sur des mesures de prévention.

Grade 2 : érythème douloureux et œdème, avec inconfort limitant les activités normales. La prise en charge repose sur des mesures de prévention et de conseils dermatologiques.

Grade 3 : desquamation humide, ulcération, phlyctène, douleurs importantes, avec un inconfort sévère qui empêche toutes activités normales.

Les rashes cutanés nécessitent une diminution de dose, plus rarement un arrêt temporaire du traitement.

Cette toxicité a été retrouvée chez 17,4% avec de faible grade, une prescription d'émollients a été faite en consultation avec une bonne évolution.

7- la toxicité muqueuse:

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

Cette toxicité est dose dépendante et est responsable d'une anorexie parfois très invalidante. Les autres muqueuses peuvent être également atteintes.

Dans notre série les mucites représentent 13% des complications.

8. Toxicité hématologique:

Il peut s'agir d'une thrombopénie, d'une neutropénie et/ou d'une lymphopénie. Ces anomalies hématologiques disparaissent rapidement durant la période de pause du traitement. Une numération-formule sanguine doit être réalisée avant chaque début de cycle.

Une lymphopénie et une anémie sévère (grade III ou IV) ne requièrent en principe pas de diminution de dose ou d'arrêt du traitement. Les antiagrégants plaquettaires, les anticoagulants et les anti-inflammatoires non stéroïdiens majorent le risque hémorragique lorsque survient une thrombopénie.

9. La toxicité endocrinienne

Des anomalies hormonales sont présentes chez 85 % des patients augmentation de la TSH, diminution de la T3 et de la T4.

Ces anomalies biologiques peuvent apparaître très précocement. L'incidence de l'hypothyroïdie semble augmenter de façon proportionnelle à la durée du traitement par sunitinib [163,164].

La thyroïdostimuline (TSH) doit être dosée avant le début du traitement puis tous les trois mois. La majorité des patients présentant une anomalie du bilan hormonal présenteront des symptômes d'hypothyroïdie asthénie, anorexie, myxoédème, intolérance au froid.

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

Dans notre série, un patient avait présenté une hypothyroïdie sous sunitinib, sont bien équilibrés sous traitement substitutif, et tolère bien la dose réduite de sunitinib qui a été jugé efficace selon les essais.

3.7- Immunothérapie

Avant l'introduction des thérapeutiques ciblées, le traitement du cancer du rein métastatique reposait sur l'immunothérapie, notamment l'interféron alpha (IFN alpha) et l'interleukine 2 (IL2).

Cependant les taux de réponse avec ces traitements étaient assez faibles, moins de 10% en monothérapie. L'association IL2 et IFN alpha améliorait le taux de réponse (13,6%) ainsi que la survie sans événement.

Seulement, la médiane de survie globale était semblable (17 mois pour la combinaison, 12 mois pour l'IL 2 seule et 13 mois pour l'IFN alpha) et la toxicité plus importante [148].

Une nouvelle génération d'immunothérapie basée sur l'inhibition des freins immunitaires, assurée par les checkpoints immunologiques (Immune regulatory checkpoint), a émergé ces dernières années. En 2015, le nivolumab, premier inhibiteur de checkpoint immunitaire (anticorps monoclonal anti PD-1), a montré son efficacité dans les cancers du rein métastatique après échec d'un (ou deux) anti-angiogénique(s), avec un bénéfice en survie par rapport à l'everolimus, un profil de tolérance favorable et une amélioration de la qualité de vie [165].

En parallèle, le cabozantinib, inhibiteur des tyrosines kinases possédant une activité anti-MET, anti VEGFR2, et anti-AXL, a également montré un bénéfice en survie sans progression et en survie globale par rapport à l'everolimus. Les deux molécules sont désormais approuvées par la Food and Drug Administration (FDA)

Récemment, une étude de phase III [168] a montré la supériorité d'une association d'immunothérapie par Nivolumab et Ipilimumab par rapport au sunitinib chez les patients présentant un cancer du rein métastatique de haut risque. De ce fait les recommandations du traitement de 1^{ère} ligne ont changé actuellement impliquant cette association d'immunothérapie comme une option en 1^{ère} ligne chez certains patients

de haut risque [169].

Dans notre étude aucun cas traité par l'immunothérapie n'a été rapporté.

3.8- Biphosphonates [149].

Utilisés dans le traitement des métastases osseuses des tumeurs solides et l'hypercalcémie maligne $>3,5$ mmol/L ou $>$ mmol/L avec signes cliniques.

Nécessite un bilan préthérapeutique comportant Créatininémie + clairance rénale, calcémie, dosage de la 25-hydroxy vitamine D3 (25(OH) D3) et des soins dentaires.

En cas de cancer du rein avec métastase osseuse, il est recommandé d'administrer le zoledronate mensuel pendant 2 ans avec une dose de 4 mg dans 100 ml de NaCl a 0,9% ou de glucose 5% pendant au moins 15 minutes.

Une adaptation posologique est nécessaire en cas d'insuffisance rénale :

Molécules utilisées	Dose adaptée à la clairance de la créatinine				
	> 60	50-60	40-49	30-39	<30
Zoledronate ZOMETA	4 mg	3,5 mg	3,3 mg	3,0 mg	Non recommandé

Dans notre série 3 patients ont pu bénéficier de ce traitement avec une bonne tolérance sans effets indésirables notamment l'ostéonécrose des maxillaires.

C-les recommandations [165,170]

Tableau XXIX: Synthèse des recommandations des traitements systémiques dans le CRM (ESMO)

Sous type histologique et ligne thérapeutique	Classification pronostique	Standard	Option
Carcinome à cellules claires Première ligne	Bon ou intermédiaire	Sunitinib Bevacizumab IFN +	IL2 haute dose Sorafenib
	Mauvais	Pazopanib Temsirrolimus	Bevacizumab + faible dose INF Sunitinib Sorafenib Pazopanib
Carcinome à cellules claires Deuxième ligne	Post cytokines	Axitinib Sorafenib Pazopanib	Sunitinib
	Post-TKI anti-VEGFRs	Nivolumab* Cabozantinib**	Axitinib Everolimus Sorafenib
Carcinome à cellules claires Troisième ligne	Post-deux TKI anti VEGFRs	Nivolumab	Everolimus
	Post-TKI anti-VEGFR et mTOR	Cabozantinib Sorafenib Nivolumab Cabozantinib	Autre TKI anti-VEGFR Rechallenge (TKI qui a été prescrit au début)
	Post-TKI VEGFR Nivolumab	Cabozantinib	Axitinib Everolimus
	Post-TKI anti-VEGFR/ Cabozantinib	Nivolumab	Everolimus Axitinib
Carcinomes non à cellules claires		Sunitinib	Temsirrolimus Sorafenib Pazopanib Everolimus

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

Recommandations [165]	Grade
Les anti-angiogéniques sont le traitement de référence recommandé en première ligne dans le carcinome à cellules claires métastatique	A
Ce qui a changé par rapport à 2013 : en 2 ^e et 3 ^e ligne, le nivolumab et le cabozantinib sont maintenant les molécules recommandées	A

IX- Le Suivi

Il n'ya 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 systémique 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 ou de Choi



Conclusion

Le cancer du rein est un cancer plutôt rare, il représente 2 à 3 % des cancers de l'adulte. Mais son incidence est en constante augmentation du fait de la diffusion des techniques d'imagerie.

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

L'utilisation répandue de l'imagerie, notamment l'échographie et la tomodensitométrie de l'abdomen, a multiplié la découverte de petites tumeurs rénales asymptomatiques permettant une prise en charge à un stade précoce. C'est là que le rôle du médecin généraliste se positionne pour contribuer à la découverte de tumeurs infracliniques.

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 de la néphrectomie élargie dans la séquence thérapeutique.

Les thérapies ciblées qui connaissent actuellement un large succès dans le traitement du CCR avancé et/ou métastatique ont d'abord suscité de réels espoirs pour les patients. Néanmoins, si elles permettent de prolonger la durée de vie des patients, ces traitements n'offrent que dans quelques rares cas une rémission complète de la maladie mais les nouvelles immunothérapies ciblant les inhibiteurs de checkpoints offrent l'espoir d'un contrôle durable de la maladie.

La recherche doit encore progresser pour permettre une meilleure compréhension des mécanismes complexes mis en jeu dans le développement des tumeurs et dans leur survie. La caractérisation précise de la tumeur et de son environnement devrait permettre d'affiner la stratégie thérapeutique dans les années à venir, en améliorant la sélection des patients pour un traitement.

Le développement de nouvelles thérapies ciblées, l'élaboration de nouveaux schémas d'administration ou encore l'usage des thérapies ciblées combinées sont autant de perspectives de progrès pour les années à venir.

A decorative frame made of black and white line art scrollwork, resembling a scroll or banner, surrounding the word 'Résumé'.

Résumé

Résumé

Le cancer du rein, représente 2% à 3% des tumeurs malignes de l'adulte, c'est le 3ème cancer urologique après celui de la prostate et de la vessie. Dans 70% des cas, il s'agit d'une tumeur à cellule claires.

L'avènement des techniques d'imageries modernes, notamment la TDM et l'IRM, a facilité le diagnostic topographique et l'appréciation de l'extension de la tumeur.

Le traitement du cancer rénal a été révolutionné par le développement de la laparoscopie, la chirurgie conservatrice, les techniques mini-invasives (radiofréquence et la cryothérapie) et de la récente mise sur le marché de traitement antiangiogénique.

Nous disposons aujourd'hui de plusieurs années de recul pour évaluer l'impact de ces traitements sur la maladie.

A partir d'une étude rétrospective analytique d'une série de 48 malades suivis pour tumeurs du rein au service d'oncologie médicale et service d'urologie au CHU Med 6 Marrakech entre 2012 et Décembre 2016, nous allons décrire les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, paracliniques, ainsi que les résultats thérapeutiques et l'évolution des patients atteints de cette maladie.

Notre étude a permis de confirmer que le cancer du rein essentiellement le cancer rénal métastatique dont le pronostic a été longtemps très sombre, est aujourd'hui un cancer au pronostic moins sombre avec une survie globale plus prolongée marquée par une amélioration de la qualité de vie même si les effets secondaires restent nombreux.

ABSTRACT

Kidney cancer accounts for 2 to 3 % of adult malignancies. It is the third most common urological malignancy after prostate and bladder cancer. Renal cell carcinoma is the most common type of kidney cancer in adults. It is often found in approximately 70% of cases.

The advent of modern imaging techniques such as Computed tomography (CT) and magnetic resonance imaging (MRI) has facilitated topographic diagnosis and staging of the tumor.

The treatment of renal cancer has been revolutionized by the development of laparoscopic conservative surgery, minimally invasive techniques (radiofrequency and cryotherapy) and anti-angiogenic therapy recently introduced into the market,

We now have ample time to assess the impact of these treatments on the disease.

Our study will describe the epidemiological, clinical, paraclinical, therapeutic results and evolution of patients with this disease by using an analytical retrospective study of a series of 41 patients undergoing follow up for kidney tumors at the Medical Oncology in the University Hospital Med 6 of Marrakech between 2012 and December 2016

Our study confirms that renal cancer, primarily metastatic renal cancer which has had a very poor prognosis for years, is now a cancer with a much better prognosis and a longer overall survival rate marked by an improvement in the quality of life although side effects remain.

ملخص:

. يمثل سرطان الكلي نسبة 2 إلى 3 % من الأورام الخبيثة التي يصاب بها الإنسان، وهو ثالث أورام المسالك البولية بعد سرطان البروستاتة والمثانة، 70% من الحالات عبارة عن أورام ذات خلايا واضحة.

مكن ظهور تقنيات التصوير الحديثة مثل التصوير المقطعي، والتصوير بالرنين المغناطيسي، من تسهيل التشخيص الطبوغرافي وتقييم مدى انتشار الورم .

عرف علاج سرطان الكلي ثورة كبيرة من خلال تطوير تقنيات الجراحة بالمنظار، والجراحة الجزيئية، وكذا تقنيات بأقل تدخل جراحي (خصوصا الترددات الإشعاعية والعلاج بالتبريد)، وحديثا الأدوية التي تستهدف كبح عملية تجديد الأوعية الدموية، تتوفر حديثا على العديد من التقنيات لتقييم تأثير هذه العلاجات على تطور المرض.

من خلال دراسة تحليلية رجعية لسلسلة من السنوات تتضمن 48 مريضا تابعوا علاجهم بمصلحة الأنكولوجيا الطبية بالمركز الاستشفائي محمد السادس في الفترة ما بين 2012 و2016، سنحاول رصد الخصائص الوبائية، السريرية، العلاجية، وكذا تقييم تطور المرض عند المصابين بهذا الداء، أكدت دراستنا أن سرطان الكلي خاصة المنتشر منه، الذي كان تكهنه يعتبر غامضا جدا لمدة طويلة، أصبح الآن بمقدور المصاب به البقاء على قيد الحياة لمدة أطول، مع تحسن في جودة الحياة، بالرغم من تعدد الأعراض الجانبية.

A decorative frame made of black ink scrollwork, resembling a scroll or a banner, surrounding the word 'Annexes'. The frame has ornate, symmetrical flourishes at the top and bottom, and vertical scrolls on the left and right sides.

Annexes

ANNEXE 1

Fiche d'exploitation

I - Données sociodémographiques:

- IP:
- N° dossier:
- -Nom et Prénom
- -Sexe : Masculin ' Féminin D

-Age :

-niveau socio-économique:

II-Antécédents:

1-personnels

- *médicaux: - diabète: oui non
- HTA: oui non
- IR chronique: oui non
- notion d'hernodialyse
- notion de greffe rénale
- prise médicamenteuse (AINS, Anticancéreux, Antalgiques)
- notion d'infection urinaire chronique ou répétition : oui non
- antécédents de tumeur rénale: oui non
- son stade initial
- *chirurgicaux: oui non
- *toxiques: tabac actif passif Absent sevré
- alcool: oui non
- irradiation antérieure: oui non
- Aditifs alimentaires: oui non
- 2- familiaux: - cas similaires dans la famille : oui non
- pathologie familiale connue: oui non
- **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

III- Délai de consultation

IV- Données cliniques

1- Examen de l'état général

- Etat général : Bon assez bon Mauvais
- OMS : Bon assez bon Mauvais
- 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): normale hypertrophiée

Base vésicale : souple infiltrée

3 -Examen des aires ganglionnaire : normal anormal

4- Reste de l'examen : normal anormal

IV - Examens para-cliniques diagnostic

1 - Echographie Rénale et abdominale:

- Réalisée : oui non

- Tumeur: oui non

*** Taille**

- nature : solide kystique

- Siège de la tumeur : Unilatérale Bilatérale

- Urétéro-hydronephrose: Unilatérale Bilatérale Absente

- Envahissement loco régional: oui non

- Métastases : oui non

- Pathologies associées : Calcul Adénome

***Echodoppler:**

- Réalisé : oui non

- extension veineuse : oui non

- Réalisée : oui non

- tumeur rénale: oui non

***Taille**

- l'extension de la tumeur

Atteinte veineuse : oui non

Extension au niveau de la graisse péri rénale : oui non

Atteinte de la surrénale: oui non

Métastases hépatiques : oui non

Extension aux organes de voisinage: oui non

Ganglions locorégionaux: ouinon

- **Rein controlatéral**

Normal : oui non

Fonctionnel : oui non

- Urétéro hydronéphrose: Unilatérale Bilatérale Absente

- **Stade TNM**

3-IRM

- Réalisée : oui non

Si oui : tumeur : oui non

Extension cave : oui non

Thrombus : cuprique : 1 néoplasique:

Extension aux organes de voisinage: oui non

Adénopathies : oui non

V Bilan d'extension

I-Tomodensitométrie thoracique

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

2 -Tomodensitométrie cérébrale :

- réalisée : oui non
- Métastases cérébrales: oui non

1- scintigraphie osseuse:

- Réalisée : oui non
- Métastases osseuses : oui non

VI - Examen anatomopathologique

- Biopsie : oui non
- Pièce opératoire : oui non
- type histologique : CCC Tubulopapillaire chromophile

carcinome des tubes collecteurs de Bellini

- Taille histologique (pT)
- Grade de furhman : oui non
- Envahissement veineux: oui non
- Atteinte capsulaire : oui non

-%Composante sarcomatoïde

- Necrose : oui non
- Ganglions atteints histologiquement
- Stade de la Tumeur PTNM:

VII- Bilan Biologique /pré-thérapeutique/de retentissement:

- Hémogramme: Anémie : oui non
Thrombopénie : oui non
Neutropénie : oui non
- Créatininémie : oui non
- urée: oui non
- Insuffisance rénale : oui non
- Calcémie : normale élevée
- Taux de LDH : normal élevé
- bilan hépatique: correct non
- vitesse de sédimentation: normale élevée

VIII- Pronostic:

- bon
- intermédiaire
- mauvais

IX - Traitement

- ✓ chirurgie : oui non
- Avant traitement systémique Après traitement systémique
 - Néphrectomie partielle : oui non
 - Néphrectomie totale : oui non
 - Chirurgie de métastases: oui non
- ✓ traitement ablatif: oui non
- Cryoablation : 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 ère ligne : Médicament:

Toxicité :

- En 2^{ème} ligne : Médicament

Toxicité :

- En 3^{ème} ligne : Médicament

Toxicité

- ✓ Biphosphonates : oui non

✓ Radiothérapie:

- Radiothérapie antalgique: oui non
- Radiothérapie décompressive: oui non

X- Evolution

- Rémission

- Réponse partielle
- Stabilité
- Progression
- Rechute
- Recidive

Annexe 2

Critères d'évaluation radiologique

RECIST1.1

Critères de réponse:

	Lésions cibles	Lésions non cibles
Réponse complète	Disparition et ADP < 10mm	Disparition
Réponse partielle	Régression > 30% de la somme des grands diamètres des lésions cibles	Pas de progression
Stabilité lésionnelle	ni réponse, ni progression	Pas de Progression
Progression de la maladie	Augmentation > 20% et > 5mm de la somme des grands diamètres des lésions cibles	Progression indiscutable de la taille des lésions <i>ou</i> Nouvelle lésion

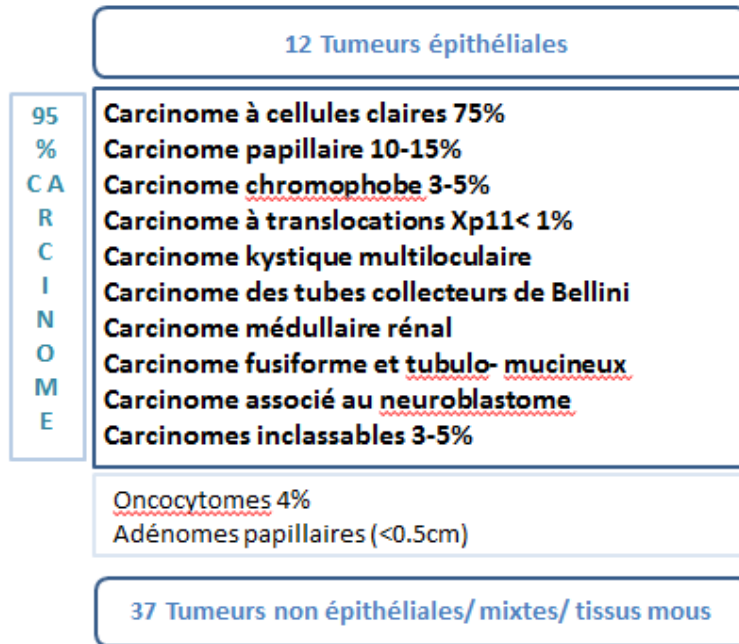
Réponse globale:

Lésions cibles	Lésions non cibles	Nouvelle lésion	Réponse globale
RC	RC	Non	RC
RC	Non RC/non PD	Non	RP
RC	Non évalué	Non	RP
RP	Non PD ou pas tous évalués	Non	RP
SD	Non PD ou pas tous évalués	non	SD
Pas tous évalués	Non PD	Non	Non évaluable
PD	Indifférent	Oui ou non	PD
Indifférent	PD	Oui ou non	PD
Indifférent	Indifférent	Oui	PD

RC ; réponse complète, RP : réponse partielle, SD : stabilité de la maladie, PD : progression de la maladie

ANNEXE 3

Classification OMS 2004 des tumeurs des reins



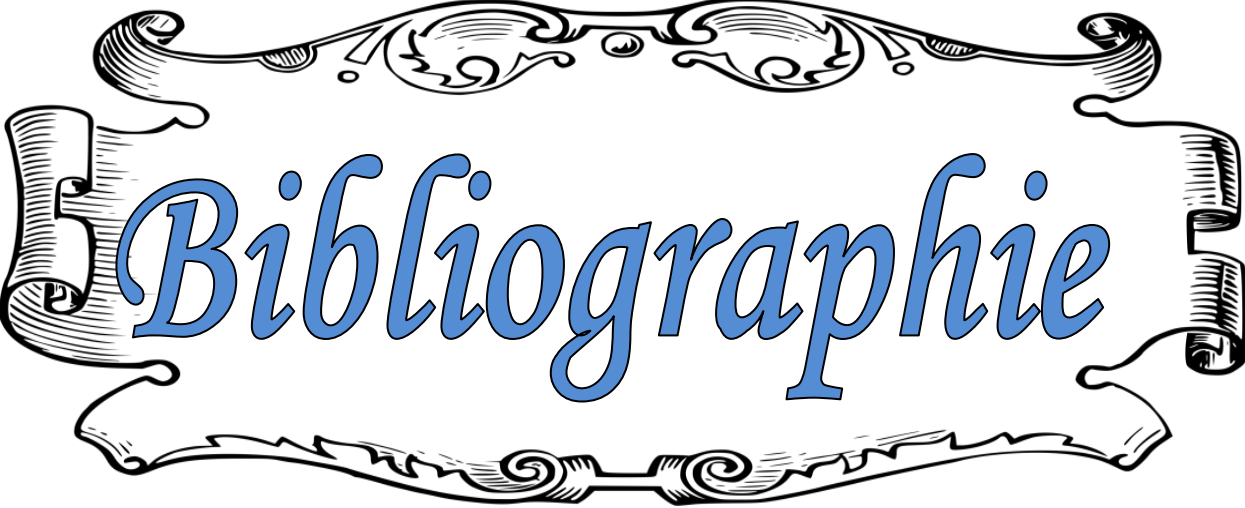
Classification OMS 2004 des tumeurs des reins

<p>Tumeurs à cellules rénales >90% adulte</p> <p>Tumeurs métanéphriques Adénome métanéphrique Adénofibrome, métanéphrique Tumeur stromale métanéphrique</p> <p>Tumeurs mésenchymateuses Prédominant chez l'enfant Sarcome à cellules claires Tumeur rhabdoïde Néphrome mésoblastique congénital Tumeur rénal ossifiante de l'enfant</p> <p>Prédominant chez l'adulte Leiomyosarcome (veine rénale inclus) Angiosarcome Rhabdomyosarcome Histiocytofibrome malin Hémiangiopéricytome Ostéosarcome Angiomyolipome Angiomyolipome épithélioïde Leiomyome Hémiangiome Lymphangiome Tumeurs cellulaires juxtaglomérulaire Tumeurs cellulaires interstitielles rénomédullaires Schwannome Tumeur fibreuse solitaire</p>	<p>Tumeurs néphroblastiques Restes néphrogéniques Néphroblastome Néphroblastome kystique partiellement différencié</p> <p>Tumeurs mixtes mésenchymateuse et épithéliale Néphrome kystique Tumeur mixte épithéliale et stromale Sarcome synovial</p> <p>Tumeurs neurales/ neuroendocrines Carcinoïde Carcinome neuroendocrine Tumeur neuroectodermique primitive Neuroblastome Phéochromocytome</p> <p>Tumeurs hématopoïétiques et lymphoïdes Lymphome Leucémie Plasmocytome</p> <p>Tumeurs germinales Tératome Choriocarcinome</p> <p>Tumeurs métastatiques</p> <p>A part : Tumeurs du tractus urinaire</p>
--	---

Annexe 4

Evaluation du statut de performance

Critère d'évaluation	Index Karnofsky(%)	Echelle de l'OMS
Capacité d'activité Intense sans extérieure difficulté Professionnelle Sans restriction	100	0 Activité
Ou Physique Normale + gène modérée	90	
	Réduite 80	1 Réduction des efforts physique intenses
Normale, sans aide		
Mais efforts impossibles	70	2 Pas d'activité extérieure mais ambulatoire (>50% des heures de veilles)
Capacité d'activité Restreinte aux Domestique besoins personnels	60	3 Besoins personnels (aliments >50% des heures de veille)
	Minime+Aide 50 Occasionnelle	
Incapacité pour Aide permanente 40 Des besoins Alitement fréquent 30 Grabataire 20 Moribond 10		4 Incapacité totale alitement fréquent ou constant Elémentaires

A decorative frame made of black ink scrollwork, resembling a scroll or a banner, with intricate flourishes and a central opening. The word "Bibliographie" is written in a blue, cursive font across the center of this frame.

Bibliographie

1. **A. Qarro, A. Ammani, K.Bazine, M.Asseban, M.Najoui, Sjamaledine, A.Beddouch, M. Lezrek, M. Alami :**
Chirurgie conservatrice dans le cancer du rein Département d'urologie, Hôpital Militaire Moulay Ismail, Meknès, Maroc,
African journal Of Urology (2013)19, 205–210.
2. **Alma Demirovic, ET AL**
Correlation of vascular endothelial growth factor and hypoxia-inducible factor- 1 a expression with pathological renal artery changes in patients with renal cell carcinoma Scandinavian
Journal of Urology, 2014; 48: 34– 40.
3. **M.Peycelon, R.Renard–Penna, M. Rouprêt ,**
Tumeurs du rein, 2011
Elsevier Masson SAS, 5–0620 (EMC).
4. **Ferlay J et al.**
International Agency for research on cancer (IARC).GLOBOCAN 2002: cancer incidence, mortality and Prevalence Worldwide.
Lyon , France:IARCPress;2004
5. **Khalid LMEZGUIDI.**
Référentiels sur le cancer du Rein. Université Mohammed v – Souissi faculté de médecine et de pharmacie –rabat– année: 2013.
6. **Méjean A. Lebret T.**
Prise en charge du cancer rénal métastatique.
Progrès en urologie (2008), Suppl. 7, S289–S308
7. **INSTITUT national du cancer** (2009): plan cancer 2009–2018 [en ligne]
<http://www.plan-cancer.gouv.fr>
8. **N. Baize, P. Bigot**
L'immunothérapie dans le cancer du rein
un développement clinique en plein essor 2017
9. **M.Benjelloun, A.Nouri,et al.**
Le cancer du rein chez l'adulte .Etude retrospective à propos de 155 cas
African journal of Urology , vol 15 N.O 4 , 2009
10. **Valentin ARNOUX ,**
Création et exploitation d'une base de données sur les tumeurs du rein.
2012 ,UNIVERSITE JOSEPH FOURIER FACULTE DE MEDECINE DE GRENOBLE.

11. ANDREAS THROSTENSON , et al

Tumor characteristics and surgical treatment of renal cell carcinoma in Sweden 2005–2010: a population –based study from the National swidech kidney cancer register

12. Jean–François POISSON, Arnaud MEJEAN, Vincent HUPERTAN, Yves CHRETIEN, Bertrand DUFOUR, Nicolas THIOUNN ,

Tumeurs du rein : étude monocentrique de 810 patients : évolution sur 15 ans, Service d'urologie, Hôpital Necker, Paris, France

13. Lang. H, Lindner. V, Roy. C, .facqmi n. D.

Cancer du rein

Encycl Med Chir, Nephro–Urol 2002;18–096–A–10:16.

14. McLaughlin JK,et al

International renal—cell cancer study.

I. Tobacco use. Int J Cancer 1995 ; 60:194– 198.

15. Chlu BC, Lynch CF, Cerhan JR, Cantor KP :

Cigarette smoking and risk of bladder, pancreas, kidney, and colorectal cancers in Iowa. Ann Epidemiol.2001 ; 11(1) :28–37

16. Chow WH, Gridley G, Fraumeni JF, Jârvholm B: Obesity,

hypertension, and the risk of kidney cancer in men.

N Engl J Med 2000; 343(18) :1305–1311.

17. Mc Laughlin JK, Hrubec Z, Heineman EF, Blot WJ, Fraumeni Jr JE:

Renal cancer and cigarette smoking in a 26–year follow up of U.S. veterans.

Public Health Rep 1990 ; 105:535– 537.

18. Gnarra JR:

von Hippel–Lindau gene mutations in human and rodent renal tumors association with clear celi phenotype.j NatL Cancer

Inst. 1998 , 90:1685– 1687

19. Shiao YH, Rice JM, Anderson [M, Diwan BA, Hard GC :

von Hippel–Lindau gene mutations in N–nitrosodimethylamine induced rat renal epithelial tumors.

J Natl Cancer Inst, 1998; 90:1720–1723.

20. Semenza JC, Ziogas A, Largent J, Peel D, Anton–Culver H :

Gene– environment interactions in renal cell carcinoma.

Am J Epidemiol ,2001 ; 153(9) :851–859.

21. Hunt JD, van der Hel OL, McMillan GP, Boffetta P, Brennan P.

Renal cell carcinoma in relation to cigarette smoking: meta–analysis of 24 studies.

Int J Cancer 2005; 114:101– 8 .

- 22. Parker AS, Cerhan JR, Janney CA, Lynch CF, Cantor KP.**
Smoking cessation and renal cell carcinoma.
Ann Epidemiol 2003 ; 13:24–551.
- 23. Lindblad P, Adami HO : Kidney Cancer.**In :
Textbook of cancer epidemiology. Eds H–O Adami, D Hunter, D Trichopoulos.
Oxford University Press, New York, 2002, pp. 467– 485.
- 24. HUDES G, CARDUCCI M, TOMCZAK P, et al.**
Temsirolimus, interferon alfa or both for advanced renal cell carcinoma. N Engl J
Med 2007; 356 (22): 2271– 2281.
- 25. Kelsh MA, Alexander DD, Mink PJ, Mandel JH.**
Occupational trichloroethylene exposure and kidney cancer: a meta-analysis.
Epidemiology 2010; 21:95–102.
- 26. Moore LE, Boffetta P, Karami S, et al.**
Occupational trichloroethylene exposure and renal carcinoma risk : evidence of
genetic susceptibility by reductive metabolism gene variants.
Cancer Res 2010; 70 : 6527–36.
- 27. Mundt KA, Birk T, Burch MT.**
Critical review of the epidemiological literature on occupational exposure to
perchloroethylene and cancer.
Int Arch Occup Environ Health 2003 ; 76:473–91.
- 28. Selde' n AI, Ahlborg Jr G.**
Cancer morbidity in Swedish dry-cleaners and laundry workers : historically
prospective cohort study.
Int Arch Occup Environ Health 2011 ; 84:435– 43.
- 29. Boffetta P, Fontana L, Stewart P, et al.**
Occupational exposure to arsenic, cadmium, chromium, lead and nickel, and renal
cell carcinoma : a case– control study from Central and Eastern Europe. Occup
Environ Med.
In press. Doi:10.1136/oem.2010.056341.
- 30. Karami S, Boffetta P, Stewart P, et al.**
Occupational exposure to dusts and risk of renal cell carcinoma.
Br J Cancer 2011
- 31. ali D, Boffetta P.**
Kidney cancer and occupational exposure to asbestos a meta-analysis of
occupational cohort studies.
Cancer Causes Control 2000 ; 11 :37–47.
- 32. N. Harir,*, S. Zeggai, H.L. Sabri, Z. Mehani, A.**
Caractéristiques épidémiologiques, cliniques, histo-pathologiques et
thérapeutiques du Cancer du rein dans l'Ouest Algérien: à propos de 115 cas, 2016

- 33. Sim MR, Del Monaco A, Hoving JL, et al.**
Mortality and cancer incidence in workers in two Australian prebake aluminium smelters.
Occup Environ Med 2009 ; 66:464–70.
- 34. NÉGRIER S ,**
Rôle de l'hypertension artérielle dans le cancer du rein,
Prog Urol 2003.13 :1197–1198.
- 35. FRIIS S, SORENSEN HT, MELLEMKJAER, MCLAUGHLIN JK, NIELSEN G.L, BLOTW J, et AL.** Angiotensin-
converting enzyme inhibitors and the risk of cancer a population-based cohort study in Denmark cancer 2001;92:2462–2470
- 36. Boutron–Ruault, MC.**
Nutrition et cancer.
Encycl Med Chir 2010;304–A–10.
- 37. Satoh. S, Tsuchiya. N, Habuchi. T, Shiyama. T, Seimo. K, Kato. T.**
Renal cell and transitional cell carcinoma in a Japanese population undergoing maintenance dialysis.
J Urol 2005;174:1749.
- 38. Coulage. C, Rambeaud. JJ.**
Cancer du rein de l'adulte.
Prog Urol 1997;7:733–909.
- 39. Wolk A , Lindblad P, Adami HO:**
Nutrition and renal cell cancer .
cancer causes control 1996; 7:5–8
- 40. Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M.**
Body-mass index and incidence of cancer : a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. Lancet 2008 ; 371 :569–78.
- 41. Adams KF, Leitzmann MF, Albanes D, et al.**
Body size and renal cell cancer incidence in a large US cohort study.
Am J Epidemiol. 2008 ; 168:268–77.
- 42. Pischon T, Lahmann PH, Boeing H, et al.**
Body size and risk of renal cell carcinoma in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC).
Int J Cancer 2006; 118:728–38 .
- 43. AGOUZAL K.**
Cancer du rein de l'adulte (à propos de 141 cas). Université Mohammed Souissi faculté de médecine et de pharmacie –Rabat année: 2009
- 44. Lindblad P, Chow WH, Chan J, Bergstrom A, Wolk A, Gridley G, McLaughlin JK, Nyren O, Adami HO :**

The role of diabetes mellitus in the aetiology of renal cell cancer.

Diabetologia 1999 ; 42 (1): 107 –112 .

45. Mc Credie M, Stewart JH :

Risk factors for kidney cancer in New South Wales, Australia. II. Urologic disease, hypertension, obesity, and hormonal factors.

Cancer Causes Control 1992; 3:323–331.

46. Benichou J, Chow WH, McLaughlin JK, Mandel JS, Fraumeni Jr JF :

Population attributable risk of renal cell cancer in Minnesota.

Am J Epidemiol 1998, 148:424–430.

47. Bergstrom A, Pisani P, Tenet V, Wolk A, Adami HO :

Overweight as an avoidable cause of cancer in Europe.

Int J Cancer; 91(3) :421–430.

48. Zucchettol A, Dal Maso L, Tavani A, et al.

History of treated hypertension and diabetes mellitus and risk of renal cell cancer.

Ann Oncology 2007 ,18:596–600.

49. International Agency for Research on Cancer :In :

ARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum.

IARC Press; Lyon, 2004, Vol 83.

50. Menezes RJ, Tomlinson G, Kreiger N:

Physical activity and risk of renal cell carcinoma.

Int J Cancer; 107(4):642 –646.

51. Mahabir S, Leitzmann MF, Pietinen P, Albanes D, Virtamo J, Taylor PR:

Physical activity and renal cell cancer risk in a cohort of male smokers.

Int J Cancer 2004 ; 108(4) :600–605

52. Bergström A, Moradi T, Lindblad P, Nyrén O, Adami HO, Wolk A

Occupational physical activity and renal cell cancer; a nation wide cohort study in Sweden.

Int J Cancer 1999 ; 83:186– 191.

53. Chow WH, Lindblad P, Gridley G, et al.

Risk of urinary tract cancers following kidney or ureter stones.

J Natl Cancer Inst 1997 ; 89,1453–7.

54. Parker AS, Cerhan JR, Lynch CE, Leibovich BC, Cantor KP.

History of urinary tract infection and risk of renal cell carcinoma.

Am J Epidemiol 2004, 159:42–8

55. Hu J, Mao Y, White K :

Diet and vitamin or mineral supplements and risk of renal cell carcinoma in Canada.

Cancer Causes Control 2003 14(8) :705– 714–58

56. KALLMAN DA, KING BF, HATTERY RR ET AL.

Renal vein and inferior vena cava tumor thrombus in renal cell carcinoma : CT, US, MRI and venacavography.

J Comput Assist Tomogr 1992.

57. CANFIELD S.E., KAMAT A.M., SANCHEZ-ORTIZ R.F., DETRY M., SWANSON D.A., WOOD C.G.:

Renal cell carcinoma with nodal metastases in the absence of distant metastatic disease (clinical TxN1-2M0): the impact of aggressive surgical resection on patient.

outcome.J. Urol., 2006.

58. PANTUCK A.j., ZISMAN A., DOREY F., CHAO D.H., HAN K.R., SAID J., GITLITZ B.J., FIGLIN R.A., BELLDEGRUN A.S.:

Renal cell carcinoma with retroperitoneal lymph nodes: role of lymph node dissection.

J. UroL, 2003.

59. CIANCIO G., LIVINGSTONE A.S., SOLOWAY M.:

Surgical management of renal cell carcinoma with tumor thrombus in the renal and inferior vena cava: the University of Miami experience in using liver transplantation techniques.

Eur. Urol., 2007

60. Bretheau D, koutani A, Lechevallier E, Coulange C ,A French.

National epidemiologic survey on renal cell carcinoma.

OncologyCommitee of the association francaise d'urologieCancer 1998, 82: 538-44

61. B. Fall , B. Diao , Y. Sow , A. Sarr , A. Thiam, P.A. Fall , A.K. Ndoeye , C. Sylla M. Ba , V. Mendes , B.A. Diagne ,

Le cancer du rein de l'adulte au Sénégal : aspects épidémiologiques et cliniques actuels et évolution du profil sur les deux dernières décennies Progrès en urologie (2011) 21, 521-526.

62. Janane. A, Hachi. H, Tijami. F, Jalil. A, Othmani. M, Boughtab. A, et al.

Cancer du rein : a propos de 47 cas.

Prog Urol 2003;37(2):57-60.

63. Fekak. H, Bennani. S, Taha. A, Rabii. R, Joual. A, Sarf. S, et al.

Le cancer du rein. A propos de 170 cas.

Ann Urol 2001;35:249-56.

64. Novick AC, Bukowski RM, Campbell SC.

Renal tumours. In/WEIN Ai KAVOUSSI LR, NOVIC AC,Partin AV ,PETER CA (eds). Campbell-Walch Urology,Philadeiphia: WB saunders, 2007 ,pp 1565-638:

65. Kutikov A, Fossett LK, Ramchandani P, et al.

Incidence of benign pathologic findings at partial nephrectomy for solitary renal mass presumed to be renal cell carcinoma on preoperative imaging.

Urology ;2006 Oct; 68(4) : 737–40.

66. Kane CJ, Mallin K, RitcheyJ, et al.

Renal cell cancer stage migration: analysis of the National Cancer Data Base.

Cancer 2008Jul;113(1):78–83.

67. Elroumy el houssam ,

Adénocarcinome rénal à propos de 22 cas .

Faculté de Médecine et de Pharmacie de marrakech . 2007.

68. Chow WH, Devesa SS, Warren JL, Fraumeni Jr JE.

Rising incidence of renal cell cancer in United states.

JAMA 1999 ,281:1628–31.

69. Lightfoot N, Conlon M, Kreiger N, Bissett R, Desai M, Warde P, et al.

Impact of non-invasive imaging on increased incidental detection of renal cell cancer.

Eur Urol 2000 ; 37 : 521–7.

70. K.H.Tijani, C.C.Anunobi, E.V. Ezenwa,A. Lawal, M.Y.M. Habeebu, E.A.Jeje, M.A. Ogunjimi, M.O. Afolayan Aduit

renal cell carcinoma in Lagos Experience and challenges at the Lagos University Teaching Hospital African

Journal of Urology (2012) 18, 2023.

71. Benlemlih Amal ,

Adénocarcinome rénal à propos de 15 cas .USMBA.

Faculté de Médecine et de Pharmacie de Fès. 2007

72. Lee CT, Katz J, Eearn PA, et al.

Mode of presentation of renal cell carcinoma provides prognostic information.

Urol Oncol 2002 Jul–Aug ; 7(4) :135–40.

73. Patard JJ, Leray E, Rodriguez A, et al.

Correlation between symptom graduation, tumor characteristics and survival in renal cell carcinoma.

Eur Urol 2003 Aug 44(2) :226–32.

74. Cohen D , Zhou M.

Molecular genetics of familial renal cell carcinoma syndromes.

Clin Lab Med 2005;25:259–77

75. Hansel DE,RINI BI.

Molecular genetics of hereditary renal cancer: new genes and diagnostic and therapeutic opportunities.

Expert Rev Anticancer Ther 2008;8:895–905

76. COULANGE. C.

- Enquête épidémiologique sur les tumeurs du rein, Synthèse et recommandations en onco-urologie, monographie.
Prog. Urol. 1993 ;3:200-2.
- 77. KOVACS G, FUZESI L, EMANUAL A, KUNG HF.**
Cytogenetics of papillary renal cell tumors. Genes Chromosomes Cancer
1991;3: 249-55.
- 78. COULANGE C.,RAMBEAU JJ.**
Cancer du rein de l'adulte : clinique.
Rapport du 97e Congrès de l'Association Française d'Urologie. Prog Urol 1997;
7:807-12.
- 79. Hajri.R,BenAbedelghani.K,Chekili.MS,Zaltni.S,Laatar.A,Zakraoui.L**
Métastases osseuses condensantes diffuses révélant un cancer du rein .
Rev Rhumat ;2007 :74(10-11) :1178
- 80. Patard.JJ,Leary.E,Cindolo.L,Flacarra.V,Rodriguez.A,De La Taille.Aet al Multi-
institutional**
validation of a sympto based classification for renal cell carcinoma .
J Urol 2004 ;172 :858-62
- 81. Bouzouita.A, Ben Slama.MR,Mohamed.M.O.S,Larbi.H,Selmi.S,Cherif.Met al**
Métastase cardiaque du cancer du rein :site inhabituel.
Prog Urol 2011 ;21 :492-94
- 82. Helenon. O, Eiss. D, Hayoun. J, Vieillefond. A, Merran. S, Correas. JM.**
Tumeurs du rein de l'adulte. EMC 2008;34-1 17-A-10.
- 83. Linehan WM, Srinivasan R, Schmidt LS.**
The genetic basis of kid-ney cancer: a metabolic disease.
Nat Rev Urol 2010;7:277-85.
- 84. Lonser RR, Glenn GM, Waither M, Chew EY, Libutti SK, Linehan W, et al.**
Von Hippel - Lindau disease.
Lancet 2003;361 :2059-67. 48
- 85. Maher ER, Neumann HPH, Richard S.**
Von Hippel - Lindau disease: a clinical and scienti À c review.
EurJ Hum Genet 2011 ;19:617-23.
- 86. Grubb RL 3rd, Franks ME, Toroj, Middeiton L, ChoykeL, Fowler S, et al.**
Hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer: a syndrome associated with an
aggressive form of inheri- ted renal cancer.
J Urol 2007;177:2074-9.
- 87. Schmidt LS, Nickerson ML, Angeloni D, Glenn CM, Walther MM, Albert PS, et al.**
Early onset hereditary papillary renal car- cinoma: germline missense mutations in
the tyrosine kinase domain of the Met proto- oncogene.
J Uro1 2004;172:1256-61.

- 88. Eble J.N.,**
World Health O. International Agency for Research on C International Academy of Pathology and genetics of tumours of the urinary system and male genital organs
Lyon; Oxford: IARC Press; Oxford University Press (2004).
- 89. EL HONSALIZ.**
Le cancer du rein chez l'adulte (A propos de 42 cas).
Année 2008 ; N°86.
- 90. ANDRE M, HELENON O, FROMONT DE, CORREAS JM, PETITP, et al.**
Tumeur du rein : données anatomo-cliniques et détection.
J Radiol. 2002 ; 83, 6-C2 : 773-83.
- 91. COMPERAT E, CAMPARO P, VIEILLEFOND A.**
Classification anatomopathologique des tumeurs du rein.
J Radiol 2006 ;87 :1015-24.
- 92. PATARD JJ, BAUMET H, CORREAS J.M, ESCUDIER B, LANG H, et al.**
Recommandations en Onco-Urologie 2010: Cancer du 93-rein.
ProgUrol2010 ; 20 Suppl. 4 : S319-S3*
- 93. COMBES F, SAIDI A, DELAPORTE V, LECHEVALLIERE E, ANDRÉ M, et al**
.Les tumeurs tubulopapillaires du rein : intérêt pronostique de la distinction type 1/type 2. A propos de 58 cas.
Prog Urol, 2005 ; 15, 1062-9.
- 94. PEYROMAURE M, THIOUNN N, VIEILLEFOND A, PINIEUX G, ZERBIB M, et al.**
Cancer du rein à cellules chromophobes, une entité à part entière. A propos d'une série de 35 cas.
Prog Urol, 2001, 11 :209-16
- 95. ROUSSEAU T, LESOURD A, MERIA P, DESGRANDCHAMPS F, CUSSENOT O, et al.**
Le carcinome des tubes de BELLINI.
Prog Urol, 1995 ; 5, 40.
- 96. Karakiewicz P.I., Hutterer G.C., Trinh Q.D., Pantuck A.j., Kiatte T., Lamj.S. et al.**
Unclassified renal cell carcinoma: an analysis of 85 cases
BJU Int. 2007
- 97. MEJEAN A, ANDRE M, DOUBLET J-D, FENDLER J-P, FROMONT M, HELENON O, et al.**
Tumeurs du rein.
Prog Urol, 2004 ; 14, 997-1035.
- 98. Delahunt B, Eble JN.**
Papillary renal cell carcinoma: a clinico-pathologic and immunohistochemical study of 105 tumors.
Mod Pathol 1997 ; 10(6) :537-44.
- 99. Crotty TB, Farrow GM, Lieber MM.**
Chromophobe cell renal carcinoma : clinicopathological features of 50 cases .

- J Urol 1995;154(3):964-7
- 100. WU YUN-JIAN, ZHU YU-CHUN, CHEN HUI, HUANG YING, WEI QIANG, CHEN HUI-JIAO, ET AL.**
Primitive neuroectodermal tumor of the kidney with inferior vena cava tumor thrombus during pregnancy response to sorafenib.
Chinese Med J 2010;123(15):2155
- 101. Choyke PL, Pavlovich CP, Daryanani KD, et al.**
Intraoperative ultrasound during renal parenchymal sparing surgery for hereditary renal cancers : a 10 year experience.
J Urol 2001 ; 165:397-400.
- 102. J. Patard, H. Baumert, K. Bensalah, J. et les membres du CCAFU,**
Recommandations en onco-urologie 2013 du CCAFU
Cancer du rein Progrès en Urologie (2013), Suppl. 2 S177-S204.
- 103. Forman HP, Middleton WD, Melson CL, et al.**
Hyperechoic renal cell carcinoma increase in detection a 2t US.
Radiology 1993 ; 188:431-4.
- 104. De Carli P, Vidiri A, Lamanna L, et al.**
Renal oncocytoma :-image diagnostic and therapeutic aspects.
J Exp Cancer Res 2000; 19:287-90.
- 105. Roy C, El Chah S, Buy X, Lindner V, Lang H, Saussine C, et al.**
Significance of the pseudocapsule on MRI of renal neoplasms and its potential application for local staging:a retrospective study.
AjR ,2005; 184:113-20.
- 106. Jinzaki M, Ohkuma K, Tanimoto A, et al.**
Small solid renal lesions : usefulness of power Doppler US.
Radiology 1998; 209:543-50.
- 107. COMITÉ DE CANCÉROLOGIE DE L'AFU.**
Recommandations 2010-2013 en onco-urologie ; cancer du rein.
Prog Urol, 2010 ; 20 (S4) :S319-S332
- 108. JOFFRE.F, ROUSEAUX.H,NOMBLLOT.C.**
Imagerie de l'appareil urinaire.
Encycl Méd Chir, 1990,18-030-A-10.
- 109. TRAXER O, SIBERT L, LANSON Y, DOREB.**
Réussir L'ECN Urologie Tumeurs du rein.
Ellipses ed. 2006 ; 14 : 173- 90
- 110. Yuh BI, Cohan RH.**
Different phases of renal enhancement: role in detecting and characterizing renal masses during helical CL AiR 1999 ; 173:747-55
- 111. HUBERT J, DESCOTES J-L, HELENONO.**
-

- Cancer du rein : l'imagerie permet-elle de caractériser une masse rénale
ProgUrol, 2003, 13 : 885-920
- 112. MONTIE JE.**
Lymphadenectomy for renal cell carcinoma.
Semin Urol, 1989, 7 (3) : 181-5.
- 113. COULANGE C, RAMBEAUJJ.**
Cancer du rein de l'adulte: clinique. Rapport du 97e Congrès de l'Association Française d'Urologie.
Prog Urol. 1997; 7: 807-1-
- 114. CHOUËIRI TK, PLANTADE A, ELSON P et al:**
Efficacy of sunitinib and sorafenib in metastatic papillary and chromophobe renal cell carcinoma.
J CLIN ONCOL 2008; 26: 127
- 115. HELENON O, DENYS A, CHRETIEN Y, SOUISSI M, MELKI PH, CORNUD F, DUFOUR B, MOREAU J-F.**
- 116. BUSUTTI L, JACOPINO B, FERRI C, BENATIA.**
Adjuvant radiotherapy after simple nephrectomy for kidney carcinoma with extracapsular diffusion. 6th Annual Estro Meeting, Lisbonne. 25 mai 1987.
- 117. CARTER S.K., WASSERMAN T.H.**
The chemotherapy of urologic cancer. Cancer, 1975, 36, 729 Place de l'IRM dans le diagnostic du cancer du rein.
J Urol, 1992; 98, 01 : 3-13
- 118. Bianchi M, Sun M, Jeldres C, Shariat F, Trinh Q-D, Briganti A, Tian Z, Schmitges J, Graefen M, Perrotte P, Menon M, Montorsi F & Karakiewicz P.I.**
Distribution of metastatic sites in renal cell carcinoma: a population-based analysis.
Annals of Oncology : 2012 Apr;(4):973-80 doi:10.1093/annonc/mdr362.
- 119. Molina A.N, Jia X, Feldman D.R et al.**
Long-Term Response to Sunitinib Therapy for Metastatic Renal Cell Carcinoma. Clinical Genitourinary Cancer. 2013: 11(3):297-302
- 120. Motzer RJ, Michaelson MD, Redman BG, et al.**
Activity of SU11248, a multitargeted inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor and platelet-derived growth factor receptor, in patients with metastatic renal cell carcinoma.
J Clin Oncol 2006;24:16-24.
- 121. N°53-Tome9-mai/juin2012-**
RéfleXions en Médecine Oncologique
- 122. Huang D, Ding Y, Li Y, et coll.**
-

Sunitinib acts primarily on tumor endothelium rather than tumor cells to inhibit the growth of renal cell carcinoma.

Cancer Res 70:1053-62.

- 123. Ficarra V, Novara G, Iafrate M, Capellaro L, Bratti E, Zattoni F, et al.**
Proposal for reclassification of the TNM staging system in patients with locally advanced (pT3-4) renal cell carcinoma according to the cancer-related outcome.
Eur Urol 2007;51:722-9.
- 124. UNION INTERNATIONALE CONTRE LE CANCER (2010):** TNM Classification des tumeurs malignes 7^{ème} édition, édité par Cassini, Paris, France.
- 125. Guix M, Granja N de M, Meszoely I, et coll.**
Short preoperative treatment with erlotinib inhibits tumor cell proliferation in hormone receptor-positive breast cancers.
J Clin Oncol 2008;26:8979-06
- 126. Ebos JM, Lee CR, Cruz-Munoz W, et coll.**
Accelerated metastasis after short-term treatment with a potent inhibitor of tumor angiogenesis.
Cancer Cell 2009;15:232-9.
- 127. Paez-Ribes M, Allen E, Hudock J, et coll.**
Antiangiogenic therapy elicits malignant progression of tumors to increased local invasion and distant metastasis.
Cancer Cell 2009;15:220-31
- 128. KARAKIEWICZ PI, SUARDI N, CAPITANIO U, JELDRES C, FICARRA V, CINDOLO L, et al.**
A preoperative prognostic model for patients treated with nephrectomy for renal cell carcinoma.
Eur Urol 2009;55:287-95.
- 129. Springer C, Hoda MR, Fajkovic H, Pini G, Mohammed N, Fornara P, et al.**
Laparoscopic vs open partial nephrectomy for T1 renal tumours: evaluation of long-term oncological and functional outcomes in 340 patients.
BJU Int 2013;111:281-8.
- 130. Weight CJ, Larson BT, Fergany AF, Gao T, Lane BR, Campbell SC, et al.**
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.
J Urol 2010;183:1317-23.
- 131. Van Poppel H, Da Pozzo L, Albrecht W, Matveev V, Bono A, Borkowski A, et al.**

- 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.
Eur Urol 2007 ; 59:543–52.
132. **Minervini A, Ficarra V, Rocco F, Antonelli A, Bertini R, Carmignani G, et al.**
Simple enucleation is equivalent to traditional partial nephrectomy for renal cell carcinoma: results of a nonrandomized, retrospective, comparative study.
J Urol 2011 ; 185:1604–10.
133. **Bensalah K, Pantuck AJ, Rioux-Leclercq N, Thuret R, Montorsi F, Karakiewicz PI, et al.**
Positive Surgical Margin Appears to Have Negligible Impact on Survival of Renal Cell Carcinomas Treated by Nephron-Sparing Surgery.
Eur Urol 2010;57:466–71.
134. **Gill IS, Kavoussi LR, Lane BR, Blute ML, Babineau D, Colombo JR, Jr., et al.**
Comparison of 1,800 laparoscopic and open partial nephrectomies for single renal tumors.
J Urol 2007; 178:41 – 6.
135. **Gill IS, Kamoi K, Aron M, Desai MM.**
800 Laparoscopic partial nephrectomies a single surgeon series.
J Urol 2010; 183:34–41.
136. **Baumert H, Ballaro A, Shah N, Mansouri D, Zafar N, Molinie V, et al.**
Reducing warm ischaemia time during laparoscopic partial nephrectomy : a prospective comparison of two renal closure techniques.
Eur Urol 2007; 52:1164–9.
- 137.
138. **Escudier B, Albiges L, Sonpavde G.**
Optimal management of metastatic renal cell carcinoma: current status.
Drugs 2013;73:427–38.
139. **Benway M, Bhayani SB, Rogers CG, Dulabon LM, Patel MN, Lipkin M, et al.**
Robot assisted partial nephrectomy versus laparoscopic partial nephrectomy for renal tumors : a multi-institutional analysis of perioperative outcomes.
J Urol 2009;182,866–72
140. **Haas NB, Uzzo R.**
Adjuvant therapy for renal cell carcinoma.
Curr Oncol Rep 2008;10:245–52.
141. **Flanigan RC, Salmon SE, Blumenstein BA, et al.**
Nephrectomy followed by interferon alpha2a compared with interferon alpha 2b alone for metastatic renal cell carcinoma.

- N Eng J med.2001;345:1655–9.
- 142. Mickisch GH, Garin A, van Poppel H, de Prijck L, Sylvester R;** European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Genitourinary Group. Radical nephrectomy plus interferon-alfa-based immunotherapy compared with interferon alfa alone in metastatic renal-cell carcinoma: a randomised trial. Lancet 2001;358:966–70.
- 143. INSTITUT NATIONAL DU CANCER (2012): CARMENA :** Essai de phase 3 randomisé comparant un traitement anti-angiogénique (sunitinib) à une néphrectomie suivie d'un traitement antiangiogénique chez des patients ayant un cancer du rein métastatique d'emblé, [en ligne] <http://www.e-cancer.fr> (Consulté le: 4 septembre 2012).
- 144. A randomized trial of postoperative radiotherapy versus observation in stage II and III RCCA study by the Copenhagen Renal Cancer Study Group.** Scand J Urol Nephrol.1987
- 145. Khoo VS PL. Radiotherapy and supportive care.** Oxford: Informa UK Ltd; 2007.
- 146. Pouessel D, Culine S.** 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. Eur Urol 2008;53:376–81.
- 147. George and Stadler 2003** ;Phase II trial of doxorubicin and gemcitabine in metastatic RCC_ with sarcomatoid features J Clin Oncol 2003;26:897 906
- 148. Negrier S, Escudier B, Lasset C et al.** Recombinant human interleukin-2, recombinant human interferon alfa-2a, or both in metastatic renal-cell carcinoma. Groupe Français d'Immunothérapie. N Engl J Med. 1998;338:1272–8.
- 149. Escudier, T. Eisen, C. Porta, J. J. Patard, V. Khoo, F. Algaba, P. Mulders, V. Kataja** Renal Cell Carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines Published in 2012 Ann Oncol 2012; 23 (Suppl 7):vii65–vii71.B
- 150. Karakiewicz PI, Suardi N, Jeldres C, Audet P, Ghosn P, Patard JJ, et al.** Neoadjuvant Sunitinib Induction Therapy May Effectively Down-Stage Renal Cell Carcinoma. Atrial Thrombi.

- EurUrol2007;53:845–8.Epub2007Nov20.
- 151. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P et al.**
Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma.
J Clin Oncol.2009;27:3584–90.
- 152. Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J et al.**
Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial.
J Clin Oncol. 2010;28:1061–8
- 153. Molina A.N, Jia X, Feldman D.R et al.**
Long–Term Response to Sunitinib Therapy for Metastatic Renal Cell Carcinoma.
Clinical Genitourinary Cancer. 2013: 11(3):297–302
- 154. Lee J.L, Kim M.K, Parkl, Ahn J.H, Lee D.H, Ryoo H.M, Song C, Hong B, Hong J.H, Ahn H.**
RandomizEd phase II trial of Sunitinib four weeks on and two weeks off versus Two weeks on and One week off in metastatic clear–cell type REnal cell carcinoma: RESTORE trial.
Ann Oncol 2015; 26 (11): 2300–2305.doi:10.1093/annonc/mdv357
- 155. Escudier B, Eisen T, Stadler WM et al.**
Sorafenib for treatment of renal cell carcinoma: Final efficacy and safety results of the phase III treatment approaches in renal cancer global evaluation trial.
J Clin Oncol. 2009; 27:3312–8.
- 156. Campbell SC, Novick AC, Bukowski RM.**
Treatment of locally advanced renal cell carcinoma.In Campbell–walsh.Urology (vol2) Philadelphia:
sauuder Elsevier 2007p:1619–22.
- 157. Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE et al.**
Bevacizumab plus interferon alfa compared with interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: CALGB 90206.
J Clin Oncol.2008;26:5422–8.
- 158. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P et al.**
Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal–cell carcinoma.
N Engl J Med. 2007;356:115–24.
- 159. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S et al.**
Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double–blind, randomised, placebo–controlled phase III trial. Lancet.2008;372:449–56.

- 160. Rini BI, Escudier B, Tomczak P et al .**
Axitinib versus sorafenib as second-line therapy for metastatic renal cell carcinoma (mRCC): Results of phase III AXIS trial.
J Clin Oncol 2011;29(suppl; abstr4503).
- 161. Levy BI. Microvascular plasticity and experimental heart failure.**
Hypertension 2006;47:827-9.
- 162. Vandeput F, Perpete S, Coulonval K, Lamy F, Dumont JE.**
Role of the different mitogen-activated protein kinase subfamilies in the stimulation of dog and human thyroid epithelial cell proliferation by cyclic adenosine l'monophosphate and growth factors.
Endocrinology 2003; 144:1341-9.
- 163. Rini BI, Tamaskar I, Shaheen P, et al.**
Hypothyroidism in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib.
J Natl Cancer Inst 2007; 99:81-3.
- 164. Fanris JE, Moore AF, Daniels GH.**
Sunitinib (sutent)-induced thyrotoxicosis due to destructive thyroiditis: a case report.
Thyroid 2007; 17:1147-9.
- 165. K. Bensalah, L. Albiges, J.-C. Bernhard, P. Bigot, A. Méjean**
Rocommandation en onco-urologie 2016-2018 du CCAFU:cancer du rein
- 166. Penel N.** Inhibiteurs de tyrosine kinase comme traitement adjuvant du cancer du rein : 1 versus 3. Bull Cancer (2017),
<http://dx.doi.org/10.1016/j.bulcan.2017.06.015>
- 167. Globocan2012:Estimated cancerIncidence,Mortality and Prevalence.PopulationFactsandSheets.Algeria.**
http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx
- 168. MOTzer RJ,Tannir NM,Mc Dermott Df ,et al**
Nivolumab plus ipilimumab vs sunitinib in advanced renal-cell carcinoma
NEngl j Med 2018,378(14):1344-45
- 169. Powles T,Albiges L,Stachler M, et al**
Updated European association of urology guideline Recommendation for the treatment of first line Metastatic clear cell renal cancer
EURUROL.2017
- 170. B-Escudier,C.Porta,M.Shmidigne,N.Rioux-leclerq,A.Bex,V.Khou**
Renall cell carcinoma:ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow up 2016

قسم الطبيب

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

أقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي

وأن أصون حياة الإنسان في كافة أطوارها في كل الظروف
والأحوال باذلاً وسعي في استنقاذها من الهلاك والمرض
والألم والقلق.

وأن أحفظ للناس كرامتهم، وأستر عورتهم، وأكتم سرهم.
وأن أكون على الدوام من وسائل رحمة الله، باذلاً رعايتي
الطبية للقريب والبعيد، للصالح والطالح، والصديق والعدو.
وأن أثابر على طلب العلم، أسخره لنفع الإنسان.. لا لأذاه.
وأن أوقر من علمني، وأعلم من يصغرنني، وأكون أخا لكل
زميل في المهنة، الطبية متعاونين على البر والتقوى.
وأن تكون حياتي مصداق إيماني في سري وعلانيتي،
نقية مما يشينها تجاه الله ورسوله والمؤمنين.

والله على ما أقول شهيد

معالجة سرطان الكلي : تجربة المستشفى المستشفى الجامعي محمد السادس بمراكش

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 15/05/2018

من طرف

السيدة : نجاة بنان

المزودة في 12 ماي 1991

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية:

سرطان الكلي- استئصال تام موسع للكلية - استئصال جزئي للكلية - علاج طبي
اللجنة

الرئيس

السيد: ا.صرف

المشرف

أستاذ في جراحة المسالك البولية

السيدة: غ. بلبركة

أستاذة مبرزة في علم الأورام الطبية

السيد: د. تويتي

أستاذ في جراحة المسالك البولية

السيدة: م. الخوشاني

أستاذة مبرزة في العلاج بالأشعة

السيد: ز. دحامي

أستاذ في جراحة المسالك البولية

السيد: ا.فخري

أستاذ مبرز في علم الانسجة- علم الاجنة - علم الوراثة

الخلوية

الحكام

