



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
FES



Année 2016

Thèse N° 197/16

PLACE DE LA CHIRURGIE DANS LA PRISE EN CHARGE DES TUMEURS RÉNALES MÉTASTATIQUES (à propos de 08 cas)

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 11/10/2016

PAR

Mme. CHERRABI IHSSANE
Née le 11/08/1990 à Taza

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Rein - Métastase - Chirurgie

JURY

M. FARIH MOULAY HASSAN..... Professeur d'Urologie	PRESIDENT
M. MELLAS SOUFIANE..... Professeur agrégé d'Anatomie	RAPPORTEUR
M. TAZI MOHAMMED FADL..... Professeur agrégé d'Urologie	} JUGES
M. MELLAS NAWFEL..... Professeur agrégé d'Oncologie Médicale	

PLAN

LISTE DES ABREVIATIONS :	4
INTRODUCTION :	5
HISTORIQUE :	8
EPIDEMIOLOGIE :	10
FACTEURS DE RISQUE :	13
ANATOMIE :	19
ANATOMO-PATHOLOGIE :	42
GENETIQUE :	61
DIAGNOSTIC :	67
I. CLINIQUE :	68
II. EXAMENS COMPLEMENTAIRES :	71
III. PLACE DE LA BIOPSIE RENALE :	95
CLASSIFICATION ET SYSTEMES PRONOSTIQUES :	97
TRAITEMENT :	110
I. TRAITEMENT DU CANCER DU REIN EN CAS DE METASTASE UNIQUE DE LOCALISATION CLASSIQUE :	111
1. LOCALISATIONS PULMONAIRES	112
2. LOCALISATIONS OSSEUSES	113
3. LOCALISATIONS HEPATIQUES	113
4. LOCALISATIONS CEREBRALE	114
5. LOCALISATIONS SURRENALIENNE	114
II. TRAITEMENT DU CANCER DU RENAL METASTATIQUE AVANT LES ANTI- ANGIOGENIQUE :	115
III. PLACE DE LA CHIRURGIE A L'ERE DES THERAPEUTIQUES CIBLEES :	117
1. NEPHRECTOMIE CYTOREDUCTRICE	117
2. CHIRURGIE DES METASTASES	119

DEPISTAGE :	120
NOTRE ETUDE	123
I. MATERIEL ET METHODES	124
II. RESULTATS :	124
DISCUSSION :.....	135
CONCLUSION :.....	142
RESUME :.....	144
BIBLIOGRAPHIE :.....	150

Liste des abréviations

AEG	: Altération de l'état général
AJC	: American joint committee
ASPL	: Alveolar soft pout sarcoma
BEG	: Bon état général
CCR	: Carcinome à cellule rénale
HE	: Hématoxyline éosine
HLRCC	: hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer
HTA	: Hypertension artérielle
IRM	: Imagerie par résonance magnétique
NP	: Néphrectomie partielle
NTE	: Néphrectomie totale élargie
OMS	: Organisation mondiale de la santé
PRCC	: Papillary renal cell carcinoma
TDM	: Tomodensitométrie
UICC	: Union internationale contre le cancer
UIV	: Urographie intraveineuse
VCI	: Veine cave inférieure
VEGF	: Vascular endothelial growth factor
VHL	: Von Hippel-Lindau

INTRODUCTION

Le cancer du rein se définit par toute tumeur maligne primitive développée au dépend du parenchyme rénal. Cette définition exclue les tumeurs urothéliales et les métastases au niveau du rein.

Le cancer du rein représente la troisième cause de cancer en urologie, la grande majorité de ces tumeurs est représentée par les carcinomes à cellules claires.

Il représente 3% des cancers solides de l'adulte, et est classé au troisième rang des cancers urologiques après celui de la prostate et de la vessie. Les formes métastatiques représentent 15 à 20% au moment du diagnostic [1].

Historiquement, le pronostic des formes métastatiques était extrêmement péjoratif. Le cancer du rein étant connu par sa radiorésistance et sa chimiorésistance [1].

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 [2].

Malgré cet extraordinaire développement du traitement médical, le traitement reste encore aujourd'hui très chirurgical, au stade localisé comme en situation de la maladie métastatique. Les progrès de la chirurgie ont accompagné l'arrivée des thérapies ciblées. Notamment de la voie laparoscopique devenue la voie de référence pour la néphrectomie radicale concernant les tumeurs stade T1 T2 ainsi que la néphrectomie partielle proposée pour les tumeurs de moins de 4 cm [3].

Ces thérapeutiques ciblées ont permis une nette amélioration du pronostic des patients traités pour un cancer du rein métastatique ce qui a remis en question l'intérêt de la chirurgie notamment de la néphrectomie de réduction tumorale chez les patients ayant des métastases synchrones [4].

L'objectif de notre travail était d'établir la place de la chirurgie dans la prise en charge du cancer du rein métastatique, à travers une étude retrospective étalée sur quatre ans de 01/01/2012 jusqu'à le 31/12/2015 incluant 8 patients opérés au service d'urologie du CHU HASSAN II de Fes.

HISTORIQUE

Le premier cas de cancer du rein publié, remonte à 1810, découvert lors de l'autopsie d'une femme enceinte de 35ans [5]. La première classification des tumeurs du rein a été proposée dès 1841 par PIERRE FRANÇOIS OLIVE RAYER [5].

En 1963, Robson a mis en place les bases de la néphrectomie totale élargie (NTE) systématique pour tout cancer du rein. Elle consistait à retirer le rein, la graisse péri rénale, la surrénale et le curage ganglionnaire. Cette intervention s'est imposée par sa simplicité, respect du principe oncologique sans grande preuve scientifique (exérèse passant au large de la tumeur) [6]. La chirurgie conservatrice, quant à elle, a été sollicitée bien avant.

C'est en 1932 qu'on a appliqué les principes de la chirurgie conservatrice dans les cas où le rein restant était incapable d'assurer une fonction suffisante [7]. En 1950, Vermooten a posé les fondements de la chirurgie rénale conservatrice moderne pour cancer [8].

En 1959 Kerr a introduit la notion d'hypothermie rénale pour prévenir des lésions de clampage, permettant d'allonger le temps de la réparation rénale dans un champ exsangué [9].

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

En 1990, Clayman et Ferry ont réalisé la 1ère néphrectomie partielle (NP) laparoscopique transpéritonéale [6]. En 1993, Gaur a réalisé la 1ère NP laparoscopique rétro péritonéale [10].

EPIDEMIOLOGIE

DESCRIPTIVE

Le cancer du rein est le troisième cancer le plus frayant de l'appareil urogénital, après ceux de la prostate et de la vessie. Il représente 3% des cancers solides de l'adulte, et est la sixième cause de décès par cancer dans les pays industrialisés [6].

Son incidence est 12.2 pour 100 000 habitants chez l'homme et de 5,7 pour 100 000 chez la femme dans les pays industrialisés, soit 150 000 nouveaux cas de patients atteints de cancer du parenchyme rénal découverts chaque année [7].

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

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 [8].

Le Registre du centre hospitalier Hassan II de Fès : Le cancer du rein représentait environ 18,5 % de l'ensemble des cancers de l'appareil urinaire enregistrés entre 2004 et 2007 [10].

Registre du centre hospitalier d'oncologie de Marrakech : parmi les 1700 cas enregistrés pendant l'année 2007, les proportions du cancer du rein étaient d'environ 1,00 % chez les hommes et 0,78 % chez les femmes [11].

L'incidence standardisée selon le sexe : l'incidence du cancer du rein était un peu plus élevée chez les hommes que chez les femmes (1,6 pour 100 000 hommes/an versus 1,3 pour 100 000 femmes/an) [8].

L'incidence standardisée estimée du cancer du rein chez les hommes au Maroc était comparable à celle estimée en Algérie et un peu moins que celle en Tunisie (1,6 versus 1,3 et 2,3 pour 100 000 hommes/an respectivement). Elle restait faible par rapport à celle estimée dans d'autres pays comme la France avec 10,4 pour

100 000 hommes/an. Alors que chez les femmes, cette incidence était similaire à celle observée en Algérie et en Tunisie (1,3 versus 1,2 et 1,4 pour 100 000 femmes/an, respectivement), et elle était plus faible que celle estimée dans d'autres pays comme le Canada avec 5,8 pour 100 000 femmes/an [8].

Le sex ratio est d'environ deux hommes pour une femme. L'âge médian au diagnostic est de 67 ans chez les hommes et de 70 ans chez les femmes. Près de 80 % des cancers du rein sont des carcinomes à cellules rénales(CCR). La taille des CCR au moment du diagnostic a beaucoup diminué du fait de l'augmentation de 70% des découvertes fortuites grâce aux échographies et tomodensitométries (TDM) réalisées pour d'autres motifs, passant de 4,1% à 3,6 cm en moyenne entre 1993 et 2004 (données de l'institut national du cancer américain) [9].

20 à 30 % des tumeurs non métastatiques lors du diagnostic progresseront à distance de la chirurgie vers un stade métastatique.

La survie après le diagnostic à 5 ans s'accroît de façon régulière, et est légèrement moins bonne chez les hommes (52%) que chez les femmes (56%). la mortalité par cancer du rein représente 3600 décès en France (2300 hommes et 1300 femmes), et est en légère augmentation depuis 20 ans [12].

FACTEURS

DE RISQUE

L'étude des liens entre un facteur de risque et une maladie ne peut se faire qu'à postériori, ce qui rend difficile l'identification des facteurs de risques responsables de l'augmentation de l'incidence du cancer du rein [13].

I. Facteurs liés au patient

1. L'insuffisance rénale chez les patients dialysés

Le risque du cancer du rein est très augmenté par rapport à la population générale et augmente avec la durée de dialyse. L'incidence est 10 fois plus élevée que dans la population générale (niveau de preuve III-2). Le type prédominant est le carcinome tubulo-papillaire. La physiopathologie est mal élucidée. La dysplasie rénale multi kystique est le facteur de risque principal dans cette population [14]. Ce risque justifie une surveillance annuelle échographique des reins chez ces patients (niveau de preuve IV-2). [13]

2. Patients transplantés

Les reins natifs sont exposés au développement d'un carcinome rénal sans influence de la durée de dialyse ou du type d'immunosuppression [15]. Le risque est identique aux patients dialysés (niveau de preuve III-2).

3. Hérité

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 [16].

▼ Maladie de Von Hippel-Lindau :

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

Ce syndrome associe des hémangioblastomes de la rétine et du cervelet (60 à 80% des cas), des carcinomes à cellules claires du rein et des kystes du rein (30 à 60 % des cas), des kystes et des tumeurs pancréatiques (30 à 70% des cas), des phéochromocytomes (10 à 20% des cas) et des tumeurs du sac endolymphatique (2 à 11% des cas). Le cancer du rein est la cause principale des décès chez les patients porteurs de 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) [17].

▼ Cancer du rein commun familial :

Ces cancers ont en commun la survenue précoce avant 45 ans, la bilatéralité, la multifocalité et les récurrences fréquentes. Il existerait une prédisposition génétique à transmission autosomique dominante à pénétrance variable en fonction de l'âge. Certaines anomalies cytogénétiques ont été mises en évidence dont des translocations. La recherche de mutations du gène VHL et un caryotype, 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 associés. Un gène prédisposant (BHD) a été retrouvé.

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

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

4. L'hypertension artérielle

L'HTA est un facteur de risque de développement d'un carcinome rénal [18,19] (niveau de preuve III-2). Il n'existe pas de lien entre la survenue d'un cancer du rein et une classe d'anti-hypertenseur comme cela avait été évoqué avec les diurétiques thiazidiques [18].

Le mécanisme liant HTA et cancer du rein n'est pas clair. L'hypothèse serait une hypersensibilité des tubules aux carcinogènes en rapport avec des altérations métaboliques et fonctionnelles [20].

L'hypothèse d'une augmentation de l'incidence dans cette population par une surdéttection des cancers dans cette population surveillée n'a pas été retenue.

5. L'obésité

L'obésité est reconnue comme étant un facteur de risque tant chez l'homme que chez la femme [14,16] (niveau de preuve III-2). Chez l'homme une obésité de type androïde serait plus néfaste qu'une obésité de type gynoïde. L'augmentation du risque serait liée à un mécanisme de peroxydation des lipides et dans les modifications hormonales (augmentation de l'IGF1, des hormones stéroïdennes) [20].

6. La race

Aux Etats-Unis l'incidence est plus élevée parmi la population noire et le gradient s'accroît avec le temps [20] (niveau de preuve III-2).

II. Facteurs environnementaux

1. Tabagisme

Le tabagisme est un facteur de risque admis de cancer du rein [20] (niveau de preuve III-2).

Le risque relatif (1,38 plus marqué chez l'homme) est dose dépendant et s'infléchit après une période de sevrage de 10 ans [22]. Le risque relatif est de 2,03 chez l'homme et de 1,58 chez la femme en cas de consommation de plus de 1 paquet par jour. Le tabagisme passif est également impliqué [22].

2. L'alcool

Ne semble pas augmenter le risque de cancer du rein et semblerait même associé à une diminution de l'incidence de cancer du rein [23].

3. Exposition professionnelle

L'actualité a fait récemment ressortir que l'exposition prolongée à des toxiques professionnels pouvait générer une recrudescence de cancer. Récemment c'est le chloracétate C5 utilisé dans une usine d'alimentation animale qui a été incriminé dans la genèse de cancers. Aucune étude n'a pour le moment été publiée sur le sujet. Le Trichloroéthylène a été incriminé avec des données contradictoires (niveau de preuve IV-1). Il est utilisé comme solvant des graisses et dans le nettoyage des métaux dans les industries textiles, de peinture, métallurgiques. Il est classé comme cancérigène probable mais son rôle dans l'apparition de cancers du rein est débattu [24].

RAPPEL ANATOMIQUE

DES REINS

Les reins sont des organes pleins, sécréteurs de l'urine. Ils sont situés de part et d'autre du rachis, dans la région rétropéritonéale latérale, contre la paroi postérieure de l'abdomen.



Figure 1.1 : Rein in situ (laboratoire d'anatomie et de microchirurgie FMPPF)

1. VCI	8. Veine mésentérique	12. Uretère droit
2. Veine rénale droite	inférieure	13. Muscle psoas
3. Veine rénale gauche	9. Artère mésentérique	14. Aorte abdominale
4. Foie	inférieure	15. Sigmoïde
5. Pancréas	10. Uretère gauche	16. Glande surrénale
6. rein droit	11. Veine gonadique	droite.
7. Rein gauche	droite	

I. Configuration externe

1. Situation et projections

Les reins sont situés au niveau de la partie haute de la région rétro péritonéale latérale, de chaque côté de la colonne vertébrale, à la hauteur des vertèbres thoraciques T11 et T12, et des vertèbres lombaires L1 et L2.

Le rein droit étant plus bas situé, que le rein gauche, il s'étend du bord inférieur de la 11ème côte au processus costiforme de la 3ème vertèbre lombaire.

Le rein gauche, s'étend du bord supérieur de la 11^{ème} côte au bord inférieur du corps de la 3ème vertèbre lombaire.

2. Forme (Figure 1.2)

La forme est celle d'un haricot, chaque rein est constitué de :

- Deux faces, antérieure (ou ventrale) et postérieure (ou dorsale) ;
- Deux bords, externe (ou latéral) et interne (ou médial) ;
- Deux extrémités ou pôles, supérieur (ou cranial) et inférieur (ou caudal).

3. Couleur et consistance

La surface des reins est lisse chez l'adulte et poly lobulée chez l'enfant (cette Lobulation, dite fœtale, tend à disparaître avec l'âge). Leur couleur est rouge sombre, leur consistance ferme.

4. Dimensions

Son volume varie de 135 à 150cm³, son poids est d'environ 140 g (110-160) chez l'homme, et 125 g chez la femme.

Sa longueur est de 12 cm (9-14,5),

Sa largeur de 6 cm (4,5-7,5), et son épaisseur de 3 cm (3-4,5).

Le rein gauche est plus long d'environ 1 cm. La différence entre les deux reins ne doit pas dépasser 2cm.

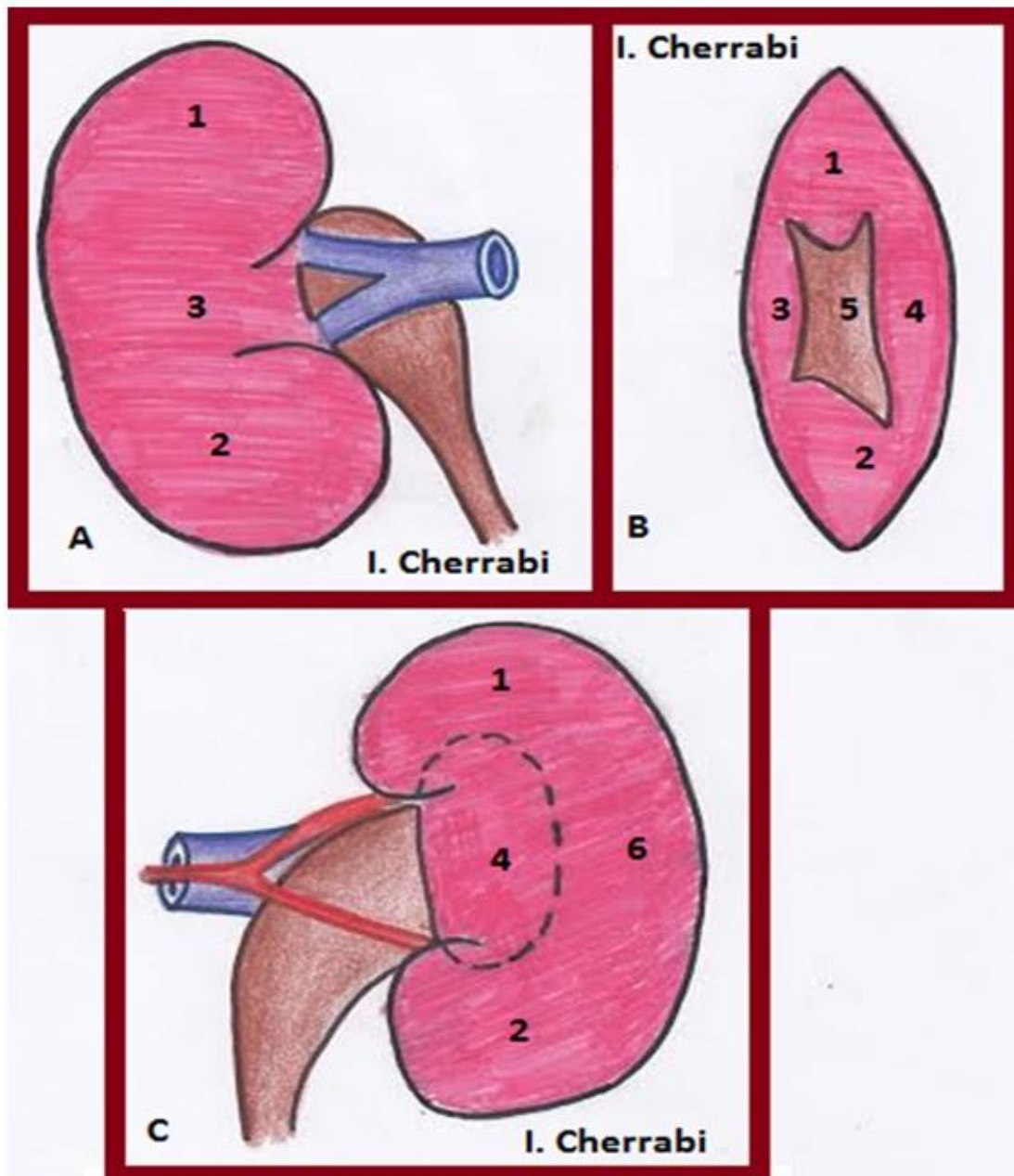


Figure 1.2 : Configuration externe du rein droit.

A. Face antérieure ; B. Bord médial avec le hile rénal, C. Face postérieure, avec projection des limites du sinus rénal.

- | | |
|-------------------------------|--------------------------------|
| 1. Pôle supérieur ; | 4. Lèvre postérieure du hile ; |
| 2. Pôle inférieur ; | 5. Hile ; |
| 3. Lèvre antérieure du hile ; | 6. Projection du sinus rénal. |

II. Configuration interne

1. La capsule fibreuse

Cet enveloppe fibreuse contient quelques fibres élastiques et musculaires lisses. Unie au parenchyme sous-jacent par quelques trabécules ténus, elle est facilement détachable. Elle tapisse aussi le sinus rénal et se continue avec les calices mineurs (Figure 1.3).

2. Le parenchyme rénal

Le parenchyme rénal comprend deux parties, l'une interne, la médulla, l'autre externe, le cortex.

2.1. Médulla rénale

La médulla rénale est constituée de zones triangulaires appelées pyramides rénales (ou pyramides de Malpighi). Les pyramides rénales contiennent des tubules rénaux droits et les tubules collecteurs (Figure 1.3). Elles sont au nombre de huit à dix par rein. Leur sommet fait saillie dans le sinus rénal et forme les papilles rénales [25].

2.2. Cortex rénal

Le cortex rénal est la zone de filtration glomérulaire (Figure 1.3). Il est de couleur rougeâtre et de consistance friable. Il mesure 1 cm d'épaisseur entre la base des pyramides rénales et la capsule.

Chaque pyramide rénale, avec la zone de cortex rénal qui l'entoure et la prolonge jusqu'à la capsule du rein, forme un lobule rénal.

3. Lobes et lobules rénaux [26]

Le rein est formé d'environ 7 à 13 lobes, plus apparents sur le rein fœtal. Chaque lobe est défini par une pyramide rénale et la portion de cortex qui lui est associée (Figure 1.3).

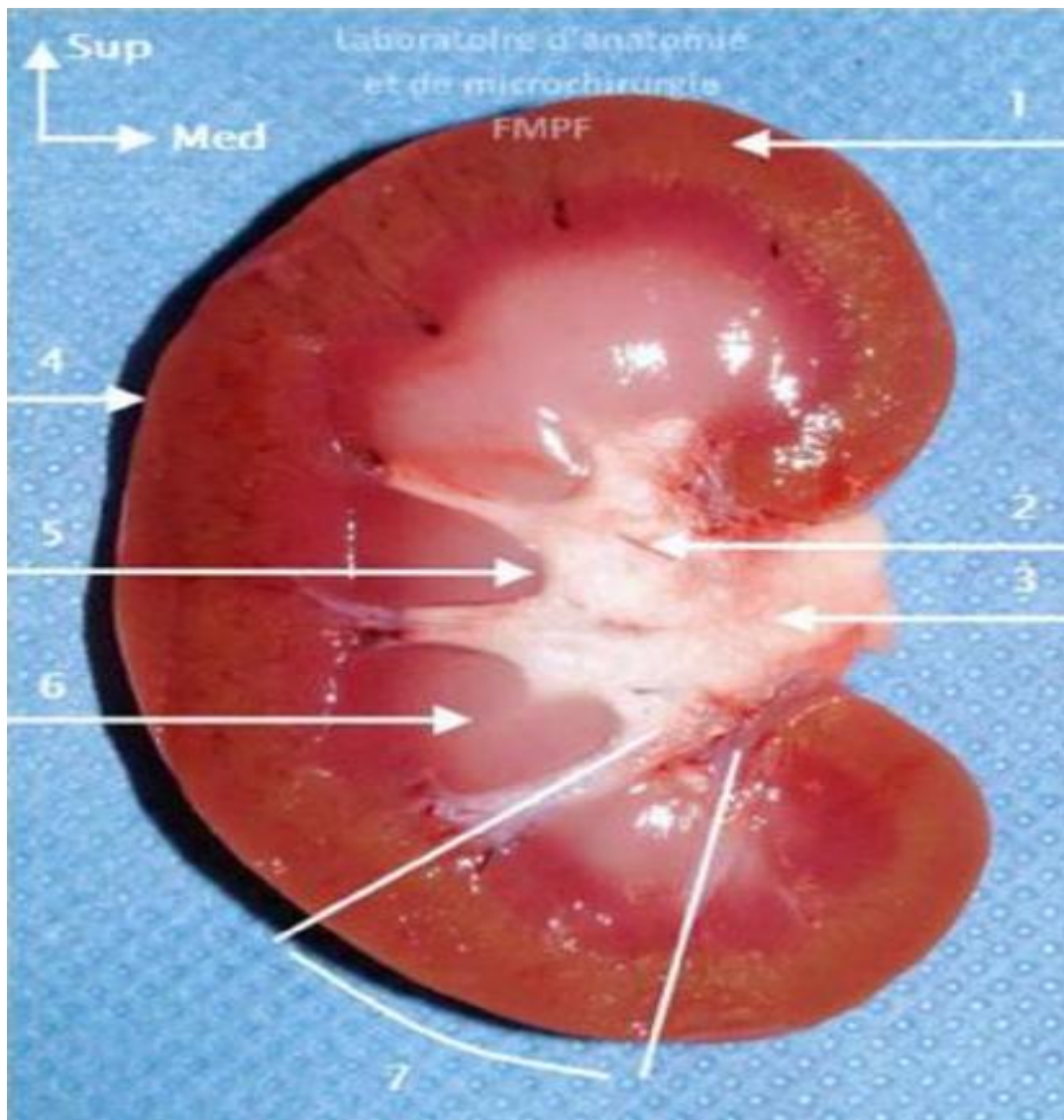


Figure 1.3 : Coupe longitudinale du rein droit.

- | | |
|-----------------------|----------------------|
| 1. Cortex rénal ; | 5. Papille rénale ; |
| 2. Calices rénaux ; | 6. Pyramide rénale ; |
| 3. Bassinet ; | 7. Lobule rénal. |
| 4. Capsule fibreuse ; | |

4. Le sinus rénal

Le sinus rénal est une cavité qui contient les ramifications du pédicule rénal et la VES intra rénale. Ses parois sont constituées de parenchyme rénal. Elles sont irrégulières et faites de saillies coniques, les papilles rénales. Entre les papilles, le parenchyme forme des bourrelets appelés colonnes rénales recouvertes par la capsule.

III. Fascia rénal, Eléments gras

1. Fascia rénal (Figure 1.4 , 1.5)

Le fascia rénal est une condensation du tissu conjonctif rétro péritonéal délimitant la loge rénale. Celle-ci contient le rein, son pédicule, la glande surrénale et la capsule adipeuse du rein.

Le fascia rénal se compose de deux feuillets :

- Le feuillet pré rénal (ou fascia de Gerota) est fin et adhère au péritoine pariétal postérieur.
- Le feuillet rétro rénal (dit de Zuckerkandl) figure une lame résistante, dissécable, nacrée, interposée entre la face postérieure du rein et les aponévroses des muscles rétro rénaux. [27]

2. Eléments gras

Autour de chaque rein se trouve une abondante masse grasseuse dont l'ensemble forme la capsule grasseuse du rein. L'étude des fascias permet de distinguer la capsule adipeuse et la graisse par rénale.

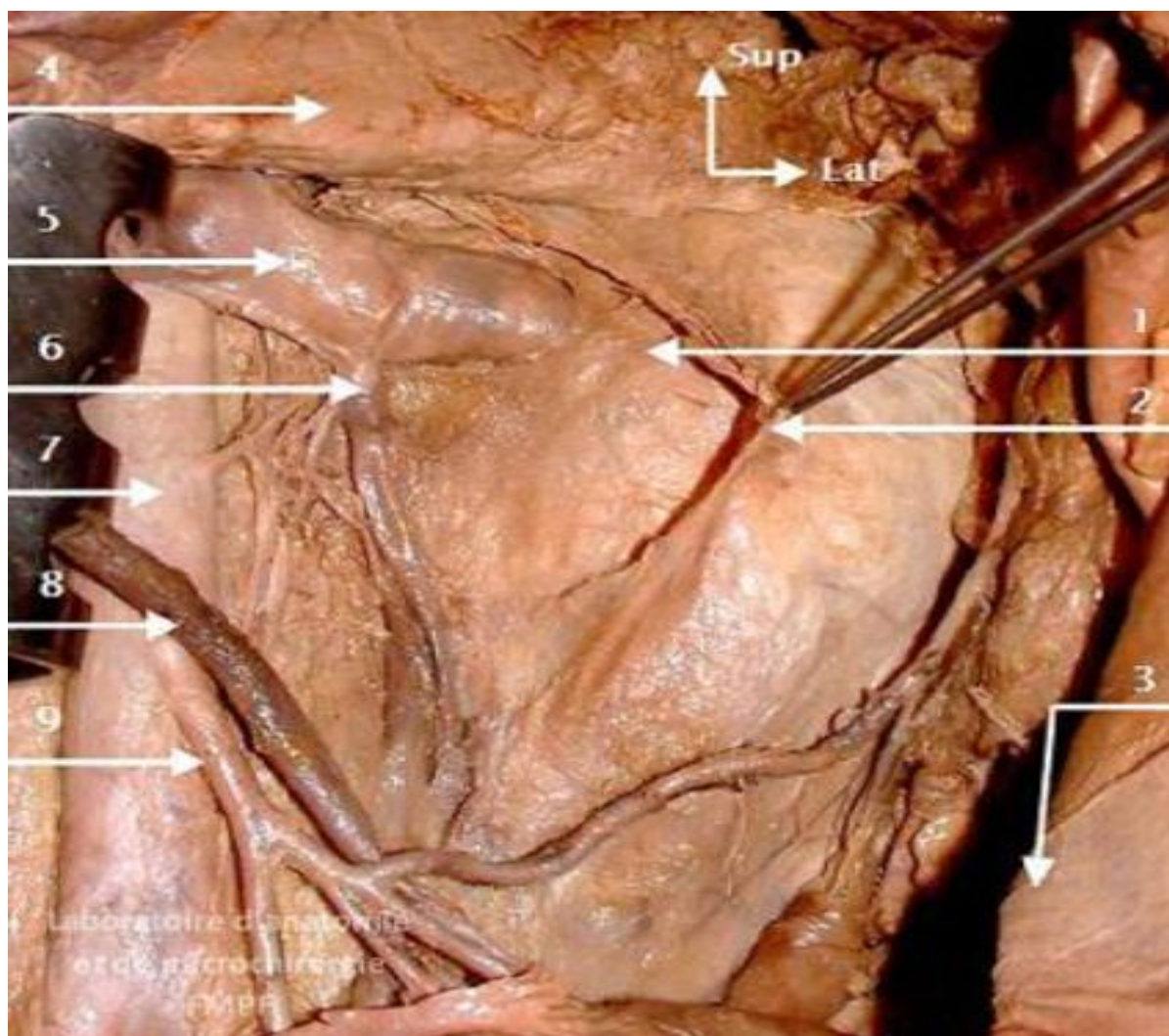


Figure1.4 : Vue antérieure de la loge rénale gauche (Colon et intestin grêle écartés).

- | | |
|---|------------------------------------|
| 1. Rein Gauche ; | 6. Veine gonadique gauche ; |
| 2. Fascia prérenal (Fascia de Gerota) ; | 7. Aorte abdominale ; |
| 3. Paroi abdominal antérieure ; | 8. Veine mésentérique inférieure ; |
| 4. Pancréas ; | 9. Artère mésentérique inférieure. |
| 5. Veine rénale gauche ; | |

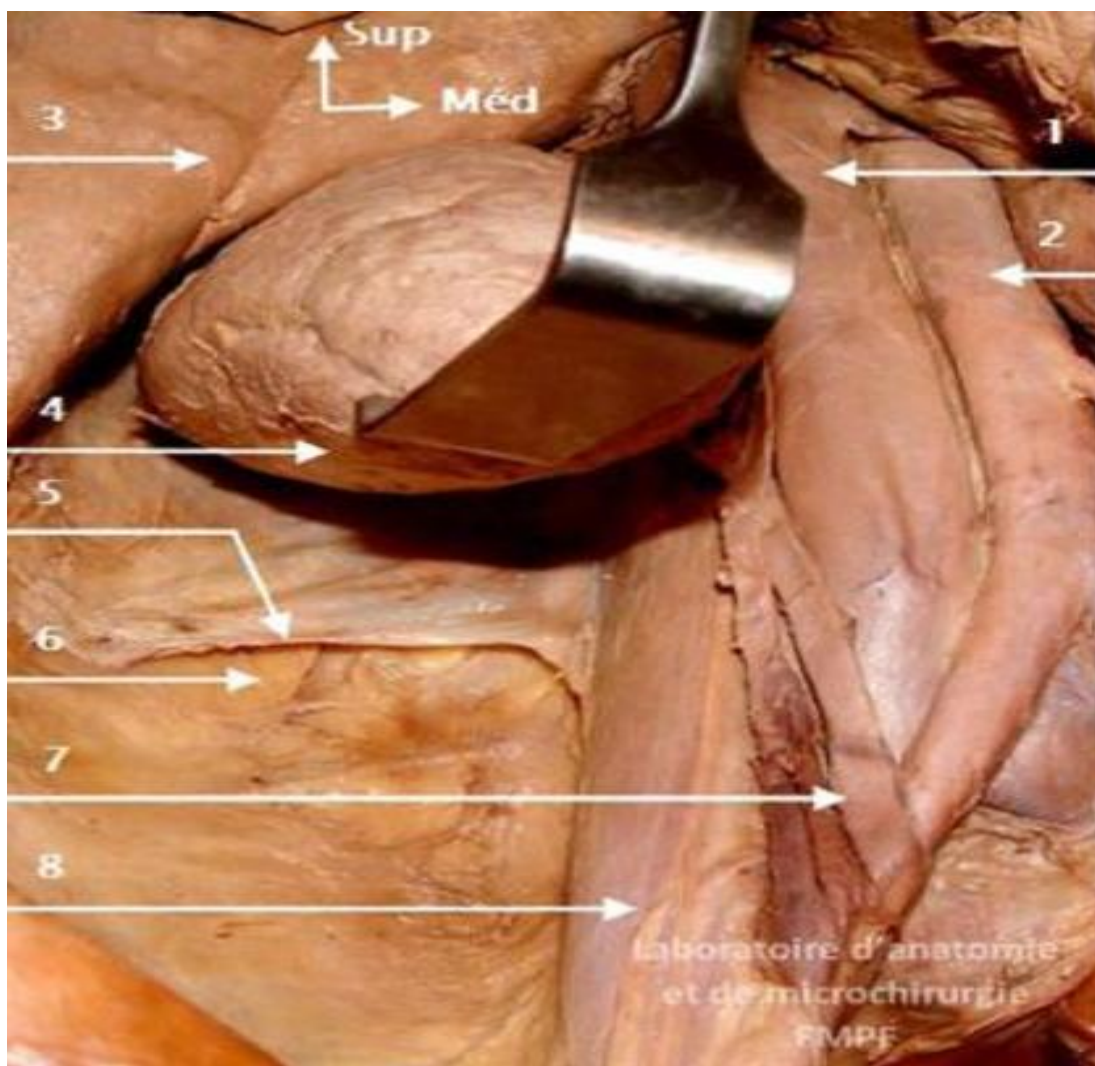


Figure 1.5 : Vue antérieure de la paroi abdominale postérieure (rein écarté).

- | | |
|------------------------------------|---|
| 1. VCI ; | 5. Fascia rétro rénal sectionné (fascia de Zuckerkandl) ; |
| 2. Aorte abdominale ; | 6. Graisse pararénale ; |
| 3. Foie ; | 7. Uretère ; |
| 4. Rein droit (face postérieure) ; | 8. Muscle psoas. |

IV. Rapports anatomiques

1. Rapports postérieurs

En dehors de la loge rénale, la face postérieure du rein s'applique en haut sur le diaphragme, en bas sur la paroi lombaire. On peut donc subdiviser les rapports postérieurs en deux segments : un segment supérieur diaphragmatique et un segment inférieur lombaire.

- Le segment diaphragmatique :

Au-dessus de la 12^{ème} côte, la face postérieure du rein répond successivement, et d'avant en arrière, par l'intermédiaire de la graisse pararénale, à :

- Ø Un premier plan constitué par les faisceaux du diaphragme, issus de l'arcade du psoas (ligament arqué latéral).

- Ø Le deuxième plan est représenté par le récessus pleural costodiaphragmatique.

- Ø Le troisième plan est formé à droite par les côtes 11 et 12 et l'espace intercostal correspondant, et à gauche par la 12^{ème} côte et le dernier espace intercostal.

- Le segment lombaire :

Le segment lombaire répond aux parties molles de la fosse lombaire comprise entre la colonne vertébrale, la 12^{ème} côte et la crête iliaque, correspondant aux différents éléments de la voie d'abord habituelle, postérieure du rein (figure 1.6).

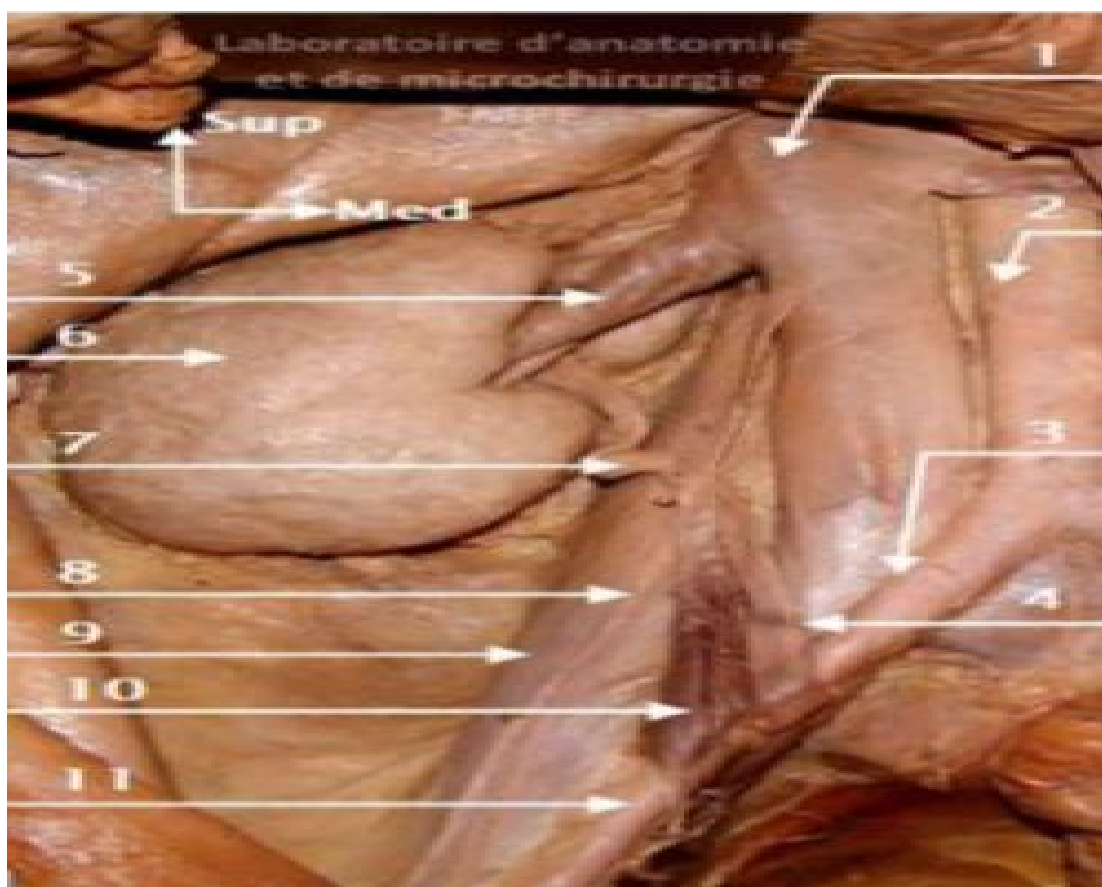


Figure 1.6 : Rapports avec la paroi abdominale postérieure (vue de face).

- | | |
|-------------------------------|--|
| 1. VCI ; | 8. Fascia rétrorenal (fascia de Zuckerkandl) ; |
| 2. Muscle Psoas ; | 9. Muscle carré des lombes ; |
| 3. Uretère droit ; | 10. Nerf ilio inguinal ; |
| 4. Veine gonadique droite ; | 11. Muscle transverse et graisse pararénale ; |
| 5. Nerf génitifémoral droit ; | 12. Artère lombaire droite. |
| 6. Foie ; | |
| 7. Rein droit écarté ; | |

2. Rapports antérieurs (Figure 1.7)

En dehors de la loge rénale, la face antérieure du rein répond par l'intermédiaire de la graisse para rénale, mince et discontinue, aux organes digestifs. Ils sont différents à droite et à gauche.

- Rein droit :

La partie supérieure répond par l'intermédiaire du péritoine pariétal postérieur, à la face inférieure du foie.

La partie interne du rein répond par l'intermédiaire du fascia de Treitz à la deuxième portion du duodénum.

Sur sa partie inférieure, le rein est en contact avec l'angle droit du côlon.

Tous ces éléments sont recouverts par la face inférieure du foie et de la vésicule biliaire qui retombent sur eux comme un couvercle [28].

- Rein gauche :

La partie gauche du pancréas, accompagnée des vaisseaux spléniques, croise la partie moyenne du rein.

La face rénale de la rate s'appuie par l'intermédiaire du péritoine pariétal postérieur sur la partie externe du pôle supérieur du rein gauche.

L'estomac entre en rapport par l'intermédiaire de la bourse omentale (ou l'arrière cavité des épiploons) avec la face antérieure du rein gauche, selon une surface triangulaire, limitée en bas par le pancréas, en dehors par la rate et en dedans par la glande surrénale.

Au-dessous du pancréas, la face antérieure du rein, tapissée du fascia rétro colique gauche, est croisée par l'extrémité gauche de la racine du méso côlon transverse.

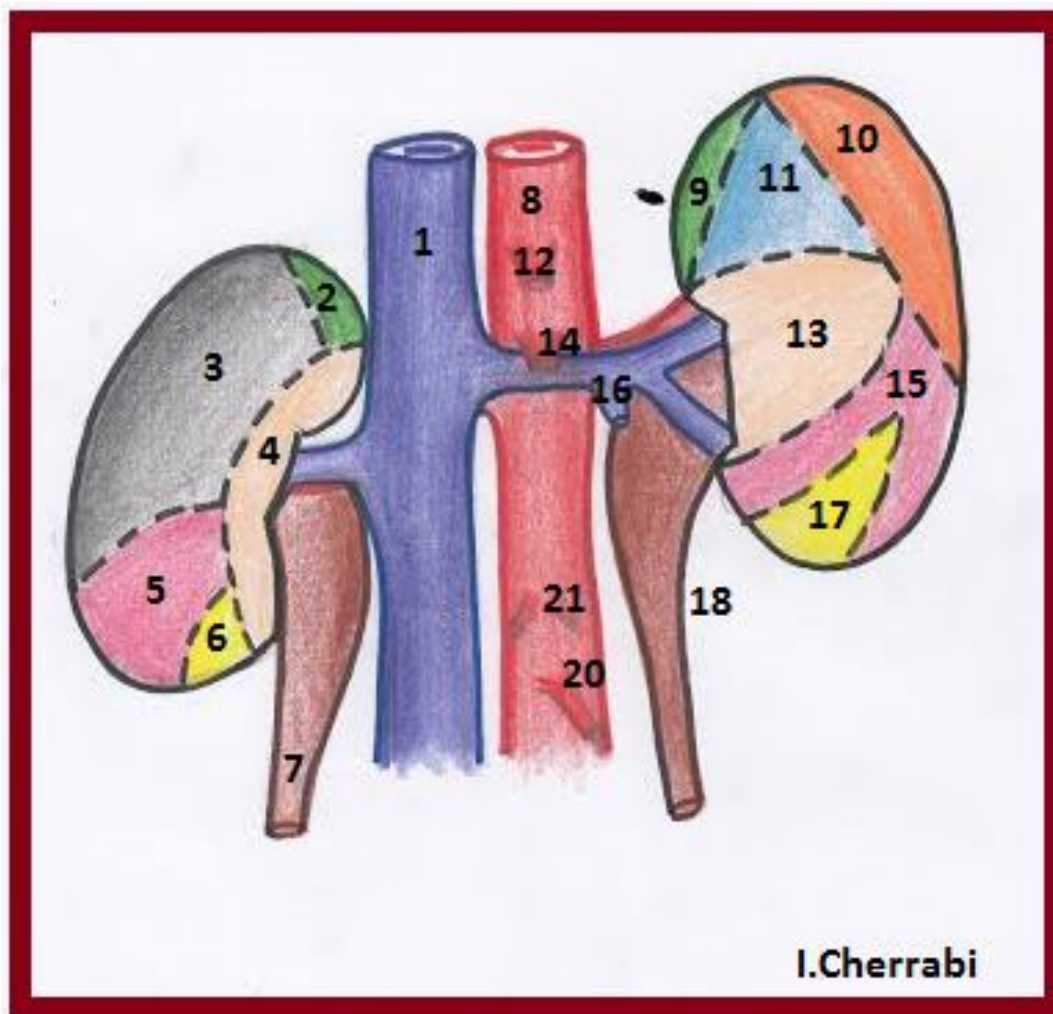


Figure 1.7: Diagramme des rapports antérieurs des reins.

- | | |
|---|---|
| 1. VCI ; | 11. Surface gastrique ; |
| 2. Surface de la surrénale droite ; | 12. tronc coelique ; |
| 3. Surface hépatique et de la vésicule biliaire ; | 13. Surface pancréatique ; |
| 4. Surface duodénale ; | 14. Artère mésentérique supérieure ; |
| 5. Surface colique droite ; | 15. Surface colique gauche ; |
| 6. Surface mésocolique ascendante ; | 16. Veine testiculaire ou ovarique gauche ; |
| 7. Uretère droit ; | 17. Surface mésocolique descendante ; |
| 8. Aorte ; | 18. Uretère gauche ; |
| 9. Surface de la surrénale gauche ; | 19. Artères ovariennes ou testiculaires ; |
| 10. Surface de la rate ; | 20. Artère mésentérique inférieure. |

3. Rapports externes

Le bord latéral du rein droit est longé par le foie.

Le bord latéral du rein gauche répond à la rate, à l'angle colique gauche et au ligament phrénico-colique.

4. Rapports internes

La partie moyenne correspond au hile rénal qui sépare les parties supra-hilaire et infra-hilaire.

V. Pédicule rénale

Le pédicule rénal est constitué par l'ensemble des éléments qui entrent ou qui sortent du hile rénal, ce sont : le bassinet, l'artère rénale, la veine rénale, des lymphatiques et des nerfs.

Le pédicule rénal mesure 2 à 4 cm de longueur ; 2 à 5 cm de hauteur et 1 à 2 cm d'épaisseur. Ce pédicule paraît extensible du fait de l'élasticité propre de ses éléments.

1. La voie excrétrice supérieure intra rénale (Figure 1.8)

La VES est divisée en VESI : calices et pelvis rénal (ou pyélon), et extrarénale : l'uretère.

La VESI est située à l'intérieur du sinus rénal. Elle est constituée des calices mineurs et majeurs et du pelvis rénal (ou pyélon). Les calices mineurs, portion initiale de la VESI, recueillent les urines excrétées par l'aire criblée des papilles rénales. Les calices majeurs leur font suite et se jettent dans le pelvis rénal, cavité excrétrice centrale du sinus rénal.

La capacité de la VESI est faible, inférieure à 3 ml. Sa fonction excrétrice est permanente en collectant les urines sécrétées par les reins, mais elle ne constitue pas un réservoir des urines. La fonction de réservoir est entièrement assurée par la vessie [25].

- Calices mineurs :

Les calices mineurs sont des conduits moulés sur les papilles rénales. Ils forment ainsi des cavités convexes vers l'extérieur, dont le nombre est égal à celui des papilles rénales (de huit à dix). D'une longueur de 1 à 2 cm, il existe des calices mineurs simples et composés. Un calice mineur composé est plus large et correspond à la réunion de plusieurs calices simples autour d'une papille composée [25].

- Calices majeurs :

Les calices majeurs sont formés par la confluence de deux à quatre calices mineurs. D'un nombre variant de deux à cinq, les calices majeurs sont disposés dans le plan frontal du rein. Dans 65 % des cas, il existe deux calices majeurs, supérieur et inférieur, et dans 32 % des cas, trois : supérieur, moyen et inférieur [29].

La longueur et la largeur des calices majeurs est variable, mais ils confluent tous vers le pelvis rénal [25].

- Le pelvis rénal (ou pyélon) :

Le pelvis rénal a une forme triangulaire. Il est aplati d'avant en arrière et possède :

Ø deux faces, antérieure et postérieure ;

Ø un bord médial presque vertical ;

Ø un bord inférieur horizontal et concave ;

- Ø un sommet, inférieur, qui répond à l'abouchement de l'uretère pour former la jonction pyélourétérale ;
- Ø une base, qui reçoit les calices majeurs dans le sinus rénal. Sa morphologie est variable et dépend du nombre de calices qu'il reçoit. Dans le cas le plus fréquent, où il reçoit deux calices majeurs, on parle de pelvis rénal bifide. S'il reçoit trois calices majeurs, il est dit pyélique. Rarement, il peut recevoir directement les calices mineurs et prendre une forme globuleuse (3 %) [29].

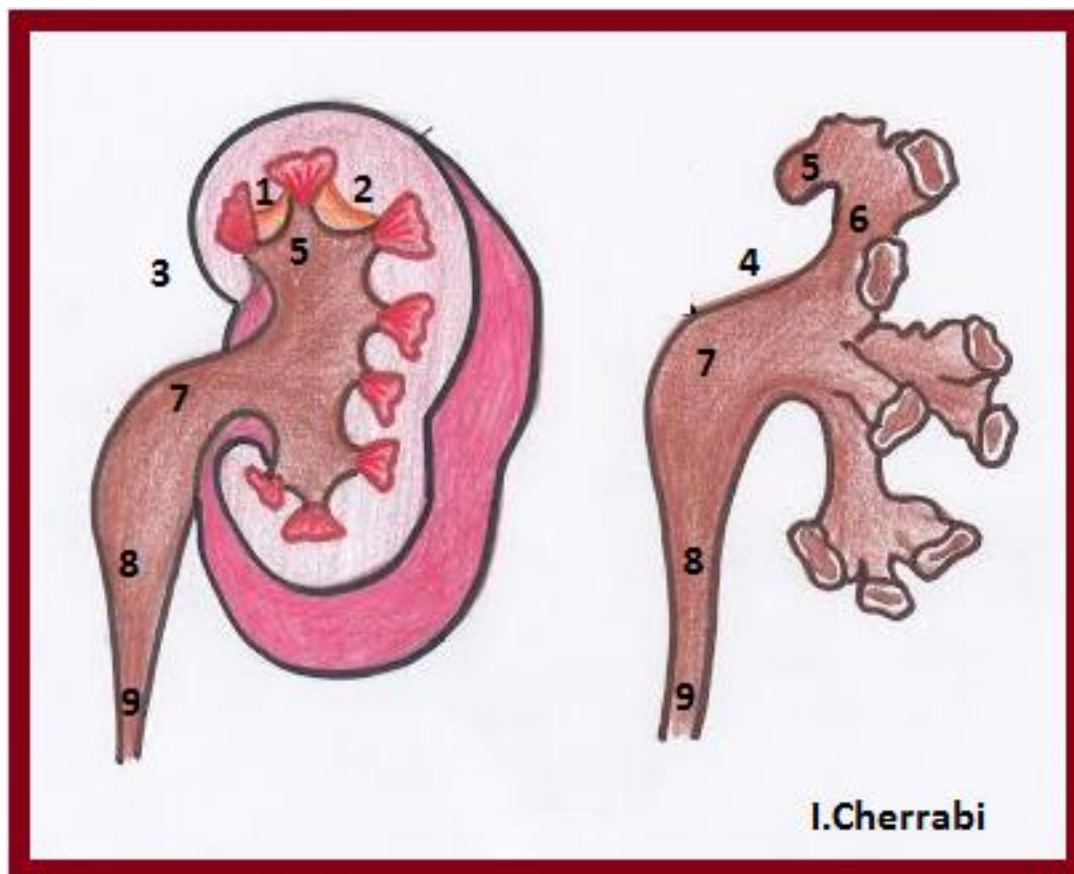


Figure 1.8: Morphologie externe de la voie excrétrice supérieure intrarénale (vue de face) [25]

- | | |
|---------------------|------------------------------|
| 1. Colonne rénale ; | 6. Calice majeur ; |
| 2. Capsule rénale ; | 7. Pelvis rénal ; |
| 3. Papille rénale ; | 8. Jonction pyélourétérale ; |
| 4. Fornix ; | 9. Uretère. |
| 5. Calice mineur ; | |

2. Artères rénales [25]

Assurant non seulement la vascularisation du rein, mais aussi celle du ségment initial de la VES, et d'une partie de la glande surrénale.

Les deux artères rénales ont pour origine les faces latérales de l'aorte abdominale. Elles naissent au même niveau, au tiers inférieur de L1, à environ 2 cm en dessous de l'origine de l'artère mésentérique supérieure (Figure 1.9). Elles se portent transversalement, oblique en bas et en arrière, vers chaque hile rénal. Leur diamètre est de 6 à 8mm, et leur longueur de 3 à 4 cm à gauche et de 5 à 6 cm à droite. Physiologiquement, leur débit est de 1,2 l/min, ce qui correspond à environ 20 % du débit cardiaque. Chaque artère repose sur un pilier du diaphragme, puis sur le muscle grand psoas, et constitue l'élément le plus postérieur du pédicule rénal. À droite, l'artère rénale passe en arrière de la VCI, puis en arrière de la veine rénale droite. Chaque artère rénale se divise au hile en deux branches terminales principales qui cheminent de part et d'autre de la VES : un rameau antérieur dit prépyélique et un rameau postérieur dit rétropyélique. Chaque rameau se divise ensuite en branches intrarénales dites segmentaires. Le calibre des ramifications artérielles antérieures est plus important que celui des ramifications postérieures.

3. Veines rénales

Elles drainent le sang veineux du rein, de l'atmosphère adipeuse périrénale du bassinet, de la partie supérieure de l'uretère et de la surrénale gauche.

Chaque veine rénale a pour origine la réunion des veines intrarénales à l'intérieur du sinus rénal. Les veines intrarénales dites segmentaires sont disposées en réseau péricaliciel puis péripyélique. Au hile rénal, le réseau péripyélique se résout en deux ou trois troncs veineux antérieurs, à l'origine de la veine rénale [25]. Il peut exister également quelques branches grêles rétropyéliques [27]. Le diamètre des veines rénales est de 10 mm, et leur longueur de 2 à 3 cm à droite et de 7 à 8 cm à gauche. Physiologiquement, le débit des deux veines rénales représente un tiers du débit de la VCI, dont dépendent deux tiers du retour veineux total vers l'atrium droit. Chaque veine a un trajet transversal, oblique en haut et en dedans, et constitue l'élément le plus antérieur du pédicule rénal. Les veines rénales se terminent perpendiculairement sur les faces latérales de la VCI, à la hauteur du disque L1-L2. Leur ostium cave est avalvulé. À droite, la veine rénale se jette directement dans la VCI. À gauche, la veine, plus longue, croise perpendiculairement la face ventrale de l'aorte abdominale en passant en arrière de l'artère mésentérique supérieure, dans la pince aorto mésentérique.

La veine rénale gauche forme la limite inférieure d'un quadrilatère veineux (Rogie), limité en outre par la veine mésentérique supérieure, la veine mésentérique inférieure et le tronc spléno-mésaraïque (figure 1.10).

À droite comme à gauche, les veines rénales sont munies d'un très riche réseau anastomotique. Elles s'anastomosent en effet avec les veines capsulaires, les veines urétériques et les veines de la gonade par l'intermédiaire de l'arc veineux exorénal de Tuffier et Lejars [28] (Figure 1.11).

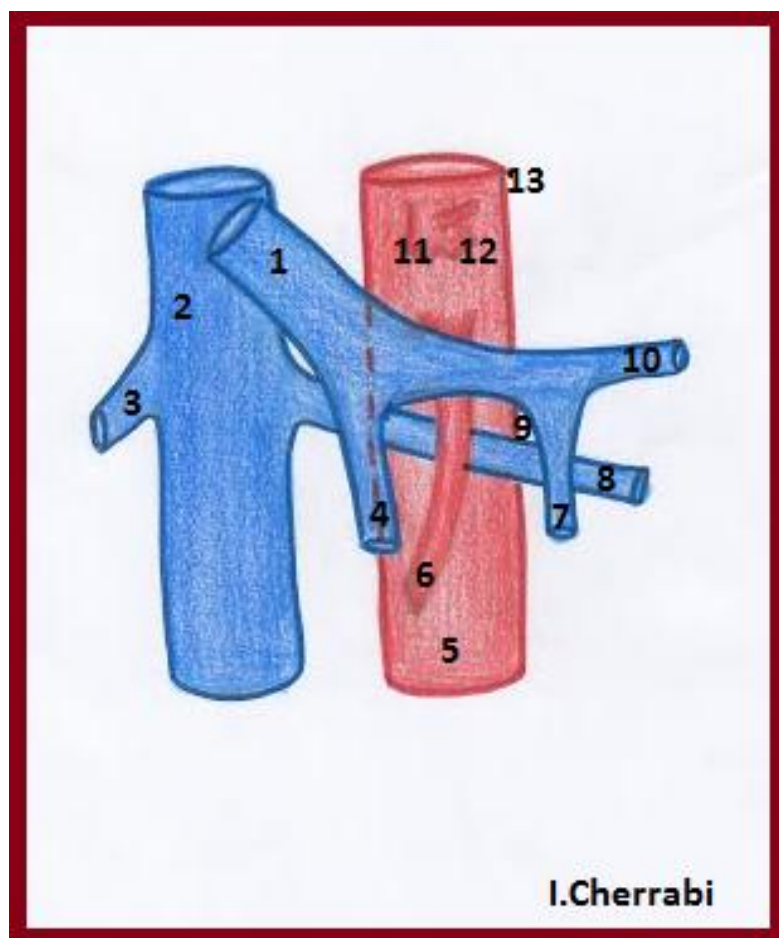


Figure 1.10 : Vue antérieure du quadrilatère veineux de Rogie

- | | |
|--------------------------------------|------------------------------------|
| 1. veine porte ; | 8. Veine rénale gauche ; |
| 2. VCI ; | 9. Quadrilatère veineux de Rogie ; |
| 3. Veine rénale droite ; | 10. Veine splénique ; |
| 4. Veine mésentérique supérieure ; | 11. Artère hépatique ; |
| 5. Aorte abdominale ; | 12. Artères splénique ; |
| 6. Artères mésentérique supérieure : | 13. Artère coronaire stomachique. |
| 7. Veine mésentérique inférieure ; | |

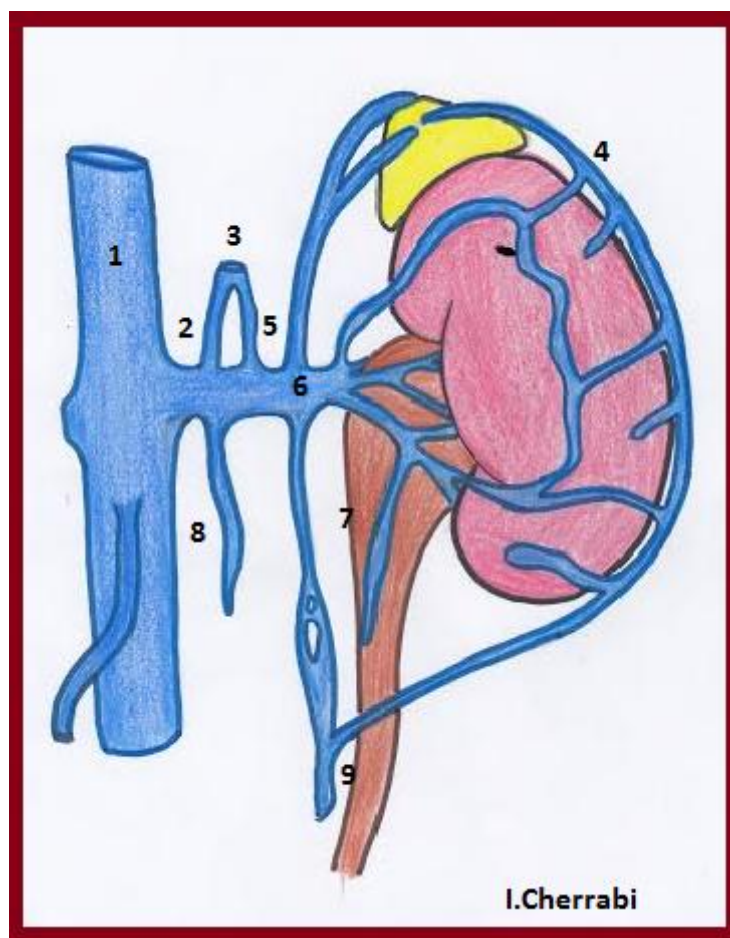


Figure 1.11 : Les veines rénales et le cercle veineux exorénal gauche

- | | |
|---|---|
| 1. VCI ; | 5. La veine surrénalienne principale gauche ; |
| 2. Tronc réno-azygo-lombaire de Tuffier et Lejars ; | 6. Veine rénale gauche ; |
| 3. Tronc hémi-azygos gauche ; | 7. Veine urétérale ; |
| 4. Anastomose veineuse du cercle exorénal ; | 8. Veine lombaire ascendante ; |
| | 9. Veine gonadique gauche. |

4. Lymphatiques [26]

Les Lymphatiques du rein naissent de deux plexus d'origine :

-Le plexus lymphatique intrarénal : Il entoure les tubules rénaux et se collecte dans le hile en 4 ou 5 troncs qui accompagnent, en avant et en arrière, la veine rénale ; ils aboutissent aux noeuds latéroaortiques et latérocaves.

-Le plexus lymphatique capsulaire : Il est situé dans les capsules fibreuse et adipeuse du rein qui rejoignent, au niveau du hile, les collecteurs Intrarénaux. Il peut s'anastomoser avec les lymphatiques des angles coliques.

5. Nerfs [25]

L'innervation rénale dépend du système nerveux autonome et du plexus rénal. Les afférences sympathiques du plexus rénal proviennent des ganglions du tronc sympathique de T10 à L1, via le nerf petit splanchnique, le nerf splanchnique imus, le premier nerf splanchnique lombaire Les afférences parasympathiques proviennent des nerfs vagues. Tous ces nerfs forment un plexus rénal périartériel qui peut présenter de petits ganglions rénaux, l'un d'eux étant à peu près constant, le ganglion aortico-rénal.

Anatomo-pathologie

Du cancer du rein

Les tumeurs rénales chez l'adulte sont représentées pour près de 90% par le CCR et par quelques tumeurs bénignes telles que l'oncocytome et l'angiomyolipome.

L'examen pathologique de la pièce est essentiel dans l'identification de ces tumeurs. Cet examen, qui suit les recommandations internationales, est réalisé à partir des pièces de néphrectomie totale ou partielle. Il est basé sur une première étape macroscopique suivie de prélèvements de la tumeur et des tissus environnants (tissu rénal non tumoral, sections chirurgicales vasculaires et de l'uretère, surrénale, ganglions, etc.) qui permettront de porter un diagnostic histologique de la tumeur [30].

Les tumeurs rénales primitives sont classées selon leur origine tissulaire. Cette classification par origine initialement proposée en 1997 à Heidelberg par les experts de l'Union internationale contre le cancer (UICC) et l'American joint comittee(AJC) a été détaillée dans la classification de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) en 2004 (19) (tableau 1) [31].

I. Carcinome à cellules rénales

Ø Définition

C'est la tumeur rénale de l'adulte la plus fréquente, représentant environ 80% à 85% de toutes les tumeurs rénales. 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.

Tableau 1: Classification de l'OMS 2004 des tumeurs du rein [7]

Tumeurs à cellules rénales	Carcinome à cellules rénales claires (ou conventionnelles) Carcinome kystique multiloculaire à cellules claires Carcinome à cellules rénales papillaires Carcinome à cellules rénales chromophobe Carcinome des tubes collecteurs de bellini Carcinome rénal médullaire Carcinome avec translocation X p11,2 avec expression TFE3 Carcinome associé au neuroblastome Carcinome fusiforme et tubuleux à stroma mucineux Carcinome à cellules rénales non classé Adénome papillaire cortical Oncocytome rénal
Tumeurs métanéphriques	Adénome et adénofibrome métanéphrique Tumeurs stromale métanéphrique
Tumeurs néphroblastiques	Néphroblastome Néphroblastome kystique partiellement différencié
Tumeurs neuroendocrines	Carcinoïde Carcinome endocrine Tumeur neuroectodermique primitive Neuroblastome Phéochromocytome
Tumeurs germinales	Tératome Choriocarcinome
Tumeurs mésenchymateuses	survenant principalement chez les enfants : Sarcome à cellules claires, Tumeurs Rhabdoïdes, Nephrome mésoblastique congénital, Tumeur rénale ossifiante des enfants Survenant principalement chez les adultes: Léiomyosarcome, Angiosarcome, Rhabdomyosarcome, Histiocytome fibreux, Ostéosarcome, Angiomyolipome dont la variété épithéloïde, Léimyome, Hémangiome, Lymphangiome, Tumeur à cellules juxtaglomérulaires, Tumeur cellulaire interstitielle rénomédullaire, Schwanome, Tumeur fibreuse solitaire.

Dans la classification OMS 2004, les CCR sont subdivisés selon leurs caractéristiques histologiques, cytogénétiques et évolutives [32] (tableau1).Il existe quatre principaux types:

1. Carcinome à cellules rénales claires (et/ou acidophiles) ou conventionnelles

C'est le type histologique le plus fréquent, représente près de 70% de CCR, prenant son origine à partir du tube contourné proximal.

Aspect macroscopique : la plupart des ces tumeurs sont isolées (4% de multifocalité et 0.5% à 3% de bilatéralité). Cette tumeur est le plus souvent périphérique, bombant à la surface corticale. La limite entre la tumeur et le tissu rénal est en général bien définie, avec formation d'une pseudo capsule, d'aspect plutôt refoulant qu'infiltrant (figure 2.1 A). La pseudocapsule peut être infiltrée par la tumeur qui va poursuivre son extension. Les volumineuses tumeurs peuvent comporter des territoires de nécrose parfois pseudo kystiques, ou encore des remaniements hémorragiques, fibreux, et des calcifications des zones d'ossification.

Le tissu néoplasique est typiquement de couleur jaune d'or ou plus brune lorsqu'il existe une composante à cellules éosinophiles. L'extension de la tumeur dans la lumière de la veine rénale, de ses branches ou de la veine cave est classique.

Aspect microscopique : L'architecture est le plus souvent acineuse (en grappes), tubuleuse (alvéolaire), kystique ou solide avec un stroma pauvre mais grande richesse en vaisseaux fins et anasomosés. Les cellules ont un cytoplasme riche en lipides et en glycogène, expliquant la couleur la couleur jaune de la tumeur à la macroscopie. Ce contenu lipidique du cytoplasme est dissout par les techniques histologiques, donnant un aspect clair, << vide >>, au cytoplasme, surligné par une membrane cytoplasmique bien visible (figure 2.1 E) Le glycogène n'est pas identifiable en coloration standard (hématoxyline-éosine (HE)). Ces cellules claires sont associées à des cellules éosinophiles (apparaissant rouges en HE) en abondance variable. Le noyau est de taille et forme variables selon les tumeurs, permettant

d'établir un grade nucléaire de Furhman, articulé sur quatre grades et représentant un paramètre pronostique [32].

Aspect génétique : Il est distinct des autres types de CCR par sa délétion spécifique du chromosome 3q. L'altération du chromosome 3Q est un événement précoce dans la tumorigénèse rénale.

Les séries de CCR conventionnelles non familiaux révèlent une importante fréquence d'altération du locus 3q25-26(VHL). Près de 50% d'entre eux présentent des mutations somatiques sur perte d'hétérozygotie (LOH) sur le locus VHL. De plus, 20% encore sont porteurs d'un deuxième allèle muet par hyperméthylation de la région du promoteur [33].

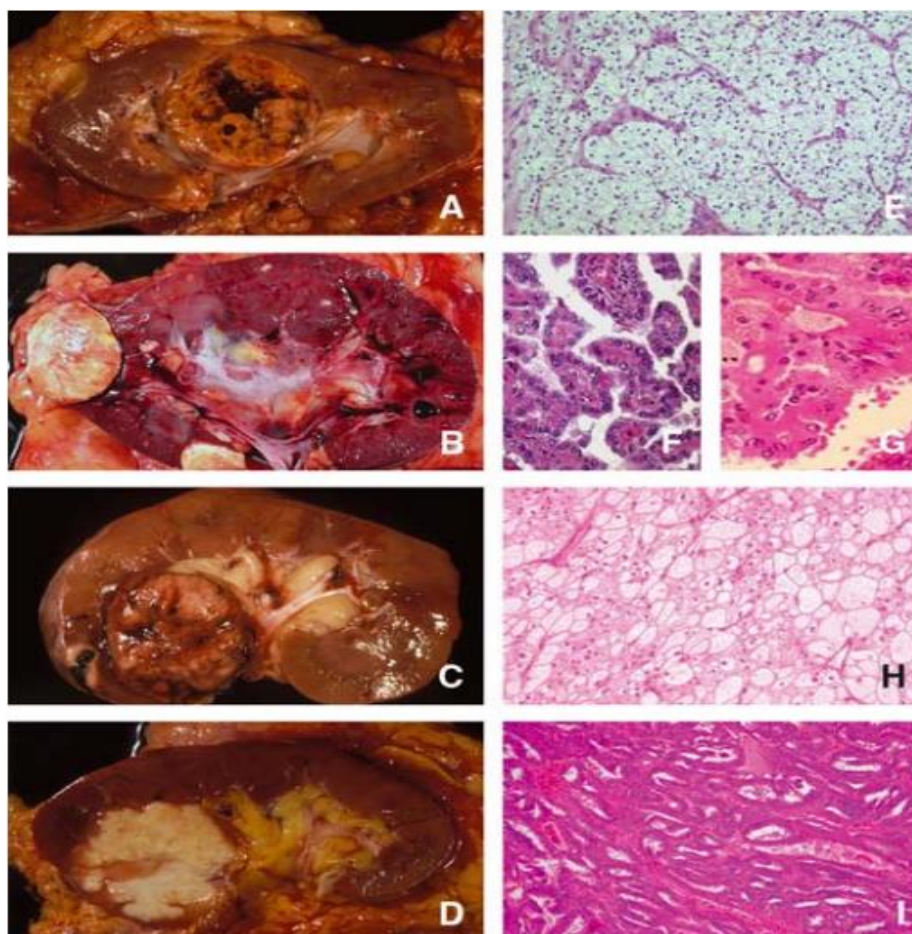


Figure 2. 1. Aspect macroscopiques des principaux types histologiques du carcinome à cellules rénales (CCR) (A à D). Aspects microscopiques (HE) (E à I) [7].

- 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 : la 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 type1, 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).

2. Carcinome à cellules rénales papillaires (tubulopapillaire)

Il représente 10% à 15% des CCR et son diagnostic repose sur des critères macroscopiques et histologiques précis. Il se distingue par des anomalies génétiques différentes des autres CCR.

Aspect macroscopique : Il s'agit d'une tumeur mesurant au moins 0.5cm de diamètre, ce qui le différencie d'un adénome papillaire cortical dont l'aspect microscopique est superposable. Cette tumeur, de situation périphérique, souvent localisée à un pôle et confinée au cortex, est limitée par une pseudocapsule épaisse, Elle est de couleur jaune beige, de consistance souple, veloutée. Les remaniements hémorragiques ou nécrotiques sont cependant fréquents (figure 2.1B). Comparé aux autres types tumoraux, le CCR papillaire est souvent multifocal (39%), voire bilatéral (4%), et souvent associé à des adénomes papillaires corticaux.

Aspect microscopique : Le diagnostic de CCR papillaire repose sur la présence d'une architecture à prédominance papillaire ou tubulo-papillaire, sans cellules claires. Les papilles sont constituées d'axes conjonctivaux vasculaires fins souvent distendus par des amas de macrophages spumeux et des calcifications, tapissées de cellules carcinomateuses. On distingue deux types morphologiques parmi les carcinomes papillaires.

Le type 1 a des papilles tapissées d'une couche unistratifiée de petites cellules au cytoplasme étroit et au noyau de petite taille. Le type 2 a des papilles tapissées de cellules plus larges, éosinophiles, pseudostratifiées, avec un noyau assez volumineux à nucléole proéminent (grade nucléaire de Fuhrman plus élevé) (figure 2.1F et 2.1 G). Sur le plan immuno-histo-chimique, l'expression de la cytokératine 7 est plus fréquente dans les types 1 que les types 2.

Cette distinction a un intérêt pronostique puisque, à grade et stade égal, les patients porteurs d'un CCR papillaire de type 1 présentent une survie plus longue que ceux de type 2 [34].

Aspect génétique : Les trisomies 7 et 17 ainsi que la perte du chromosome Y sont caractéristiques des CCR papillaires, également observées dans les adénomes papillaires, faisant évoquer la relation entre ces deux entités tumorales. Une mutation du proto-oncogène *met* (7q31) est en cause dans un certain nombre de CCR papillaires (héréditaires) de type 1 et quelques mutations occasionnelles sont retrouvées dans des cas CCR papillaires apparemment sporadiques [33].

3. Carcinome à cellules rénales chromophobe

Il représente environ 5% des CCT dans les séries. Il serait développé à partir des cellules intercalaires des tubes collecteurs. Ce type histologique peut être confondu avec les oncocytomes, tumeurs rénales bénignes. Il a un meilleur pronostic que les autres types histologiques de CCR, de stade souvent peu avancé au moment du diagnostic, mais il peut cependant évoluer de façon péjorative avec survenue de métastases et décès rapide [31].

Aspect macroscopique : Souvent unilatérale, cette tumeur est bien limitée, de couleur beige à brun clair, parfois grisâtre ou jaune, souvent homogène, sans grand remaniement nécrotique ou hémorragique, pouvant atteindre une taille tumorale considérable, de 2 à 22 cm (en moyenne 8 cm) (figure 2.1C) [35].

Aspect microscopique : Le cytoplasme est caractérisé par son abondance en microvésicules en microscopie électronique. Il est le plus souvent d'architecture solide, parfois trabéculaire ou alvéolaire [35].

Les cellules ont un aspect particulier, avec une variation de teinte du cytoplasme liée au rapport entre la quantité en microvésicules et en mitochondries,

avec des limites bien définies lui donnant un aspect de cellules végétales (figure 2.1H).

Ces microvacuoles cytoplasmiques apparaissent colorées en bleu par la coloration au fer colloïdal de Hale. Le noyau est central ou excentré, à contours souvent discrètement irréguliers, souvent chiffons avec un nucléole à peine perceptible, cerné par un halo clair [35].

Ce type histologique de CCR doit être distingué de l'oncocytome, qui partage la même origine cellulaire. La distinction entre les deux tumeurs repose encore sur des éléments morphologiques (aspect du noyau, arrondi et régulier pour l'oncocytome) et sur la coloration de Hale (coloration apicale pour les cellules de l'oncocytome), les différentes études par le biais de marqueurs immunohistochimiques (dont la cytokératine 7) étant décevantes [35].

Aspect génétique : Les pertes chromosomiques combinées touchant les chromosomes 1, 2, 6, 10, 13,17 et 21 ainsi qu'une hypoploïdie sont observées dans les CCR chromophobes. Des altérations génétiques du chromosome 3 sont rapportées dans près de 25% des CCR chromophobes, mais aucune mutation du gène VHL n'a été décrite [35].

4. Carcinome des tubes collecteurs de Bellini

Ce carcinome est rare (moins de 1%); il dérive de la partie distale du néphron, plus précisément du tube collecteur. Ses aspects morphologiques sont extrêmement variables, rendant son diagnostic difficile. Il se caractérise sur le plan clinique comme une tumeur agressive, souvent métastatique au moment de sa découverte et d'évolution rapide, avec une nette prédominance masculine, survenant en général plus tôt que les autres types de CCR, entre 45 et 55 ans.

Aspect macroscopique : La tumeur est généralement plus petite que les CCR conventionnelles, d'environ 5 cm en moyenne, de couleur blanche grise, ferme, avec de possibles territoires de nécrose. Elle est en général mal limitée et se situe dans la région nodulaire pour s'étendre au sein de la graisse du sinus et dans le cortex (figure 2.1D).

Aspect microscopique : Le CCR des tubes collecteurs est constitué par des structures tubulaires, plus ou moins dilatées, parfois papillaires, tapissées d'une couche de cellules larges, acidophile avec un noyau proéminent en « clou de tapissier », atypique. Ces structures viennent infiltrer le tissu rénal en produisant le développement d'une stromaréaction desmoplasique, tout en laissant cependant persister quelques tubes rénaux et glomérules (figure 2.1I). L'existence d'une dysplasie du revêtement des canaux collecteurs tout comme les données immuno-histochimique (positivité des anticorps dirigés contre les marqueurs des tubes collecteurs : kératine de haut poids moléculaire (CK 19 et 3BE12), antigène de membrane épithéliale EMA, pectines UEA1 et PNA) [35].

Une variante de CCR des tubes collecteurs de bas grade appelée carcinome tubulo-kystique est en cours d'individualisation et n'a pas encore été intégrée à la classification des tumeurs rénales de l'OMS 2004. Cette entité est en cours de description.

5. Autres types de carcinomes rénaux

a. Carcinome kystique multiloculaire à cellules claires

Le CCR conventionnelles eut prendre un aspect particulier à prédominance kystique, mono ou pluriloculaire (5% des CCR conventionnelles), avec des cavités bordées d'une assise de cellules claires et des septas renfermant de petits amas de ces mêmes cellules de faible grade nucléaire. Cette forme est caractérisée par un faible potentiel de malignité et doit être différenciée du néphrome kystique, tumeur à composante, à la fois épithéliale et mésenchymateuse [35].

b. Carcinome rénal lié à la translocation Xp11.2 avec expression de TFE3

Cette entité récente est définie par l'existence d'une translocation concernant XP11.22 avec expression de TFE3, correspondant à une protéine de fusion agissant comme un facteur de transcription aberrant. Ces carcinomes, rares, sont surtout observés au cours de l'enfance (deuxième décennie) et représentent au moins 30% des carcinomes rénaux de l'enfant et de l'adulte jeune.

Aspect macroscopique : Il s'agit en général de tumeurs volumineuses, hémorragiques et nécrotiques, de couleur brun clair à jaune.

Aspect microscopique : L'architecture est de type papillaire, ou en nids ou alvéoles, avec des cellules claires et des calcifications. Les noyaux vésiculeux correspondent à un grade 2 à 3 de Fuhrman. Le diagnostic repose sur la recherche immuno-histo-chimique et/ou moléculaire de l'expression nucléaire de TFE3 [35].

Aspect génétique : Les formes les plus fréquentes sont liées à deux types de translocations.

La translocation t(X ; 1) (p11.2 ; q21) entraînant une fusion des gènes TFE3 et ASPL (*alveolar soft part sarcoma*), correspondant à des tumeurs souvent volumineuses, étendues à la veine rénale, avec des métastases ganglionnaires et viscérales au moment du diagnostic.

Les formes liées à la translocation t(X ; 1) (p11.2 ; q21) entraînant une fusion des gènes TFE3 et PRCC (papillary renal cell carcinoma) seraient de meilleur pronostic, avec croissance plus lente, mais une capacité à la récurrence.

c. Carcinome à cellules rénales fusiformes et tubuleux à stroma mucineux

L'histogène n'est pas encore consensuelle. Il est plutôt observé chez les femmes, vers 50ans. Il s'agit en général d'une tumeur de bon pronostic.

Aspect macroscopique : Cette tumeur est bien limitée, de couleur beige ou grise, rarement nécrotique, de localisation médullaire.

Aspect microscopique : Son appellation est liée à la présence d'un contingent tubulaire et d'un contingent fusiforme, sous-tendus par un stroma mucineux colorable au bleu alcian. Son aspect inhabituel peut générer des erreurs diagnostiques avec d'autres types histologiques de CCR. Sa fréquence est sans doute sous-estimée car les pathologistes tendent à les classer parmi les CCR de type papillaire solide ou encore à différenciation sarcomatoïde [36].

Aspect génétique : Là encore, les études réalisées montrent une grande diversité d'anomalies génétiques sous la forme de pertes ou de gains chromosomiques. Cependant, on n'observe pas d'anomalie 3p ni trisomie 7 ou 17 que l'on retrouve dans le CCR papillaire [37].

d. Carcinome rénal associé au neuroblastome

Il s'agit d'une rare associant un carcinome rénal survenant dans l'évolution d'un neuroblastome souvent traité.

L'étiologie et la pathogénie ne sont pas claires et il semble exister une susceptibilité d'ordre génétique. Il n'y a pas de sex ratio. La tumeur mesure 4cm en moyenne, d'évolution péjorative, métastatique. Le pronostic de ces tumeurs rénales repose sur les critères classiques de stade et de grade [32].

e. Carcinome cellules rénales non classé

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 [38].

f. Différenciation sarcomatoïde

Cette différenciation peut être présente dans n'importe quel type de CCR, raison pour laquelle elle ne représente plus un type particulier de CCR dans la nouvelle classification mais indique plutôt le caractère agressif, de mauvais pronostic, 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.

g. Carcinome tubulokystique du rein

Ce carcinome, qui n'est pas intégré dans la classification OMS 2004, semble présenter des caractéristiques morphologiques et moléculaires particulières, et doit être considéré comme une entité distincte. Il se présente comme une tumeur solido-micro-kystique, souvent petite, avec une prédominance masculine.

Elle est caractérisée par une architecture tubulokystique compacte, à septa fins tapissés de cellules éosinophiles à nucléoles saillants, en < clou de tapissier>. Il associe parfois une composante papillaire agressive.

Son profil cytogénétique n'est pas strictement identique à celui du CCR papillaire. Il partage avec lui l'existence d'une trisomie des chromosomes 17p et 17q mais ne possède pas la trisomie 7 caractéristique du CCR papillaire. Son phénotype immuno-histo-chimique est plus proche de celui des CCR papillaires que des canaux collecteurs de Bellini [39].

II. Autres tumeurs primitives rénales fréquentes

1. Oncocytome

Il s'agit d'une tumeur épithéliale bénigne représentant environ 5% des tumeurs rénales de l'adulte, de découverte le plus souvent fortuite en raison de son caractère généralement asymptomatique [40].

Aspect macroscopique : Dans plus de 95% des cas, c'est une tumeur unilatérale, isolée, bien limitée mais non encapsulée, de couleur brun chamois, sans nécrose mais parfois marquée par quelques foyers de remaniements hémorragiques, plus rarement kystiques. La cicatrice fibreuse centrale caractéristique n'est présente que dans les tumeurs les plus volumineuses (environ 50% des cas) (figure 2.2).

Aspect histologique : Par définition, l'oncocytome n'est constitué que de cellules à cytoplasme acidophile, granuleux, lié à sa grande richesse en mitochondries. Le noyau est arrondi, uniforme, parfois nucléolé, mais sans mitose. Les cellules s'agencent en petits nids ou en cordons, au sein d'un stroma lâche et vasculaire (figure 2.2) [35].

Aspect génétique : Les oncocytomes peuvent présenter soit un caryotype normal, soit des délétions des chromosomes 1, Y ou des translocations 11q13.

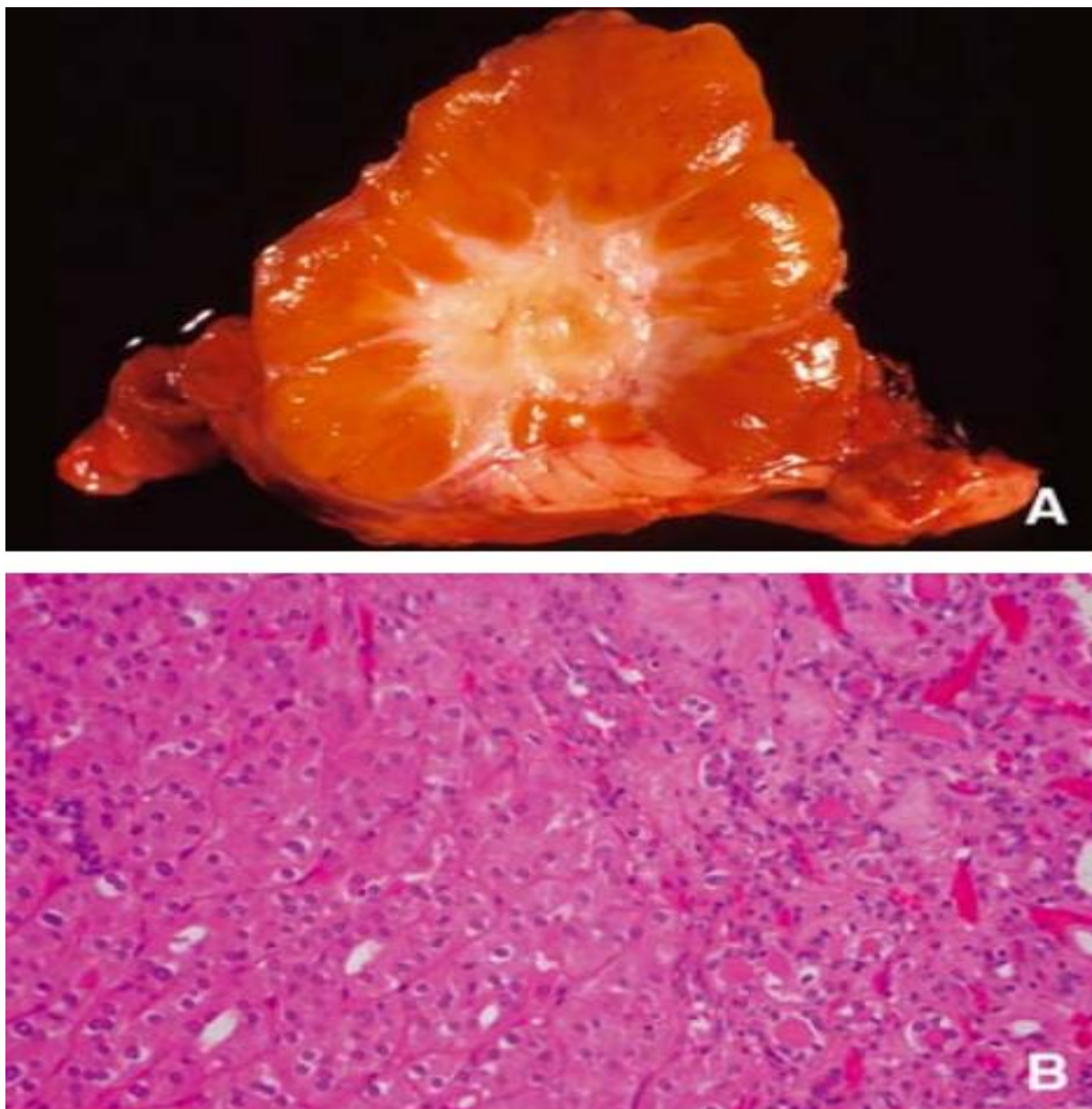


Figure 2.2 : Oncocytome [7].

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).

2. Angiomyolipome

Il s'agit d'une tumeur mésoenchymateuse bénigne survenant plus souvent chez la femme d'environ 40ans et représentant de 0.5 à 2% des tumeurs rénales. Certains d'entre eux (moins de 50%) peuvent entrer dans le cadre d'une phacomatose, en particulier d'une sclérose tubéreuse de bourneville, se caractérisant alors par leur bilatéralité et multifocalité, et leur association à des kystes rénaux.

Aspect macroscopique : C'est une lésion qui présente une taille très variable, allant quelques millimètres à orès de 20cm, bien limitée mais non encapsulée, refoulant le tissu rénal cortical ou médullaire, de couleur variable jaune à beige, selon la proposition des différentes composantes tissulaires (figure 2.3) [37].

Aspect histologique : La tumeur constituée de trois composantes, vasculaire à paroi épaisse, musculaire lisse et adipeuse mature, toutes agencées de façon totalement aléatoire et en proportions variables, avec de possibles remaniements hémorragiques et quelques atypies des cellules musculaires lisses (figure 2.3).

Les angiomyolipomes sont caractérisées par un phénotype immuno-histochimique positif pour les marqueurs musculaires et mélanocytaires.

L'angiomyolipome est une tumeur bénigne mais il existe une variante épithélioïde dont le potentiel malin est reconnu, ainsi que des cas de sarcome de haut grade développés à partir d'angiomyolipome ou encore de PECome malin, plus souvent extrarénal que primitif [41].

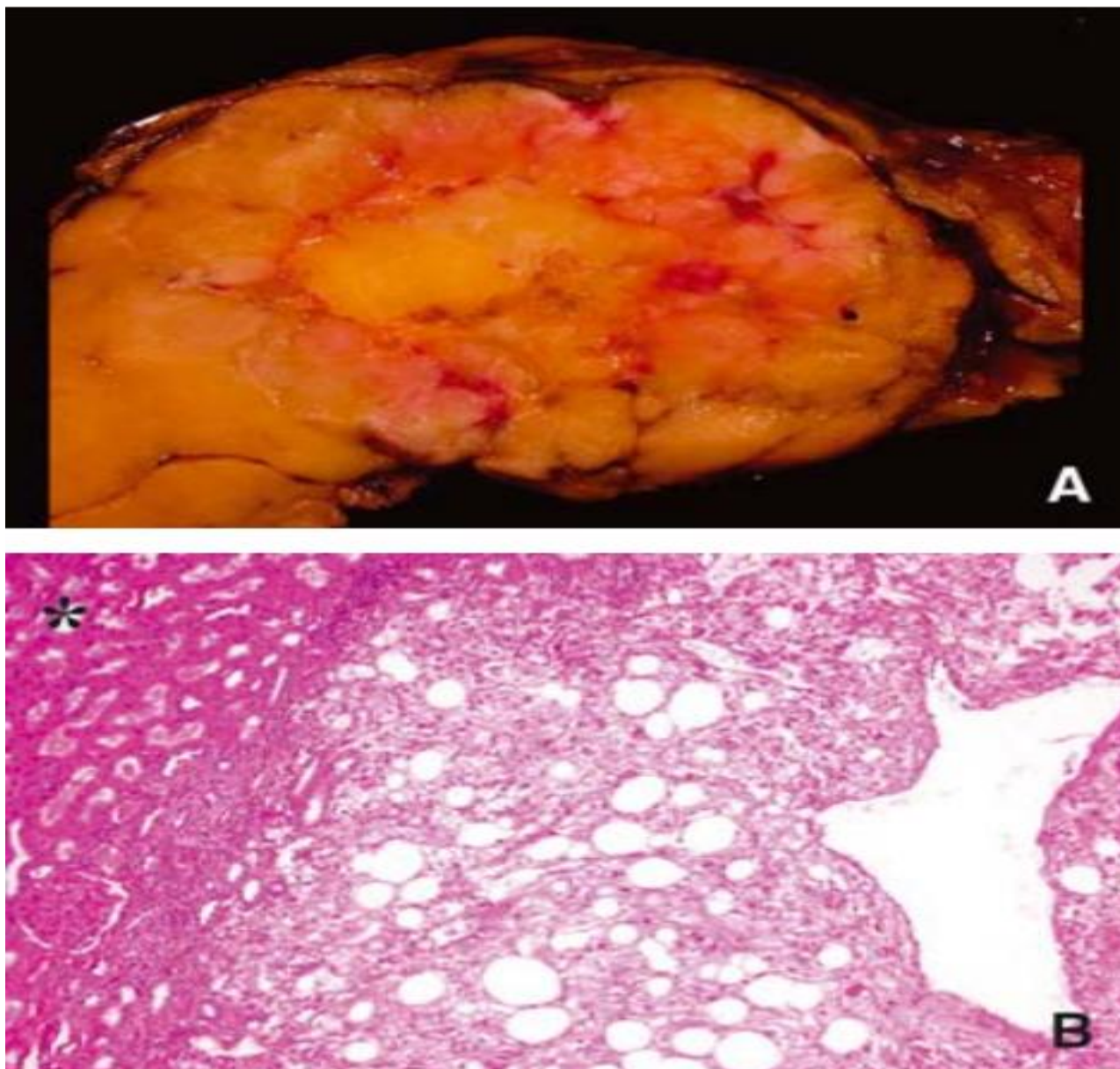


Figure 2.3 : Angiomyolipome [7].

A.Aspect macroscopique : l'angiomyolipome n'est pas encapsulé, refoulant ici la capsule et le tissu adipeux périnréal. 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 péri tumorale (HE, *10).

3. Tumeurs métastatiques

Leur diagnostic est en général aisé car elles surviennent dans un contexte tumoral connu. Elles sont souvent multiples, parfois bilatérales. Il s'agit le plus souvent de carcinomes primitifs pulmonaire, mammaire, digestif, ovarien, rénal controlatéral, de mélanome malin [35].

GENETIQUE

Ces dernières années, l'apport de la cytogénétique a permis la reconnaissance de nouveaux sous-types de carcinomes rénaux comme le carcinome rénal avec translocation impliquant la région Xp11, 2 (TFE3) [42-43].

L'analyse génétique de ces tumeurs a permis d'associer des anomalies chromosomiques aux différents sous-types histologiques tumoraux comme la perte du bras court d'un chromosome 3 dans le carcinome à cellules rénales [44]. Les analyses chromosomiques et moléculaires se sont ainsi avérées utiles pour préciser le pronostic et orienter les cliniciens dans le choix du traitement et amélioration du suivi des patients [45,46].

I. Le carcinome rénal à cellules claires

Dans la grande majorité des cas, les CCR apparaissent de novo. Plus rarement, la maladie de VHL, pathologie héréditaire à transmission autosomique dominante, peut être évoquée chez des sujets jeunes atteints de CCR [47]. Que ce soit dans les formes sporadiques ou héréditaires, une anomalie du gène VHL localisé sur le bras court du chromosome 3 (3p25) est fréquemment retrouvée. Elle a pour conséquence une inactivation de ce gène par délétion, mutation ou hyperméthylation du promoteur [47,48]. L'absence de la protéine pVHL ou la diminution de son expression est ainsi impliquée dans les phases initiales de tumorigénèse des RCC [48]. La connaissance de ces mécanismes a conduit au développement de molécules anti-angiogéniques ciblant les voies moléculaires impliquées dans la prolifération cellulaire et la résistance à l'apoptose (VHL/HIF/VEGF/MAP) [49].

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

autres sous- types de carcinomes rénaux [44]. Cette délétion est associée à une amélioration de la survie chez des patients atteints de CCR [50].

D'autres anomalies cytogénétiques ayant un impact pronostique favorable ont été répertoriées dans les RCC. Le gain de la région 5q31-qter est associé à une augmentation de la survie chez des patients atteints de RCC à haut grade de malignité [51]. Le gène de l'alpha-caténine CTNNA1 est localisé sur le bras long du chromosome 5 en 5q31 et code pour une protéine jouant un rôle central dans l'organisation structurale et fonctionnelle des contacts intercellulaires au sein des épithéliums. Shimazui et Al. ont montré une association entre la diminution de l'expression de cette protéine par immunohistochimie et un pronostic défavorable chez des patients atteints d'un carcinome localisé [52].

Inversement, certains déséquilibres chromosomiques sont associés à une diminution de la survie globale et de la survie spécifique à la maladie dans les RCC : perte d'un chromosome 4 ou de son bras court (4p), perte d'un chromosome 14 ou délétion sur le bras long (14q) et perte du bras court du chromosome 9 (9p) [53]. Parmi ces anomalies, seules les délétions 9p ont été retenues comme facteur pronostique indépendant [52]. La protéine codée par ce gène est impliquée dans la régulation du pH dans des conditions hypoxiques [48,54]. Récemment, Wondergem et al. ont montré que la surexpression de la protéine PTTG1 (pituitary tumor transforming gene) dont le gène est localisé sur le bras long du chromosome 5 (5q33, 3), est associée à une agressivité tumorale et un mauvais pronostic dans le RCC [55]. En plus de la délétion 3p et des gains en 5q, la perte du chromosome Y et la trisomie 7 [63] sont des anomalies chromosomiques fréquemment observées dans les RCC [51,57]. Kovacs et Frisch ont ainsi retrouvé 14 cas avec une perte du chromosome Y dans une série de 39 RCC chez des patients homme [58]. Ces anomalies chromosomiques sont aussi observées dans d'autres cancers tels que

celui de la prostate, de la vessie et dans les lymphomes [59,60]. Une trisomie du chromosome 7 est observée dans de nombreuses tumeurs bénignes et malignes [61,62]. Dans une étude récente portant sur 336 patients atteints de RCC, Klatte et al. ont montré une association entre gain sur le bras long d'un chromosome 8 (8q) et un risque augmenté de métastases et de décès chez les patients [63-53].

II. Le carcinome tubulo-papillaire (pRCC)

Il se répartit en deux sous-types. Le sous-type 1 est associé à des grades de Furhman bas, alors que le sous-type 2 le plus agressif est associé à des grades de Furhman élevés (3 ou 4) [64]. La majorité des pRCC sont sporadiques. Cependant, deux formes héréditaires existent : Le carcinome tubulo-papillaire héréditaire et le syndrome héréditaire HLRCC (hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer) [65,66].

Comme pour les carcinomes rénaux à cellules claires, les trisomies 7 sont très fréquentes dans la forme héréditaire de pRCC avec des duplications de l'allèle muté du gène MET. Les formes sporadiques montrent très fréquemment des trisomies 7 et des pertes du chromosome Y [67,68]. Les anomalies cytogénétiques des pRCC ne sont cependant pas toutes identiques à celles des carcinomes rénaux à cellules claires [69]. La trisomie 17, présente dans plus de 80 % des pRCC permet de les distinguer sur le plan cytogénétique des carcinomes à cellules rénaux et peut être utilisée comme marqueur diagnostique [70]. La perte du bras court d'un chromosome 9 a également été rapportée dans les pRCC [70]. Les autres anomalies cytogénétiques des pRCC correspondent à des gains du chromosome 8, du bras long des chromosomes 12, 16 et 20. Concernant le chromosome 20, des duplications intéressant les régions 20q11, 2 et 20q13, 2 sont fréquemment observées [71,72]. Les pertes concernent les chromosomes 18 et X, le bras court des chromosomes 1, 9, 11 ainsi que le bras long des chromosomes 4, 6, 13, 14 et 21

[73,74]. Bien que les délétions du bras court du chromosome 3 soient considérées comme caractéristiques des carcinomes à cellules rénaux, elles sont aussi observées dans de rares cas de pRCC [75].

III. Le carcinome rénal chromophile (cRCC)

Seulement 5 % des carcinomes rénaux sont classés en cRCC. Les anomalies cytogénétiques très fréquemment retrouvées sont la perte combinée des chromosomes 1, 2, 6, 10, 13, 17 et 21 [76,77].

IV. l'oncocytome rénal chromophile

C'est une tumeur bénigne qui représente 5% environ de l'ensemble des carcinomes rénaux. Les anomalies cytogénétiques de ces tumeurs ne sont pas très bien caractérisées. Les pertes d'un chromosome 1, 14, X et du chromosome Y ont été rapportées [78,79].

V. Le carcinome rénal des tubes collecteurs

Le carcinome des tubes collecteurs est un carcinome rénal agressif représentant environ 1,5% de l'ensemble des tumeurs épithéliales rénales et touchant particulièrement les sujets jeunes. Les anomalies chromosomiques détectées sont différentes de celles des carcinomes rénaux à cellules claires et des pRCC [80]. Des pertes d'un chromosome 1, 6, 14, 15, 22, ainsi que du bras court d'un chromosome 8, du bras long d'un chromosome 13 ou 21 ont été mises en évidence dans les carcinomes rénaux des tubes collecteurs par de nombreuses études [81,82]. À la différence des carcinomes rénaux à cellules claires, la perte du bras court d'un chromosome 3 est rarement détectée dans les carcinomes des tubes collecteurs [83,84].

VI. Le carcinome rénal sarcomatoïde

Le carcinome sarcomatoïde du rein est une variante rare du cancer du rein. Son incidence est estimée entre 1 et 13% de l'ensemble des tumeurs rénales [85]. Le diagnostic du carcinome sarcomatoïde est exclusivement histologique. Ces tumeurs, indifférenciées, peuvent concerner différents sous-types de carcinomes rénaux [86]. Ces tumeurs présentent généralement un caryotype complexe avec parfois la présence d'anomalies typiques des carcinomes rénaux dont elles dérivent [87]. Bien que certaines études aient suggéré un lien entre la mutation du gène suppresseur de tumeur p53 et la transformation sarcomatoïde [88], les mécanismes moléculaires responsables de la transformation sarcomatoïde d'une tumeur rénale sont actuellement mal connus.

VII. Le carcinome rénal associé à des translocations chromosomiques

L'analyse cytogénétique a permis de mettre en évidence des sous -types de carcinomes rénaux associés à des translocations spécifiques. Une nouvelle entité a été individualisée dans la classification OMS 2004 : le carcinome rénal associé à une translocation impliquant la région Xp11, 2. Les carcinomes porteurs de cette translocation représentent environ un tiers des carcinomes rénaux de l'enfant et du jeune adulte [89-90] Une autre variante tumorale est associée à la translocation t (6 ; 11) (p21 ; q13). Le diagnostic est assuré par l'identification de la translocation t (6 ; 11) sur le caryotype ou la détection de la surexpression de la protéine TFEB [91].L'ensemble de ces tumeurs a été regroupé pour former les carcinomes rénaux associés à une translocation MiTF/TFE (Microphthalmia Transcription Factor/Transcription Factor E) [92]. Le pronostic de ces cancers est mal connu.

DIAGNOSTIC

I. Clinique

1. Signes cliniques

a. Découverte fortuite

L'utilisation de plus en plus répandue de l'échographie, de la TDM abdominale et plus récemment de l'IRM a permis d'augmenter à peu près de 70 % le diagnostic des cancers du rein à un stade présymptomatique. L'étude du registre américain du cancer montre une augmentation du nombre de tumeurs de moins de 3 cm diagnostiquées, passant de 32,5 % en 1993 à 43,4 % en 2004 [93].

b. Symptomatologie urologique

La triade classique (hématurie, douleur et masse lombaire) n'est que rarement présente et est généralement associée à un stade avancé [94]. Le plus souvent, un ou deux de ces symptômes sont présents, dont les plus fréquents sont l'hématurie et la douleur.

L'hématurie, classiquement macroscopique, totale, spontanée et capricieuse, peut être isolée dans 20 % des cas.

La douleur lombaire peut être liée à des hémorragies intratumorales, à des compressions, à une migration d'un caillot dans l'uretère ou à des envahissements nerveux. La présence d'un de ces symptômes est un facteur pronostique péjoratif [95].

L'hématome spontané rétropéritonéal doit faire évoquer systématiquement un cancer du rein [96].

c. Signes généraux

L'altération de l'état général, comprenant l'asthénie, l'anorexie, l'amaigrissement, ainsi que les sueurs nocturnes ne sont pas spécifiques du cancer du rein. Dans 10 % des cas, ces signes sont isolés et révélateurs d'une maladie à un stade avancé.

d. Manifestations liées à une localisation secondaire

Les sites métastatiques sont, par ordre de fréquence : les poumons, les ganglions, le foie, l'os, le cerveau, la surrenale, le rein controlatéral. Les métastases synchrones représentent 15 à 25 % des cas. Elles sont présentes dans 28 % des formes symptomatiques et 9 % des découvertes fortuites [94].

Les syndromes paranéoplasiques se manifestent par une ou plusieurs manifestations de ce type, qui regressent 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 [97].

L'hypercalcémie est liée à la production de PTHrP, mais peut être secondaire à une atteinte métastatique osseuse.

L'hypertension peut avoir pour origine 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 artérioveineuse au sein de la tumeur, à une compression de l'artère rénale et ses branches par la tumeur, à une hypercalcémie, à une obstruction urétérale, à une métastase cérébrale ou à une polyglobulie.

La polyglobulie s'explique par la production accrue d'érythropoïétine par la tumeur ou par le tissu rénal sain en réponse à l'hypoxie induite par la tumeur.

Le syndrome de Stauffer se caractérise par une atteinte de la fonction hépatique associée à des plages de nécrose intrahépatiques non métastatiques, de la fièvre et une leucopénie. Sa présence signe un pronostic très défavorable.

La fièvre au long cours et le syndrome inflammatoire, peuvent s'expliquer par la sécrétion de substances pyrogènes par la tumeur ou par une réponse immunitaire qui libère des cytokines.

L'anémie peut être liée à la sécrétion par la tumeur d'une substance toxique entraînant une sidération médullaire ou d'un anticorps antiérythrocytaire.

Le syndrome de Cushing ou hypercorticisme est dû à la sécrétion d'une substance adrenocorticotrophic hormone-like.

D'autres manifestations plus rares peuvent être retrouvées : galactorrhée (hyperprolactinémie), maladies auto-immunes (manifestations cutanées lupiques), amylose et neuromyopathie.

Les syndromes paranéoplasiques régressent en général après le traitement de la tumeur rénale par chirurgie ou antiangiogéniques.

2. Examen clinique

a. L'interrogatoire

L'interrogatoire s'attachera à rechercher :

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

b. Examen physique

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

Il recherchera par ailleurs :

- ✓ Un contact lombaire difficilement appréciable chez les sujets obèses.

- ✓ Une varicocèle gauche.
- ✓ Des signes de compression veineuse : Oedème des membres inférieurs, une circulation veineuse collatérale.
- ✓ Des signes de métastases : Des adénopathies, une hépatomégalie métastatique, des douleurs osseuses ...
- ✓ Des signes en rapport avec le syndrome paranéoplasique : Une hépatomégalie de Stauffer...

II. Examens complémentaires

1. Examens biologiques

Il n'existe pas de marqueurs sériques du carcinome à cellules rénales.

Cependant certains paramètres sont intéressants à doser.

a. Vitesse de sédimentation (VS)

Il existe une accélération de la VS dans 40 à 50% des cas [98]. La VS se normalise après néphrectomie radicale.

b. Numération formule sanguine (NFS)

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

➤ Anémie

L'anémie est l'anomalie hématologique la plus fréquemment associée au carcinome à cellules rénales, en effet elle est retrouvée chez 21 à 36 % des patients [98].

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

➤ La polyglobulie

Cette association est rare, elle existe dans 3 à 10% des cas [99]. Elle serait en rapport avec une sécrétion importante d'érythropoïtine par la cellule tumorale ou par la cellule rénale normale en réponse à l'hypoxie. Elle est isolée sans splénomégalie et disparaît après néphrectomie.

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

c. Bilan calcique [99]

L'hpercalcémie est présente dans 3 à 15% des cas [98].

Elle est due à la production par la tumeur, de parathormone -like ou de prostaglandine [100].

Il s'agit d'un facteur pronostic significatif du cancer du rein métastatique.

d. Bilan hépatique

Phosphatases alcalines

Les phosphatases alcalines sont parfois élevées (>100 UI/l) sans autre anomalie biologique hépatique [99].

Cette élévation existe dans 30% des formes métastatiques et est considérée comme un facteur pronostic significatif [98].

Gamma-glutamyl transpeptidase (gamma-GT)

Une élévation des gamma-GT existe dans 70% des formes métastatiques.

Il s'agit d'un paramètre intéressant à doser dans la mesure où toute augmentation doit faire suspecter une métastase hépatique.

e. Autres paramètres biologiques

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

2. Bilan radiologique [101]

L'imagerie du cancer du rein permet d'identifier deux formes de cancer à cellules rénales (CCR) : une forme kystique et une forme solide. Le diagnostic d'orientation par l'imagerie et la conduite à tenir qui en découle reposent sur une séméiologie bien codifiée nécessitant la réalisation d'un scanner (ou tomographie TDM) ou parfois d'une IRM utilisant un protocole dédié à l'exploration rénale avec injection de produit de contraste.

La caractérisation peut aussi bénéficier du guidage du geste biopsique par l'échographie le plus souvent et parfois la TDM dans certaines indications sélectionnées soit sur des critères séméiologiques de forte probabilité de tumeur bénigne, soit dans des cas particuliers où la prise en charge thérapeutique est techniquement difficile.

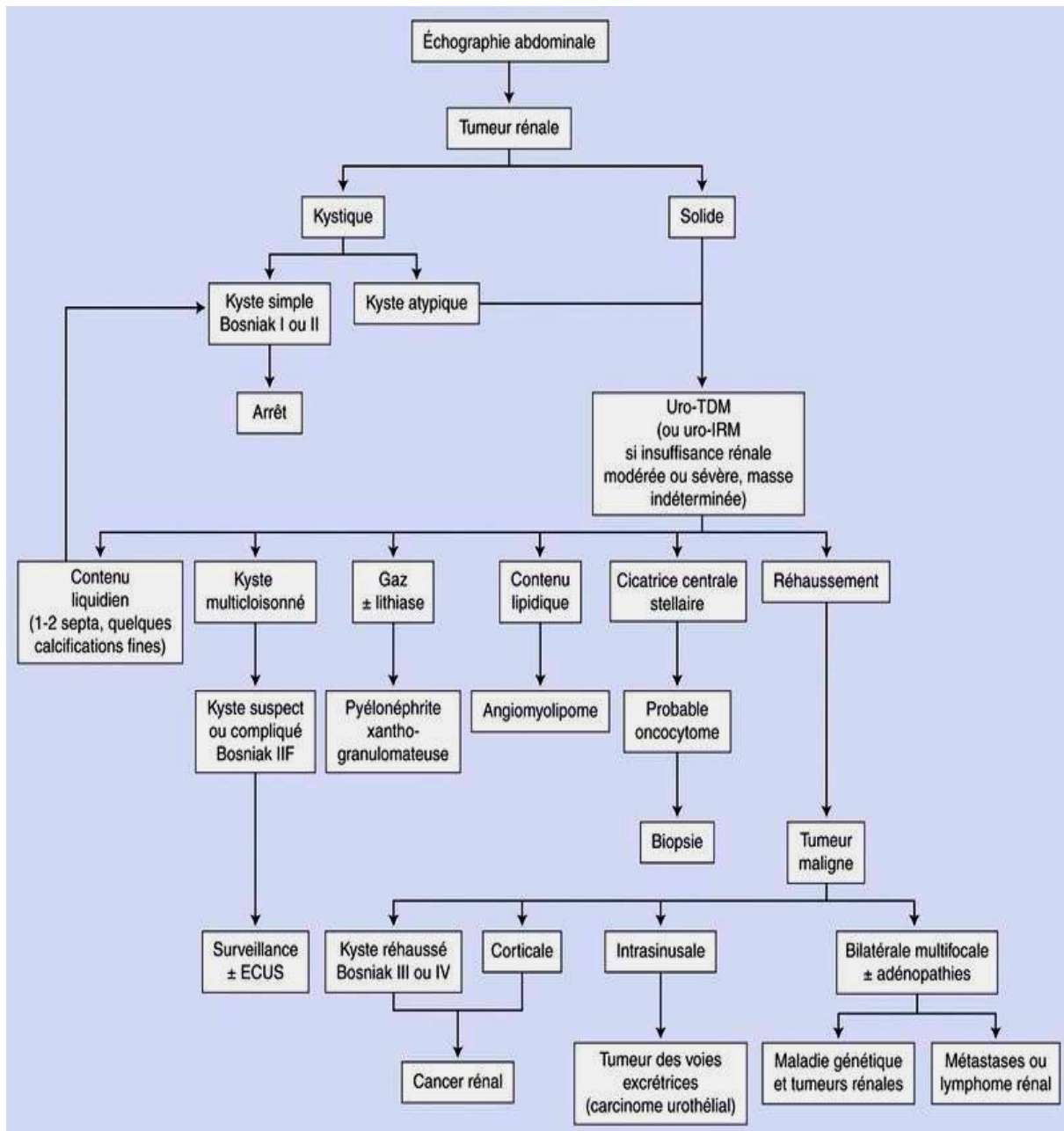


Figure 3.1: Arbre décisionnel. Apports des différents examens d'imagerie dans le diagnostic du cancer du rein [101]

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

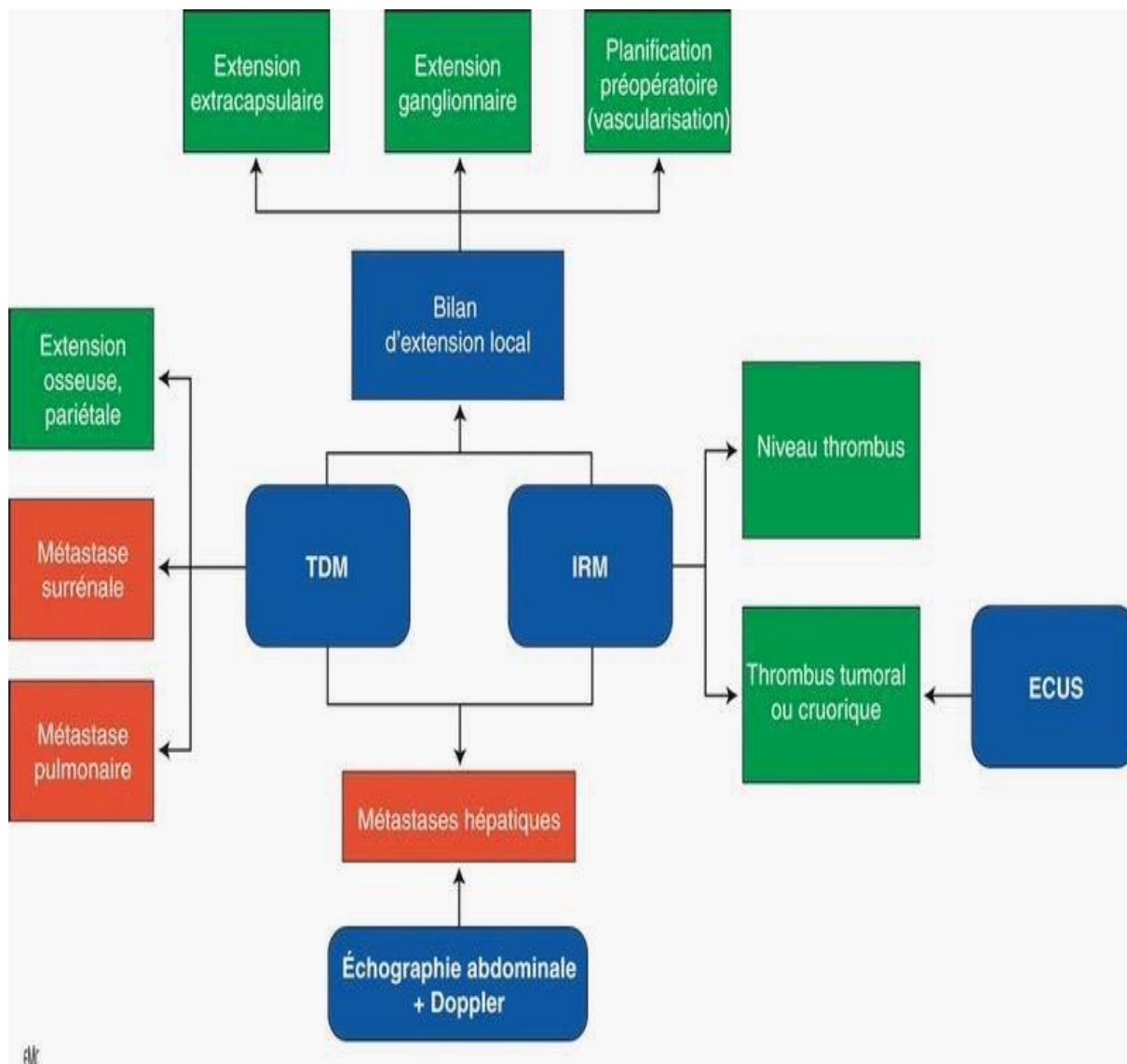


Figure 3.2 : Apports des différents examens d'imagerie dans le bilan d'extension du cancer du rein [101]

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

a. Échographie conventionnelle et Doppler (Échographie de contraste (ECUS))

L'échographie bénéficie aujourd'hui d'avancées technologiques importantes, comme l'imagerie harmonique tissulaire et l'utilisation de sondes à large bande de fréquences élevées.

Elle constitue la technique de choix pour la détection et la caractérisation des kystes typiques. C'est une technique de choix pour la caractérisation des angiomyolipomes, elle détecte de nombreuses tumeurs rénales solides lorsque leur diamètre excède 3 cm.

- Diagnostic

C'est l'examen clé dans le dépistage du cancer du rein (Figure 3.3) : près de 80 % des cas diagnostiqués sont de découverte fortuite lors d'examens échographiques réalisés pour une autre symptomatologie.

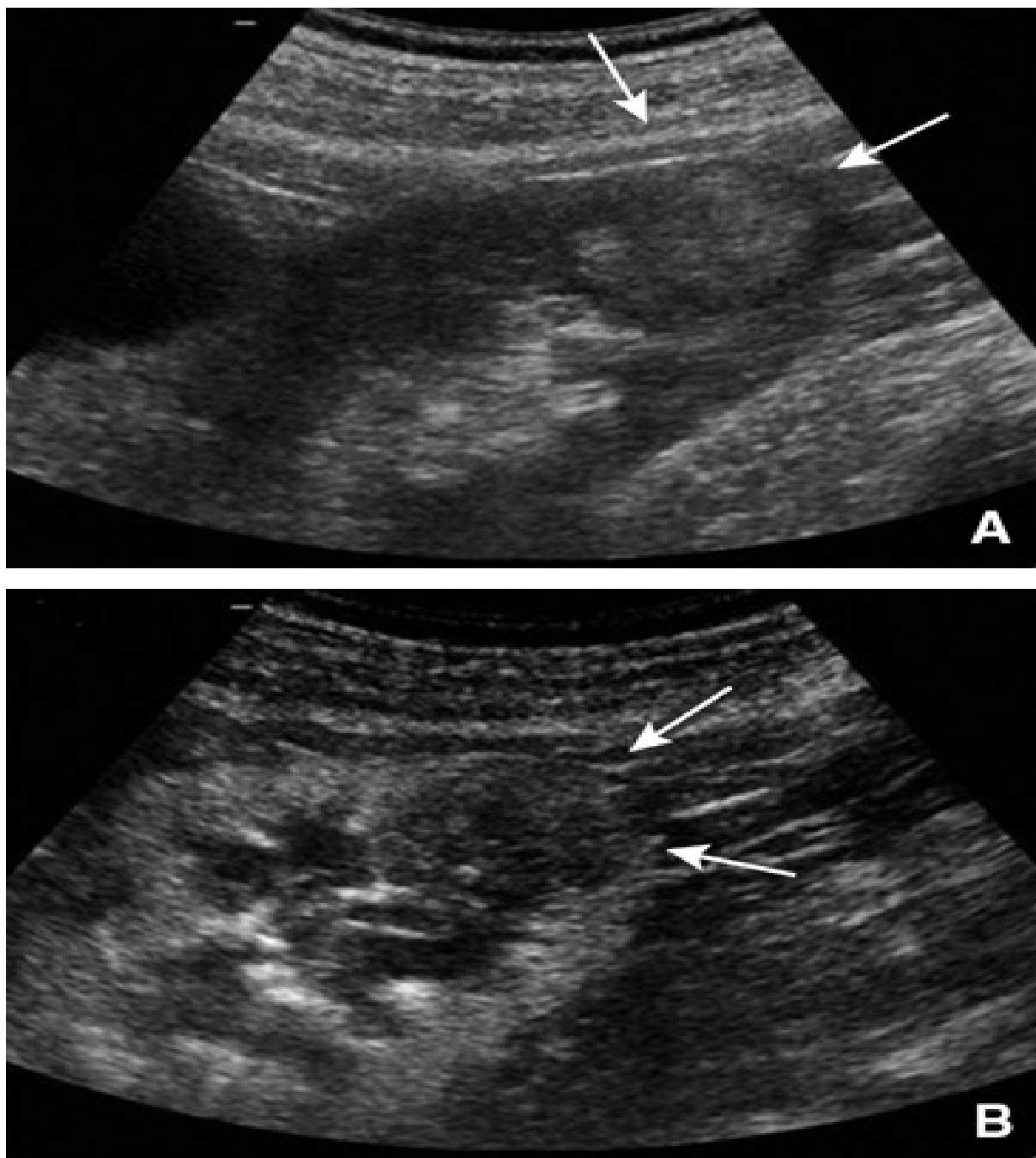


Figure 3.3 [101] : A, B. Carcinomes à cellules rénales papillaires. Échographie en noir et blanc : masse échogène et hétérogène du pôle inférieur du rein (A) ; échographie avec injection de contraste ultrasonore (B). Elle montre un très faible rehaussement discrètement hétérogène caractéristique de ce type tumoral (flèches).

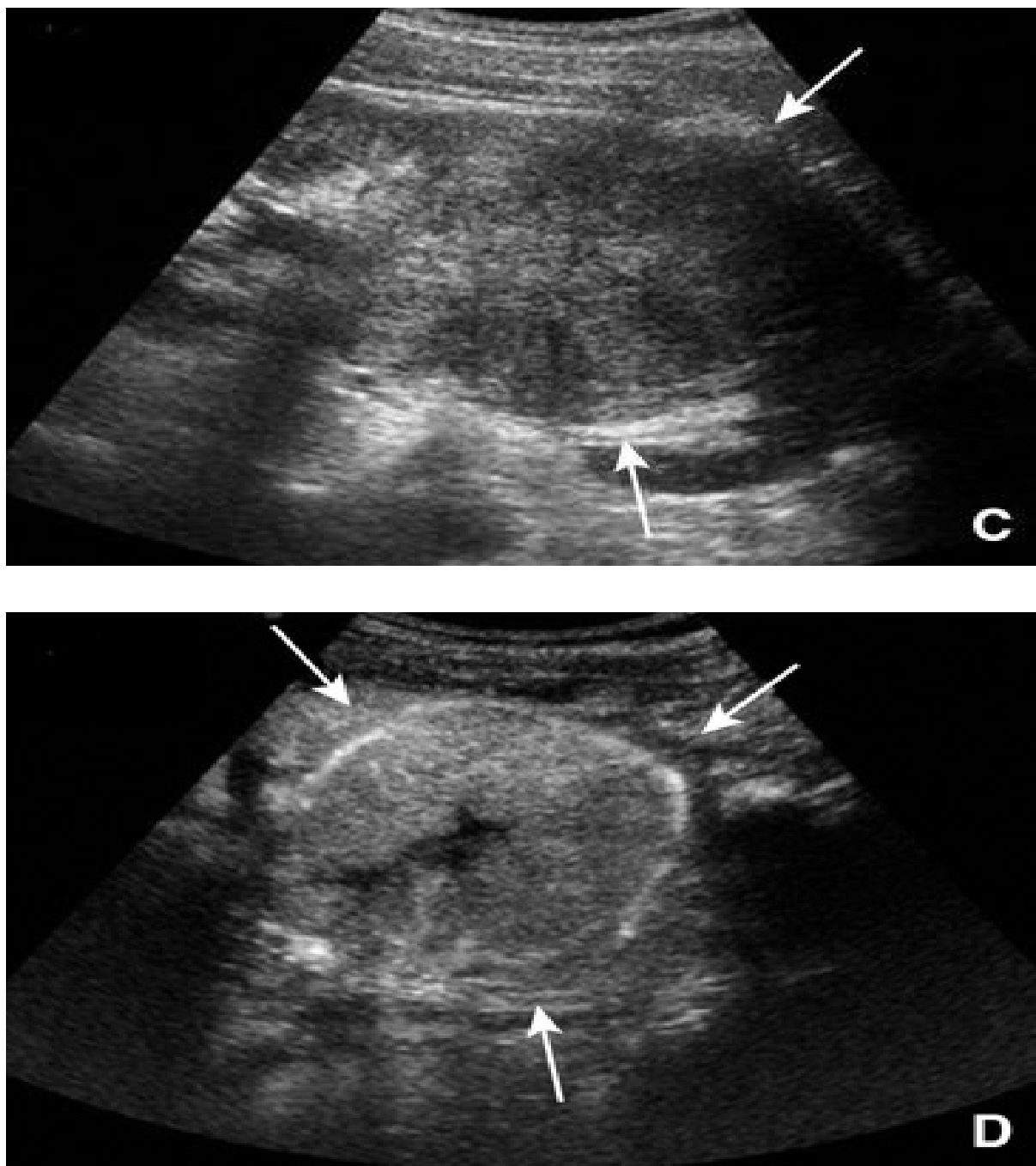


Figure 3.3 [101] : C, D. Oncocytome. Échographie en noir et blanc : volumineuse masse échogène et hétérogène du pôle inférieur du rein (C) ; échographie avec injection de contraste ultrasonore (D). Elle montre un très fort rehaussement périphérique avec une couronne rehaussée et l'aspect caractéristique de la cicatrice centrale stellaire non rehaussée (flèches).

Classiquement, le cancer du rein apparaît comme une masse arrondie corticomédullaire, qui désorganise l'architecture normale du rein, déformant les contours, d'échostructure variable : hypo-, iso- ou hyperéchogène par rapport au parenchyme rénal normal, hétérogène s'il s'agit d'une grosse masse, avec d'éventuelles calcifications ou plages de nécrose. Le Doppler confirme parfois l'existence d'une vascularisation anarchique intratumorale avec mise en évidence de shunts artérioveineux.

La sensibilité de l'échographie est de 80 % pour les lésions supérieures à 3 cm et de 60 % pour des tumeurs de moins de 2 cm, avec une taille seuil de détection aux alentours de 1 cm. Les petites lésions sont en général homogènes et isoéchogènes (détectables seulement s'il existe une déformation des contours du rein) ou hyperéchogènes, impossible à distinguer de l'angiomyolipome.

La sensibilité de l'échographie conventionnelle a été augmentée par l'apparition relativement récente de l'échographie avec contraste (ECUS), qui complète la sémiologie, permettant une étude en temps réel de la microvascularisation [102]. Les produits de contraste (PCUS) utilisés sont des suspensions de microbulles gazeuses, non néphrotoxiques, qui demeurent strictement dans le compartiment vasculaire. L'ECUS augmente de façon significative le signal cortical avec une meilleure détection des petites masses (même en dessous de 1 cm), en raison d'une altération de l'architecture vasculaire, apparaissant comme zones arrondies de prise de contraste différente et moins homogène que celle du parenchyme adjacent. L'ECUS permet une meilleure détection de la néovascularisation tumorale. La visualisation du contingent nécrotique est également améliorée par l'injection des PCUS. La classification des masses kystiques selon les critères de Bosniak est facilitée car l'ECUS permet une très bonne analyse de l'architecture interne de ces lésions en étant très sensible pour la détection de la

néovascularisation dans les septa et les nodules muraux [103]. L'ECUS est nettement plus sensible que le Doppler pour repérer des signaux de flux au sein de la paroi ou des cloisons intratumorales.

- Diagnostic différentiel

En échographie, 80 % des masses rénales sont des kystes simples. La détection en échographie d'une masse du rein transsonore avec renforcement postérieur franc et parois fines suffit à affirmer le diagnostic d'un kyste simple du rein et ne nécessite pas de complément d'exploration. L'imagerie doit exclure également les anomalies de développement. L'hypertrophie d'une colonne de Bertin est un des pièges classiques en échographie. Typiquement, il s'agit d'une masse en continuité avec le parenchyme périphérique et dont l'échostructure est identique à celle du cortex sain. L'ECUS permet dans ce cas un diagnostic de certitude, mettant en évidence une vascularisation intrarénale non désorganisée identique à celle du cortex adjacent. L'angiomyolipome est typiquement hyperéchogène, homogène, mais le cancer peut prendre le même aspect. En échographie de contraste, il ne présente pas de caractéristiques de rehaussement particulières, le diagnostic étant du ressort du scanner. L'oncocytome doit être suspecté devant une masse présentant une cicatrice fibreuse centrale hypoéchogène avec une distribution radiaire des vaisseaux intratumoraux repérable en Doppler couleur et, de façon plus sensible, en échographie avec PCUS.

- Bilan d'extension locorégionale

L'échographie permet de commencer d'emblée le bilan d'extension. L'examen Doppler apparaît incontournable pour apprécier l'état du pédicule vasculaire, l'intégrité de la veine rénale et de la cave inférieure.

L'extension cave se traduit par une masse échogène endoluminale partiellement ou totalement occlusive avec déformation du bord antérieur de la veine cave et élargissement localisé de celle-ci.

Lorsque le thrombus est partiellement occlusif, sa mobilité peut être appréciée. La présence d'une néovascularisation au sein du thrombus néoplasique est parfois visible en Doppler couleur. L'ECUS s'avère très utile en cas de thrombus tumoral, montrant une prise de contraste intense en son sein. Sa limite supérieure est bien identifiée par l'échographie abdominale, éventuellement complétée par une échographie cardiaque ou au mieux par une échographie transoesophagienne. Cette dernière permet aussi, si nécessaire, de monitorer le bourgeon en peropératoire.

Le rein controlatéral est exploré avec soin pour détecter une lésion bilatérale.

L'extension ganglionnaire est sous-évaluée par l'examen échographique. Lorsqu'elle est visible, il s'agit de masses polycycliques d'échogénicité variable, échogènes à hypoéchogènes, autour des hiles rénaux et dans le rétropéritoine. Les métastases hépatiques sont également recherchées par l'échographie avec une fiabilité satisfaisante. Le diagnostic différentiel avec des localisations secondaires rénales d'un autre cancer est impossible en échographie, ces dernières étant totalement non spécifiques. Seul le caractère multifocal et bilatéral peut faire évoquer le diagnostic dans un contexte néoplasique.

Si l'échographie oriente vers le diagnostic de masse solide, elle ne permet pas le diagnostic de nature maligne et il est nécessaire de recourir à une autre modalité d'imagerie comme le scanner ou l'IRM, voire la biopsie échoguidée, pour préciser la nature des lésions observées.

L'échographie de contraste est un complément extrêmement intéressant dans la caractérisation des tumeurs rénales kystiques et solides ainsi que dans le cas des

pseudotumeurs. Elle s'avère très utile pour l'appréciation de l'extension veineuse, surtout dans le diagnostic d'un thrombus néoplasique.

En cas de lésions multifocales en imagerie, il peut être proposé une échographie peropératoire à la recherche d'autres minimes lésions parenchymateuses.

b. La Tomodensitométrie TDM [104, 105]

La TDM est la technique de référence pour la détection, la caractérisation et le bilan d'extension des tumeurs du rein. Le nombre d'acquisitions a été augmenté afin de balayer le rein avant l'injection du produit de contraste iodé, puis aux temps artériel, tubulaire et tardif.

La TDM multi-détecteurs permet des reconstructions fines multiplanaires des vaisseaux, du rein et de la voie excrétrice. Ces reconstructions sont indispensables pour améliorer la visualisation des rapports de la tumeur, en particulier avec les vaisseaux et la voie excrétrice. Elles sont réalisées par moyennage des pixels dans l'épaisseur des coupes de reconstruction (MPR), par sélection du pixel d'intensité maximale dans l'épaisseur des coupes de reconstruction (MIP) ou par reconstruction volumique (VR). L'analyse attentive des coupes natives reste indispensable et fondamentale.

- Diagnostic

La TDM avec acquisition spiralée et injection de produit de contraste est la méthode idéale, à la fois pour la détection et la caractérisation d'une tumeur rénale, mais aussi pour le bilan d'extension (Figure 3.4).

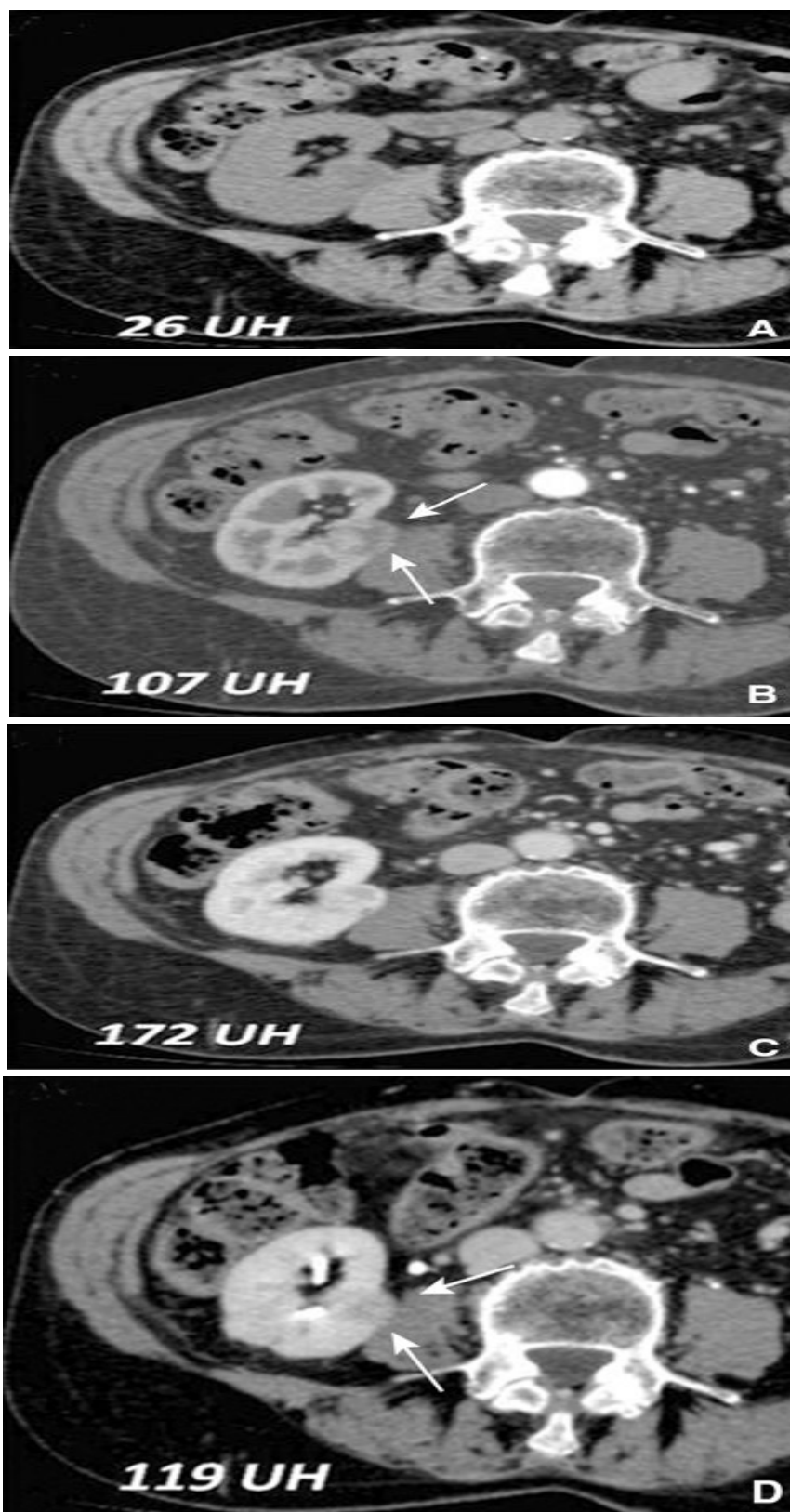




Figure 3.4 [104, 105] :Carcinome à cellules rénales conventionnelles, rénal droit.AD. Tomodensitométrie avec quatre phases d'acquisition et mesure de la prise de contraste. Sans injection (A) ; temps artériel précoce (B), elle montre la prise de contraste intense et hétérogène (flèches) ; temps parenchymateux (C) ; temps excréteur (D), la masse est hypodense par rapport au parenchyme (flèches).

E. Tomodensitométrie, reformation frontale du temps artériel précoce.

Elle montre la localisation de la lésion (flèches).F, G. Tomodensitométrie, reformations volumiques globales de face (F) et centrée en oblique (G) du temps artériel précoce. Elles démontrent la présence d'une plaque athéromateuse calcifiée ostiale avec une dysplasie fibreuse de l'artère à droite (flèche). Remarquer également la présence d'une ectasie anévrysmale à l'origine des artères segmentaires dans le sinus du rein gauche (F) (flèches).

Le scanner multibarettes permet actuellement des acquisitions en coupes millimétriques, avec plusieurs passages en différents temps avant et après injection, chaque phase apportant des éléments diagnostiques complémentaires. L'insuffisance rénale n'est qu'une contre-indication relative, fonction de sa sévérité.

Le passage sans injection est obligatoire, permettant d'établir le volume à explorer, ainsi que la détection des foyers de graisse intratumorale (caractéristique de l'angiomyolipome), des calcifications ou des plages hémorragiques. Le cancer du rein apparaît sous forme d'un syndrome de masse le plus souvent hypodense ou isodense au reste du parenchyme, parfois hyperdense s'il existe une composante hémorragique. Des calcifications fines ou en amas sont observées dans 30 % des cas. Ce passage permet également de calculer la densité spontanée, afin de pouvoir apprécier le rehaussement tumoral après injection.

La phase artérielle (à moins de 30 secondes après l'injection de produit de contraste) est le temps de la cartographie artérielle rénale et tumorale à l'aide des reconstructions multiplanaires et 3D.

La phase corticomédullaire (70 secondes après le début de l'injection) apporte l'élément clé de la caractérisation tumorale qu'est le rehaussement, considéré comme significatif au-delà de 12 UH par rapport à la phase sans injection. Classiquement, les CCR conventionnelles se rehaussent de façon intense, hétérogène dans cette phase, en raison de l'hypervascularisation. Une lésion hypovasculaire, homogène, oriente vers une tumeur papillaire, moins vascularisée. Dans cette phase, il existe un pic du rehaussement veineux permettant l'analyse des variantes anatomiques et de la perméabilité des veines rénales et de la veine cave.

La phase parenchymateuse ou néphrographique (de 90 à 120 secondes) durant laquelle le parenchyme devient homogène est la plus sensible dans la

détection des petites lésions hypodenses. L'étude hépatique et thoracique est également réalisée dans cette phase.

La phase excrétoire (à partir de 300 secondes) a un intérêt particulier si une néphrectomie partielle est envisagée, mettant en évidence les rapports de la tumeur avec les cavités pyélocalicielles. Dans cette phase, la masse devient hypodense par rapport au parenchyme rénal.

- Aspect typique du cancer rénal :

Carcinome rénal à cellules conventionnelles. Il s'agit classiquement d'une masse tissulaire bien limitée, parfois avec une pseudocapsule, prenant le contraste de façon intense, hétérogène plutôt qu'homogène (rehaussement à plus de 100 UH au temps corticomédullaire), fréquemment nécrotique ou nécroticohémorragique en cas de lésions volumineuses. L'aspect hétérogène est en rapport avec la nécrose, l'hémorragie ou des calcifications.

Tumeurs papillaires. Elles sont classiquement hypovascularisées et de petites dimensions. Elles sont peu denses avant injection, se rehaussant tardivement de façon peu importante et homogène sur l'acquisition retardée. En revanche, certaines lésions papillaires sont identiques à un CCR conventionnelles avec la présence de zones nécrotiques.

La TDM est fiable pour la détection des lésions de taille inférieure ou égale à 2 cm, mais les petites tumeurs dont la taille est comprise entre 1 et 1,5 cm sont difficiles à caractériser car la valeur de la densité est faussée par l'effet de volume partiel. Une tumeur de très grande taille refoulant les organes de voisinage pose également des problèmes de son origine, en particulier surrénalienne.

- Diagnostic différentiel :

- Masses kystiques :

Le kyste simple ne pose pas de problème si sa taille est supérieure à 1,5 à 2 cm. En revanche, l'apparition de cloisons, de calcifications fines et régulières, alors que le contenu du kyste est hyperdense, impose d'autres examens complémentaires ou une surveillance. Des cloisons épaisses et mesurables, des calcifications irrégulières ou un bourgeon endokystique, ou encore un aspect multiloculaire sont très suspects, évoquant une tumeur nécrosée, et imposent l'échographie et l'IRM avec injection de produit de contraste. Des difficultés diagnostiques peuvent être rencontrées dans plusieurs circonstances : une masse kystique à densité élevée avant injection par hémorragie intralésionnelle, un kyste polaire, une dilatation des cavités dont le remplissage apparaît sur les coupes tardives, un kyste compliqué à parois épaisses mais régulières.

- Masses solides bénignes :

Angiomyolipome : Le diagnostic est, en théorie, facile. La présence de densités négatives, graisseuses (moins de - 20 UH), avant injection de produit de contraste, sans présence de calcifications, est pathognomonique. Parfois, le diagnostic est difficile lorsqu'il y a très peu de graisse. Une masse contenant des plages graisseuses et des calcifications doit être considérée, jusqu'à preuve du contraire, comme étant un cancer.

Oncocytome : Il présente typiquement une cicatrice centrale d'aspect stellaire en « rayons de roue », cependant non spécifique (visible dans 30 % des cas). Cet aspect peut également se voir dans les cancers avec nécrose centrale ischémique. En pratique, toute lésion tissulaire qui se rehausse après injection de produit de contraste, sans tissu graisseux détectable, est à considérer comme une tumeur solide, potentiellement maligne.

➤ **Masses solides malignes :**

Les métastases rénales ont la particularité d'être multiples et bilatérales. Les lymphomes se présentent sous quatre aspects différents : nodule solide isolé de petite dimension, totalement aspécifique ; nodules multiples et bilatéraux de taille variable avec néphromégalie sans déformation des contours du rein ; engainement périrénal bilatéral ; volumineuses adénopathies rétropéritonéales. Les zones tumorales se rehaussent de façon modérée après injection de produit de contraste.

• Bilan d'extension locorégionale :

L'extension extracapsulaire dans l'espace périrénal est soupçonnée devant des spicules ou des nodules dans la graisse périrénale avec un épaissement des fascias périrénaux. Ces éléments ont une spécificité médiocre et une très faible sensibilité. L'extension veineuse à la veine rénale et à la veine cave inférieure peut être visualisée directement sous la forme d'une masse intraluminaire, hypodense, homogène, élargissant le calibre du vaisseau. S'il s'agit d'un thrombus tumoral, il se rehausse après injection de produit de contraste de façon similaire au rehaussement du processus tumoral. L'extension ganglionnaire est recherchée dans les hiles rénaux et les chaînes lomboaortiques. Classiquement, il s'agit de nodules situés autour des gros vaisseaux rétropéritonéaux, de densité tissulaire et se rehaussant après injection de produit de contraste. Ils sont volontiers multiples formant, lorsqu'ils sont volumineux et regroupés, des masses à contours polycycliques refoulant les structures vasculaires. Un ganglion de taille supérieure à 1,5 cm de diamètre est considéré comme suspect de métastase.

L'extension aux viscères voisins est difficile à apprécier. La perte du liseré graisseux entre deux organes n'est pas un élément formel, d'autant plus que le phénomène de volume partiel est important.

L'analyse du rein controlatéral est fondamentale à la recherche d'une lésion bilatérale et pour apprécier l'épaisseur du parenchyme.

La TDM est un examen sensible pour le diagnostic d'envahissement pariétal et/ou osseux par contiguïté dans le cas d'une grosse tumeur, mais la scintigraphie osseuse est la plus utile pour la recherche de localisations secondaires sur l'ensemble du squelette.

Il est plus performant pour détecter des métastases pulmonaires ou la présence d'adénopathies médiastinales que le cliché standard du thorax.

Au total, l'examen TDM est en routine l'examen le plus fiable, d'une part pour confirmer le diagnostic de tumeur rénale, d'autre part pour faire le bilan locorégional. De plus, les reformations multiplanaires et volumiques permettent de bien montrer les détails anatomiques pour poser l'indication d'une chirurgie conservatrice et sa voie d'abord. Elles démontrent également l'importance d'une circulation collatérale péri-tumorale et ces rapports avec les veines lombaires. En revanche, en cas de volumineuse lésion ou d'extension veineuse détectée, l'appréciation topographique cave est plus performante en IRM.

f. Imagerie par résonance magnétique [106] (Figure 3.5)

L'IRM représente une technique d'imagerie qui peut remplacer la TDM dans un nombre croissant de cas, surtout lorsqu'apparaît une détérioration de la fonction rénale ou que la répétition des examens TDM sera responsable d'une irradiation importante, en particulier chez les patients jeunes. Elle repose sur des séquences en apnée en pondération T1 avec saturation du signal de la graisse, en phase et en opposition de phase et sur une série dynamique en pondération T1 avec saturation du signal de la graisse et injection de produit de contraste (0,2 ml/kg). Les acquisitions sont réalisées avant injection puis aux temps artériel, et répétées à de multiples reprises aux temps tubulaires et tardifs, jusqu'à 6 à 10 min après

injection. Les séquences d'uro-IRM reposent sur des acquisitions coronales en pondération T1, répétées au fur et à mesure de la sécrétion du produit de contraste.

- Diagnostic :

Les critères sémiologiques sont voisins de ceux de la TDM, fondés sur l'analyse du signal et la cinétique de la prise de contraste. Le cancer rénal dans sa forme classique est caractérisé en T1 par un isosignal ou un signal légèrement inférieur à celui du cortex rénal, parfois discrètement hétérogène avec des zones en hypersignal au sein de la tumeur dues à une composante hémorragique. En T2, il a un signal intense, le plus souvent hétérogène, traduisant la présence de zones nécrotiques, ou plus rarement un iso- ou hyposignal par rapport au parenchyme environnant.

L'injection de produit de contraste entraîne un rehaussement de signal. Elle est contre-indiquée en cas d'insuffisance rénale très sévère et à discuter en fonction du rapport risque/bénéfice. Les séquences dynamiques après injection montrent, dans les tumeurs hypervascularisées, un rehaussement de signal intense et précoce avec interruption de la différenciation corticomédullaire et plus tardivement un rehaussement de signal moins intense et hétérogène. Pour la détection des petites tumeurs, les performances de l'IRM se sont considérablement améliorées. La sensibilité, tous types de lésions confondus, varie de 91,1 % à 93,8 % pour la TDM et de 91,6 à 93,5 % pour l'IRM, mais avec de meilleures performances de l'IRM pour des lésions de petite dimension (inférieures à 3 cm).

Les cancers de type papillaire habituellement de petite taille ont la particularité d'être homogènes, bien limités, en hyposignal T1 et T2, et peu vascularisés, par opposition aux cancers de plus grande taille à cellules conventionnelles généralement hétérogènes et hypervascularisés. Ce caractère hypovasculaire se traduit par un rehaussement très faible ou absent en phase précoce après injection et faible en phase retardée.

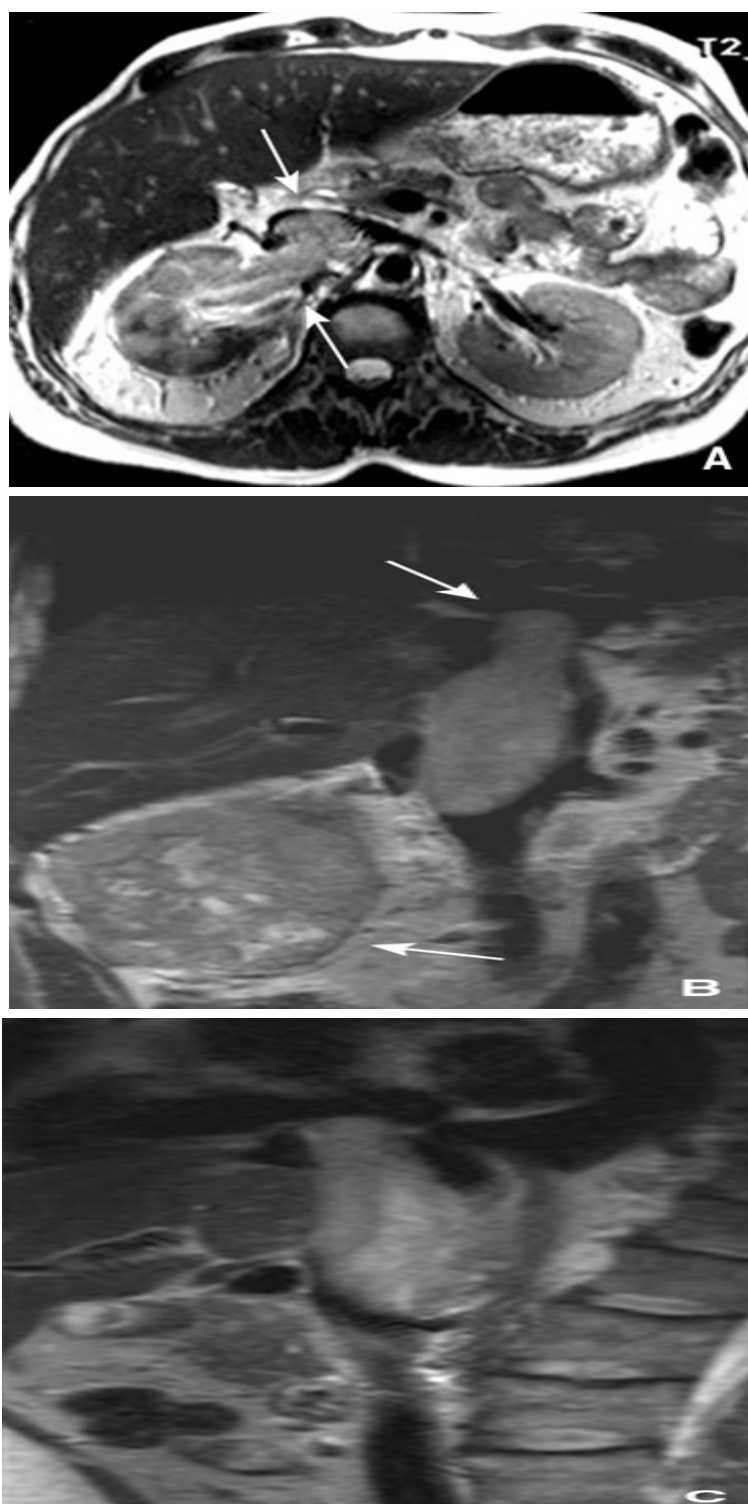


Figure 3.5 [106] : Volumineux carcinome à cellules rénales droit avec thrombus cave.

Imagerie par résonance magnétique, séquence pondérée en T2.

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

b. C 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.

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

- Bilan d'extension locorégionale

Le seul signe fiable d'extension tumorale dans l'espace périrénal est la rupture de la pseudocapsule péricapsulaire bien visible en T2 sous forme d'un liseré en hyposignal.

La présence de travées ou spicules péricapsulaires de signal faible ou intermédiaire en T1 et en T2 a comme en scanner une faible sensibilité et une spécificité médiocre. La taille de la tumeur n'est pas un critère fiable.

Le rôle principal de l'IRM dans le cadre du bilan d'extension d'une tumeur rénale est l'appréciation de l'envahissement veineux. Le problème majeur est de localiser le pôle supérieur du thrombus (par rapport aux veines sus-hépatiques, à l'oreillette droite et en intracardiaque) et l'éventuelle extension tumorale ou surtout cruorique sous-rénale. L'avantage de l'IRM est de réaliser des séquences dans le plan frontal et sagittal. Elles sont particulièrement utiles pour apprécier l'extension crâniale d'un thrombus intracave, avec une bonne résolution et un excellent contraste.

L'IRM a une efficacité de 100 % pour prédire l'envahissement de la veine cave, de 80 % pour l'envahissement de la veine rénale et de 80 % pour l'atteinte de l'oreillette. Elle précise les dimensions de la lésion. La séquence d'angio-IRM avec injection de produit de contraste associant une phase précoce artérielle puis tardive veineuse est actuellement proposée avec des résultats satisfaisants à la fois pour les veines rénales et la veine cave inférieure (sensibilité et spécificité de 100 %).

C'est un examen qui permet de distinguer un thrombus tumoral d'un thrombus cruorique, qui est fréquent en amont dans la veine cave inférieure sous-

rénale. Ces thrombus cruoriques sont de signal faible à intermédiaire et ne sont pas rehaussés après injection. Quoi qu'il en soit, l'IRM est la meilleure méthode de détection et d'évaluation d'un thrombus veineux, avec une efficacité extrêmement élevée et des valeurs prédictives négatives voisines de 99 %.

Pour l'atteinte ganglionnaire, l'IRM et la TDM ont les mêmes critères sémiologiques basés sur la taille. Les limitations sont les mêmes, c'est-à-dire un envahissement microscopique dans un ganglion de taille normale ou une hyperplasie inflammatoire dans des ganglions de plus de 1,5 cm. Leurs performances sont identiques (90 % de fiabilité globale). L'IRM est plus performante que la TDM pour distinguer une adénopathie d'une circulation collatérale. Grâce à l'approche multiplanaire, les rapports avec les organes de voisinage et leur éventuel envahissement est plus précis.

Au total, l'IRM a deux principaux avantages par rapport à la TDM :

- une meilleure détection et une meilleure caractérisation des petites lésions suspectes.
- un bilan d'extension précis, en particulier des thrombus veineux et l'envahissement des organes de voisinage.

g. Artériographie

Elle n'a plus d'indication, en dehors des exceptionnelles indications d'embolisation. Elle peut permettre une cartographie artérielle, bien que celle-ci puisse aujourd'hui être envisagée par les méthodes d'imagerie en coupe sur les appareils de dernière génération.

h. Imagerie nucléaire

- Imagerie métabolique

La tomographie par émission de positons au 18-fluoro-déoxyglucose (TEP-FDG) peut être indiquée pour sa très bonne valeur prédictive positive pour la recherche de récidives locales ou de métastases à distance lorsqu'il existe un point d'appel (douleurs, doute sur des anomalies non biopsiables). Néanmoins, du fait de la faible valeur prédictive négative de cet examen, un résultat négatif ne permet pas d'exclure une récurrence tumorale [107].

- Imagerie fonctionnelle

La scintigraphie osseuse n'a d'intérêt qu'en cas de signes d'appel ou de lésions métastatiques associées (métastases pulmonaires, cérébrales, etc.) [107].

III. Place de la biopsie rénale :

Les progrès et la généralisation des techniques d'imagerie ont permis la mise en évidence de masses rénales de plus petite taille, parmi lesquelles les tumeurs bénignes sont plus fréquentes (15 % des tumeurs de moins de 3 cm au lieu de 10 % pour les tumeurs de plus de 3cm[115]). Malgré ces progrès, la capacité à distinguer les tumeurs bénignes des CCR est d'autant moins bonne que la masse rénale est petite, ce qui implique dans certaines conditions le recours à des biopsies rénales percutanées afin d'orienter la prise en charge.

1. Indications

Les biopsies rénales percutanées sont indiquées notamment lors d'une suspicion de lymphome rénal ou lorsque la masse rénale est découverte dans un contexte de cancer extrarénal connu et que l'imagerie ne permet pas de différencier formellement une métastase rénale du cancer extrarénal d'un CCR. Dans près de 50 % des cas, ces masses rénales sont des CCR.

La biopsie des masses rénales qui sont traitées par les techniques mini-invasives ablatives (radiofréquence ou cryothérapie) est indispensable en pré- ou perprocédure pour pouvoir affirmer le diagnostic.

La biopsie rénale trouve une place dans les cas de cancer rénal non extirpable (localement avancé et/ou multimétastatique) afin d'obtenir le diagnostic histologique de CCR et de pouvoir proposer au patient un traitement complémentaire (thérapeutiques ciblées, immunothérapie). Cette attitude ne s'envisage qu'à la condition que les risques de complications de la biopsie rénale soient moindres que ceux d'une biopsie d'une lésion secondaire.

Chez des patients qui ont de fortes comorbidités, la réalisation de biopsies peut être une alternative à la surveillance par imagerie des petites masses rénales

(inférieures ou égales à 4 cm) qui sont suspectes mais nature indéterminée par l'imagerie (ce qui représente entre 7 % et 25 % des masses rénales solides).

2. Contre-indications

Les meilleures conditions pour réaliser la biopsie rénale sont une tension artérielle contrôlée, des urines stériles et un bilan de coagulation normal.

Les contre-indications spécifiques à la biopsie rénale 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.

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.

CLASSIFICATIONS

ET SYSTEMES

PRONOSTIQUES

Les facteurs pronostiques du cancer du rein métastatique font l'objet de publications depuis 30 ans et ces publications ne s'accordent pas sur les mêmes facteurs. Pour quelle raison ?

Un facteur pronostique est une variable statistiquement associée à un événement dans un contexte déterminé. Dans le cas du cancer du rein métastatique, les variables sont les caractéristiques cliniques, biologiques et histologiques du cancer et de son hôte, l'évènement étudié est le décès lié à la maladie et le contexte est le traitement subi par le patient.

L'explication des discordances entre les publications provient de la variation du contexte : les paramètres pronostiques ont été établis à partir des données issues de cohorte des patients qui ont subi des traitements différents d'une étude à l'autre.

Ainsi, par exemple, Leibovich et al. ont réalisé deux études pour classer les patients ayant un cancer du rein métastatique. La première, en 2003, concernait des patients traités par néphrectomie puis par IL-2 et a distingué trois groupes pronostiques en fonction de l'envahissement ganglionnaire, de la localisation des métastases, de l'existence des symptômes, d'une différenciation sarcomatoïde et de la valeur de la TSH [108].

La seconde, en 2005, concernait tous les patients ayant eu un cancer du rein métastatique entre 1970 et 2000 et a distingué cinq groupes pronostiques en fonction des facteurs différents (l'envahissement ganglionnaire, le nombre et de la localisation des métastases, l'existence des symptômes, d'un thrombus tumoral, d'une résection incomplète, de la présence de nécrose tumorale, du grade de Furhman et de l'intervalle entre la néphrectomie et le diagnostic de métastase) [109].

Les facteurs pronostiques s'appliquent dans le contexte thérapeutique dans lequel ils ont été déterminés.

Tableau 2 [110] : Classification pronostique du groupe français d'immunothérapie.

	Bon pronostic	Pronostic intermédiaire	Mauvais pronostic
Performance status (péjoratif si > 0)			
Nombre de sites métastatiques (péjoratif si > 1 site)			
Intervalle diagnostique CCR – début du traitement systémique (péjoratif si < 1 an)	0–1 facteur	2–3 facteurs	4–5 facteurs
Hémoglobininémie (péjoratif si <13g/dL♂/ <11,5g/dL♀)			
VS (péjoratif si ≥ 100 mm/h) ou CRP (péjoratif si ≥ 50 mg/L)	42	15	6
Survie médiane (mois)			

Le but de cette mise au point a été de replacer les principales classifications pronostiques dans leur contexte d'applicabilité afin que le clinicien les utilise à bon escient.

I. Classification du groupe français d'immunothérapie

Dans les années 1990, des essais thérapeutiques sur l'immunothérapie par interleukine 2 (IL-2) et interféron alpha (IFN alpha) ont été conduits pour le traitement du cancer du rein métastatique. Plusieurs études ont recherché les facteurs pronostiques de réponse avec ce traitement. La plus aboutie est celle du groupe français d'immunothérapie, basée sur l'analyse de 782 cas. Cinq facteurs pronostiques ont été retenus [110] (Tableau 2) :

- la performance status (péjoratif si > 0) ;
- le nombre de site métastatique (péjoratif si > 1 site) ;
- la durée de l'intervalle entre le diagnostic de cancer du rein et celui du début du traitement systémique (péjoratif si < 1 an) ;
- la valeur de l'hémoglobininémie (péjoratif si < 13 g/dL ♂/ $< 11,5$ g/dL ♀) ;
- La valeur de la VS (péjoratif si ≥ 100 mm/h) ou de la CRP (péjoratif si ≥ 50 mg/L).

Le pronostic des patients était distingué en bon, intermédiaire ou mauvais selon qu'ils n'aient 0 à un, deux à trois ou quatre à cinq facteurs péjoratifs. La survie médiane a été de 42 mois dans le groupe de bon pronostic, 15 mois dans le groupe de pronostic intermédiaire et de six mois dans le groupe de mauvais pronostic.

Pour le clinicien, la classification pronostique du groupe français d'immunothérapie a l'avantage d'avoir été établie avec le même traitement par IL-2 et IFN-alpha que celui qui est classiquement prescrit.

Tableau 3 : Classification pronostique du Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC), dite de Motzer 1999. [111]

	Bon pronostic	Pronostic intermédiaire	Mauvais pronostic
Indice de Karnofsky (péjoratif si < 80%)			
LDH (péjoratif si > 1,5 fois la normale)			
Hémoglobinémie (péjoratif si < 13 g/dL ♂/ < 11,5 g/dL ♀)			
Calcémie corrigée (péjoratif si > 10 mg/dL)	0 facteur	1–2 facteurs	> 2 facteurs
Réalisation de la néphrectomie (péjoratif si non réalisée)			
Survie médiane (mois)	20	10	4

Ø Classification pronostique du MSKCC, dite de Motzer 1999

En 1999, Motzer et al. ont déterminé les facteurs pronostiques à partir des données de 651 cas de cancers du rein métastatiques ayant été traités par 24 protocoles thérapeutiques différents [111] (Tableau 3). Ce modèle pronostique a été validé sur des cohortes externes [112].

Aucun des protocoles pris en considération par l'étude de Motzer 1999 n'est actuellement recommandé. La classification de Motzer 1999 a-t-elle alors une utilité pour le clinicien ? Les études des 24 protocoles thérapeutiques ayant servi de base à la classification ont montré que ces traitements sont inefficaces. Autrement dit, la

survie liée au cancer du rein n'a pas été modifiée par les traitements reçus par les 651 patients de l'étude de Motzer 1999. En effet, l'analyse statistique a montré que le traitement reçu par les patients n'a pas été un facteur pronostique indépendant pour la survie spécifique. Par conséquent, la classification de Motzer 1999 peut être interprétée par le clinicien, comme établissant les facteurs pronostiques en l'absence de traitement.

II. Classification pronostique du MSKCC, dite de Motzer 2002

En 2002, Motzer et al. ont appliqué leur modèle pronostique à 463 patients candidats à une première ligne de traitement systémique [113]. Ces traitements systémiques étaient tous à base d'IFN-alpha. Les patients ont été classés en fonction de cinq variables dont quatre étaient communes au modèle initial (Tableau 4) :

- l'indice de Karnofsky (péjoratif si < 80%) ;
- la valeur de la LDH (péjoratif si > 1,5 fois la normale) ;
- de l'hémoglobémie (péjoratif si < 13 g/dL ♂/ < 11,5 g/dL ♀) ;
- de la calcémie corrigée (péjoratif si > 10 mg/dL) ;
- de la durée de l'intervalle entre le diagnostic de cancer du rein et celui du début du traitement systémique (péjoratif si < 1 an).

Le pronostic des patients était distingué en bon, intermédiaire ou mauvais selon qu'ils n'aient aucun, un ou plus d'un facteur péjoratif. La survie médiane a été de 30 mois dans le groupe de bon pronostic, 14 mois dans le groupe de pronostic intermédiaire et de cinq mois dans le groupe de mauvais pronostic.

La classification de Motzer 2002 est celle couramment utilisée par le clinicien. Les recommandations du CCAFU [114] et de l'European Association of Urology [115] pour la prise en charge thérapeutique des cancers du rein métastatiques utilisent la classification de Motzer 2002 pour déterminer les indications des thérapeutiques

ciblées (sunitinib, sorafénib, bevacizumab, temsirolimus). Cependant, la méthodologie de l'étude de Motzer 2002 appelle plusieurs remarques.

Tableau 4: Classification pronostique du Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC), dite de Motzer 2002. [113]

	Bon pronostic	Pronostic intermédiaire	Mauvais pronostic
Indice de Karnofsky (péjoratif si < 80%)			
LDH (péjoratif si > 1,5 fois la normale)			
Hémoglobine (péjoratif si < 13 g/dL ♂ / < 11,5 g/dL ♀)	0 facteur	1-2 facteurs	> 2 facteurs
Calcémie corrigée (péjoratif si > 10 mg/dL)			
Intervalle diagnostic CCR – début du traitement systémique (péjoratif si < 1 an)	30	14	5
Survie médiane (mois)			

Ø La classification de Motzer 2002 n'a pas été établie avec une cohorte traitée par des thérapeutique ciblées

En 2007, Motzer et al. ont appliqué leur modèle pronostique à 375 patients candidats à une première ligne thérapeutique par sunitinib [116]. La survie médiane a été de 11 mois dans le groupe de pronostic intermédiaire et de quatre mois dans le groupe de mauvais pronostic. La survie médiane dans le groupe de bon pronostic n'a pas pu être déterminée.

Escudier et al. ont appliqué la classification de Motzer 2002 à 327 patients candidats à une première ligne thérapeutique par IFN-alpha plus bévécizumab [117]. La survie médiane a été de 12,9 mois dans le groupe de bon pronostic ; 10,2 mois dans le groupe de pronostic intermédiaire et de 2,2 mois dans le groupe de mauvais pronostic.

Atkins et al. ont appliqué la classification de Motzer 2002 à 111 patients candidats à une première ligne thérapeutique par IFN-alpha plus bévécizumab [118]. La survie médiane a été de 23,8 mois dans le groupe de bon pronostic ; 22,5 mois dans le groupe de pronostic intermédiaire et de 8,2 mois dans le groupe de mauvais pronostic. La classification de Motzer n'a pas permis de discerner les patients de bon pronostic des patients de pronostic intermédiaire.

Ø La classification de Motzer 2002 n'a pas été établie avec le même traitement par IL-2 et IFN-alpha que celui qui est classiquement prescrit

De ce fait, la classification de Motzer 2002 est moins adaptée que la classification du groupe français d'immunothérapie pour déterminer les indications du traitement par IL-2 et IFN-alpha.

Le modèle pronostique de Motzer pour les patients candidats à une première ligne de traitement systémique à base d'IL-2 et/ou d'IFN-alpha a été validé sur une cohorte externe [119]. Cependant, Mekhail et al. ont rapporté deux facteurs pronostiques supplémentaires : le nombre des sites métastatiques (péjoratif si > 1 site) et un antécédent de radiothérapie (péjoratif si une radiothérapie a été réalisée).

Ø La réalisation de la néphrectomie n'a pas été un facteur pronostique dans cette étude

Cependant, en égard aux résultats des études de Flanigan et al. [120] et de Mickisch et al. [121], les auteurs ont proposé de conserver la réalisation ou non de la néphrectomie comme facteur pronostique pour les patients candidats à une

première ligne de traitement par IL-2 et/ou IFN. Dans le cadre des traitements de première ligne par anti-angiogéniques, l'intérêt de la néphrectomie n'a pas été démontré. L'étude Carmena, actuellement en cours, aura pour objectif de savoir s'il s'agit ou non d'un facteur pronostique.

Au total, l'utilisation de la classification de Motzer 2002 pour déterminer les indications du sunitinib, du temsirolimus et de l'immunothérapie est donc discutable. En revanche, elle est validée pour déterminer les indications du traitement par IFN-alpha plus bévacizumab.

III. Classification pronostique du MSKCC, dite de Motzer 2004

En 2004, Motzer et al. ont adapté leur modèle pour déterminer le pronostic des patients candidats à une seconde ligne de traitement systémique [122] (Tableau 5).

Ces facteurs pronostiques ont été obtenus par l'étude rétrospective de 251 cas de cancers du rein métastatiques ayant été traités par 29 protocoles thérapeutiques différents entre 1975 et 2002. De la même façon que pour la classification de Motzer 1999, aucun des protocoles pris en considération par l'étude de Motzer 2004 n'est actuellement recommandé. Vingt-quatre des 29 protocoles pris en compte dans la classification de Motzer 2004 avaient déjà été pris en compte dans la classification de Motzer 1999. La méthodologie statistique utilisée dans les deux études a été similaire. La différence entre les deux études est que les caractéristiques étudiées étaient celles présentées par les patients à la fin de la première ligne de traitement.

En 2007, Escudier et al. ont appliqué la classification de Motzer 2004 à 451 patients candidats à une seconde ligne de traitement systémique par sorafénib

[123]. Le pronostic des patients a été indépendant de la classification de Motzer 2004.

Pour le clinicien, l'intérêt de cette classification de Motzer 2004 est limité car elle ne correspond pas au cas des patients traités par une première ligne thérapeutique actuellement recommandée (immunothérapie ou sunitinib) et n'est pas discriminante pour les patients candidats à une seconde ligne thérapeutique par sorafénib.

Tableau 5 : Classification pronostique du Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC), dite de Motzer 2004. [122]

	Bon pronostic	Pronostic intermédiaire	Mauvais pronostic
Indice de Karnofsky (péjoratif si < 80%) Hémoglobinémie (péjoratif si < 13 g/dL ♂ < 11,5 g/dL ♀)	0 facteurs	1 facteur	> 2 facteurs
Calcémie corrigée (péjoratif si < 10 mg/dL) Survie médiane (mois)	22	12	5,4

Tableau 6 : Classification pronostique d'Escudier et al. 2007. [123]

Hémoglobininémie (péjoratif si ≤ 13 g/dL $\sigma / < 11,5$ g/dL φ) Calcémie corrigée (péjoratif si > 10 mg/dL)				
Phosphatases alcalines (péjoratif si $>$ normale du laboratoire)	0 facteur	1 facteur	2 facteurs	≥ 3 facteurs
Intervalle diagnostique CCR — début du traitement systémique (péjoratif si < 1 an)				
Nombre de sites métastatiques (péjoratif si > 1 site) Survie médiane (mois)	15	11	8	3

IV. Autres classifications pronostiques

Plusieurs auteurs ont proposé des classifications pronostiques basées sur des facteurs autres que ceux des classifications du groupe français d'immunothérapie et de Motzer. C'est, par exemple, le cas des études de Leibovich et al. , de Choueiri et al. [124], d'Atzpodien et al. [125], de Miyao et al. [126] ou de Mani et al. [127].

En 2007, Escudier et al. ont réalisé une étude pour déterminer le pronostic des patients candidats à une seconde ligne de traitement systémique par Neovastat (ou AE-941, un anti-angiogénique per-os) après échec d'une première ligne thérapeutique par immunothérapie [128] (Tableau 5). Le Neovastat n'est actuellement pas recommandé pour un usage courant en seconde ligne thérapeutique. Pour le clinicien, cette classification n'a donc pas d'intérêt pour l'instant.

Les résultats de ces études n'ont pas été validés par d'autres auteurs. Les deux classifications pronostiques principalement utilisées en pratique clinique, c'est-à-dire celles du groupe français d'immunothérapie et de Motzer 2002, ont été validées sur des cohortes externes.

V. Précision pronostique des classifications

L'indice de concordance permet de déterminer la précision de l'évaluation du pronostic par une classification pronostique. L'indice de concordance a une valeur comprise entre 0,5 (correspondant au hasard) et 1 (précision parfaite). L'intérêt de cet indice est de pouvoir comparer les classifications entre elles et de mesurer l'intérêt des modifications que l'on apporte à une classification en y introduisant de nouvelles variables. Les indices de concordance ont été rapportés pour la classification UISS (=0,8) [139], la classification SSIGN (=0,88) [130], le nomogramme de Karakiewicz et al. [131] ou le nomogramme de Kattan et al. [142]

utilisés dans le cadre du cancer du rein localisé. En revanche, l'indice de concordance n'a été déterminé pour aucune des classifications pronostiques du cancer du rein métastatique. Cela aurait été particulièrement utile aux classifications de Motzer pour évaluer l'effet des modifications des variables d'une version à l'autre.

VI. Perspectives

Les nouvelles classifications pronostiques du cancer du rein métastatique doivent être adaptées aux recommandations thérapeutiques récentes intégrant les thérapies ciblées. L'indice de concordance doit être rapporté pour que les cliniciens puissent connaître la précision pronostique et puissent comparer les classifications. Motzer et al. ont récemment présenté deux nouveaux modèles pronostiques en cas de traitement de première ligne par sunitinib : une classification pronostique classique [133] (où les facteurs pronostiques ont été la valeur de l'hémoglobinémie, de la calcémie corrigée, le performance status, le nombre de site métastatique et de la durée de l'intervalle entre le diagnostic de cancer du rein et celui du début du traitement systémique) et un nomogramme [134] (intégrant 11 variables). L'indice de concordance du nomogramme a été de 0,66, c'est-à-dire que la concordance a été mauvaise. Des améliorations pourraient être apportées par la prise en compte de nouveaux facteurs pronostiques. La connaissance des voies de signalisations cellulaires qui a permis de développer les thérapies ciblées pourrait permettre de déterminer des facteurs pronostiques moléculaires. Par exemple, l'expression de PTEN, p-AKT, PI3K, p27 et pS6 ont été corrélés au pronostic du cancer du rein localisé [135,136]. Ces variables mériteraient d'être testées lors de l'élaboration des nouvelles classifications.

PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE
DU CANCER
DU REIN METASTATIQUE

Au moment du diagnostic ou au décours du suivi, un tiers des patients présentent des métastases du cancer du rein. Jusqu'à l'arrivée des thérapies ciblées, les traitements utilisant les cytokines dans cette situation ont montré peu de résultats.

Les sites de métastases sont le plus fréquemment le poumon, les ganglions, le foie, le squelette, le cerveau, la surrenale, le pancréas, le rein controlatéral, la thyroïde et plus rarement le vagin.

Ceci explique la nécessité d'effectuer, chez tout malade atteint d'un cancer du rein, un bilan d'extension comprenant un scanner abdomino-pelvien et thoracique. Un scanner cérébral et une scintigraphie osseuse complètent le bilan d'extension s'il existe des signes d'appel ou si la présence de localisations secondaires est décelée à la TDM thoraco-abdomino-pelvienne.[7]

I. Traitement du cancer du rein en cas de métastase unique de localisation classique [2]

La chirurgie a un rôle majeur en cas de métastase unique de localisation classique : Poumons, os, foie, cerveau et surrénales.

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

La notion de métastasectomie reste donc essentielle en cas de métastase unique dans les cancers du rein. Après exérèse en zone saine les séries publiées rapportent des taux de survie à 5 ans jusqu'à 78 % pour des métastases iso- lées du pancréas.

Les facteurs pronostiques favorables sont :

- Un bon état général ;
- Une première métastase ;
- L'atteinte d'un seul organe (un seul site) ;
- Une résection chirurgicale complète ;
- Un long délai d'apparition des métastases (> 12 mois) ;
- Le caractère synchrone de la métastase ;

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

1. Localisations pulmonaires

Les facteurs pronostiques favorables sont la localisation unique, l'absence d'atteinte ganglionnaire, l'exérèse complète et un délai long. Les techniques varient entre tumorectomie et lobectomie avec des taux de complications de 6 à 12 % et des taux de mortalité de 1 à 3 %. Si les deux gestes sont le plus souvent séparés, il a été rapporté l'exérèse concomitante d'une tumeur du rein et d'une métastase unique pulmonaire par laparoscopie et thoracoscopie respectivement.

Les taux de survie à 5 ans sont de l'ordre de 40 % même en cas de métastasectomie répétée avec un cas de survie rapporté à 11 ans. Un cas rapporte une néphrectomie réalisée en 1978 et 3 métastasectomies pulmonaires en 1994, 2002 et 2003 sans récurrence 8 mois après la dernière métastasectomie [137]. Parmi les modes de découverte atypique, on note celui de métastases découvertes lors d'un syndrome respiratoire aigu par fistule artério-veineuse.

2. Localisations osseuses

Les sites les plus souvent atteints sont le rachis, le bassin, le fémur et l'humérus. L'exérèse chirurgicale surtout en cas de métastase unique améliore significativement les douleurs, les aspects fonctionnels et la survie.

L'atteinte rachidienne est de pronostic plus défavorable mais la chirurgie reste indiquée en cas de localisation unique et/ou en cas de risque fracturaire. Une localisation rachidienne unique a été décrite 31 ans après la néphrectomie.

La radiothérapie doit être réalisée après chirurgie car le risque de complication est significativement plus élevé quand elle est faite avant [138]. Une embolisation pré-opératoire peut être utile.

Les taux de survie à 5 ans après chirurgie sont de l'ordre de 15 % mais des cas de survie à 10 ans après métastasectomie ont été rapportés.

3. Localisations hépatiques

Les métastases hépatiques sont le plus souvent associées à un pronostic défavorable. Il n'y a que de rares publications sur le rôle de la chirurgie dans l'exérèse de métastases hépatiques de cancer du rein. Parmi elles et la plus récente, celle de l'équipe de chirurgie hépatique de l'hôpital Paul Brousse qui rapporte 14 patients opérés en 20 ans. Les facteurs favorables étaient la notion de curabilité chirurgicale, un délai > 24 mois, une taille lésionnelle < 5 cm et la possibilité d'une nouvelle exérèse en cas de récurrence.

Les taux de survie à 1 an et 3 ans étaient respectivement de 69 % et 26 %. Le taux de récurrence était de 86 %, constituant le facteur limitant de cette chirurgie mais un patient est vivant sans métastase à 8 ans.

Il est à noter une rupture intra-abdominale d'une métastase hépatique décrite chez une femme de 65 ans ayant un cancer du rein pluri-métastatique inopérable et traité efficacement par embolisation.

4. Localisations cérébrales

Dans une publication à paraître dans *Cancer*, l'équipe d'UCLA rapporte son expérience de 138 localisations cérébrales secondaires à un cancer du rein. Elles étaient symptomatiques dans 67 % des cas mais il existait d'autres localisations métastatiques non cérébrales dans 95 % des cas. Les taux de survie à 1, 2 et 5 ans étaient respectivement de 48, 30 et 12 % et la médiane de survie à 10,7 mois. Le facteur prédictif indépendant de récurrence était le nombre de métastase (> à une localisation).

L'exérèse neuro-chirurgicale est indiquée en cas de métastase unique même si la localisation est intraventriculaire avec des taux de survie médiane de l'ordre de 1 an [139]. Si l'exérèse neurochirurgicale n'est pas possible, une radiothérapie stéréotaxique est souhaitable.

En cas de deuxième localisation unique asynchrone, une nouvelle exérèse chirurgicale peut être discutée surtout si elle respecte les critères précédents.

5. Localisations surrénaliennes

Les métastases surrénaliennes sont rares, de 2 à 5 %. Dans 2/3 des cas, elles sont associées à d'autres localisations.

L'atteinte surrénalienne fait classer les patients pT3a, alors que leur survie est comparable à celle des pT4. Les survies spécifiques à 5 ans sont respectivement de 61 et 20 % selon que la métastase est isolée ou non à la surrénale.

Les facteurs de risque de métastase surrénalienne sont le stade tumoral pT3 et pT4. Contrairement aux idées reçues la localisation comme la taille tumorale ne sont pas des facteurs pronostics indépendants sauf en cas de tumeur diffuse où l'atteinte surrénalienne est évaluée à 10 %. Les indications de la surrénalectomie sont donc :

- Les tumeurs T3-T4 ;
- Les tumeurs diffuses (très souvent T3 ou T4) ;
- Les anomalies morphologiques de la surrénale sur le bilan pré-opératoire.

Ce n'est qu'en cas de métastases inextirpables ou multiples qu'un traitement médical doit être proposé.

II. Traitement du cancer rénal métastatique avant les anti-angiogéniques

Le rôle de la chimiothérapie « classique » est très faible en termes de taux de réponse ou de survie sans bénéfice. Des essais testant la vinblastine ou l'association 5FU+ Gemcitabine ont montré des taux de réponse < 20 % et aucune réponse complète.

Pendant plus de 20 ans, l'immunothérapie a été le seul traitement du cancer du rein métastatique.

L'Interleukine 2 (IL2) a d'abord été utilisée sous forme intraveineuse en bolus à fortes doses puis sous forme intraveineuse en perfusion continue avec une toxicité moindre et une efficacité peu différente [140, 141].

L'interleukine a alors été testée par voie sous-cutanée tout comme l'interféron- α (IFN- α).

Le groupe français d'immunothérapie (GFI), a publié une étude randomisée (étude Crécy) comparant l'IL-2 versus l'IFN- α versus l'association des deux a montré un doublement du taux de réponse en faveur de l'association et une amélioration de la survie sans progression à un an.

En 2005, une méta-analyse comportant l'analyse de 53 études randomisées soit 6 117 patients a rapporté des taux de réponses de 11,4 % et une médiane de survie de 13,3 mois. À la suite de ces travaux, le GIF a identifié 3 groupes :

- un groupe de pronostic favorable comportant des patients n'ayant qu'un site métastatique et pour lequel le taux de réponse aux cytokines était de 37 % avec une médiane de survie de 25 mois ;
- un deuxième groupe de pronostic défavorable comportant des patients ayant deux ou plusieurs sites métastatiques et un délai supérieur à un an entre le diagnostic de la tumeur et celui des métastases avec une médiane de survie de 5,5 mois; un groupe de pronostic intermédiaire pour lequel la médiane de survie était à 13 mois.

Le groupe français d'immunothérapie a alors développé un programme appelé Percy testant, chez les patients au pronostic intermédiaire, IFN- α seul versus IL2 sous cutané seule versus l'association des deux. Les résultats mettaient en évidence qu'il n'y avait pas d'intérêt à utiliser ces cytokines chez ces patients.

En conclusion les cytokines restent le traitement historique de référence du cancer du rein métastatique. Il faut rappeler qu'à ce jour c'est le seul qui ait permis la guérison de patients et qu'un certain nombre de patients ont eu une réponse complète et durable à long terme.

Même s'il n'existe pas de consensus sur ce sujet, il semble, l'immunothérapie est réservée aux patients de bon pronostic ayant un cancer du rein avec métastases pulmonaires.

Enfin, l'immunothérapie est un traitement pouvant être associée à d'autres agents notamment anti-angiogéniques.

III. Place de la chirurgie à l'ère des thérapeutiques ciblées [1]

1. Néphrectomie cytoréductrice

A l'ère de l'immunothérapie, la néphrectomie était recommandée chez les patients en bon état général (performance status : 0 ou 1). Plusieurs études ont, en effet, démontré l'existence d'un bénéfice en survie chez les patients traités par immunothérapie.

Avec l'avènement des thérapies ciblées antiangiogéniques, la réalisation d'une néphrectomie cytoréductrice est devenue controversée. S'il n'existe à ce jour aucune preuve évidente de l'intérêt d'une néphrectomie avant ou après un traitement par thérapie ciblée, la plupart des auteurs préconisent néanmoins sa réalisation par extrapolation des résultats rapportés lors des essais de phase III de l'immunothérapie.

Il peut s'agir d'une néphrectomie partielle ou élargie selon la complexité technique du geste chirurgical. Elle peut également être proposée à visée palliative en cas de volumineuse tumeur symptomatique (complications hémorragiques).

Les arguments en faveur de la néphrectomie en situation métastatique sont :

- Le contrôle de symptômes liés à la tumeur primitive (douleurs, hématurie, syndromes paranéoplasiques) avec, dans certains cas, une amélioration de la performance statuts après néphrectomie.
- Les théories physiopathologiques décrites, et notamment la théorie immunologique, fondée sur la constatation de quelques cas de régression métastatique spontanée après néphrectomie. Cette théorie fait l'hypothèse que la tumeur se comporterait comme un « piège immunologique »,

séquestrant anticorps et lymphocytes en la rendant ainsi responsable d'une diminution de l'immunité. Une théorie angiogénique a également été évoquée par le biais d'une augmentation des facteurs de croissance vasculaire (VEGF) constatée chez les patients porteurs d'une tumeur rénale. Ainsi, selon ces deux théories, une néphrectomie cytoréductrice permettrait de diminuer la masse tumorale et d'augmenter l'effet d'une éventuelle immunothérapie.

La possibilité de réaliser sur la pièce opératoire une analyse histologique et moléculaire complète et d'identifier de nouveaux marqueurs pronostiques.

À l'inverse, l'intérêt de la néphrectomie cytoréductrice peut être remis en question par les données suivantes :

- Morbidité et mortalité périopératoires non négligeables, pouvant allonger le délai avant instauration d'un traitement systématique après chirurgie, essentiellement du fait d'une altération de l'état général du patient et/ou d'une progression de la maladie dans l'intervalle.
- Avec les nouvelles thérapies antiangiogéniques, et à la différence de l'immunothérapie, on assiste à une réelle augmentation des taux de réponse objective aussi bien sur les métastases que sur la tumeur primitive, si bien que la balance bénéfice / risque en faveur d'une chirurgie première est incertaine.

Si la néphrectomie cytoréductrice reste donc recommandée à l'heure des thérapies ciblées, elle est en cours d'évaluation par deux essais prospectifs randomisés de phase III.

2. Chirurgie des métastases

La chirurgie de métastasectomie peut être proposée pour des patients bien sélectionnés après discussion en réunion de concertation pluridisciplinaire :

- Soit d'emblée au moment du diagnostic en cas de métastase unique extirpable.
- Soit en cas de récurrence métastatique en un site unique avec un long intervalle sans récurrence depuis la néphrectomie.
- Soit en cas de régression de lésions métastatiques sous traitement médical (réponse partielle). Il est alors licite de discuter une exérèse chirurgicale complète si elle est faisable et carcinologiquement satisfaisante. Cette chirurgie n'est curative que si la totalité des sites métastatiques est également réséquée.

La chirurgie des métastases peut également être réalisée à visée palliative en cas de métastases menaçant le pronostic vital ou fonctionnel (notamment osseuses rachidiennes).

DEPISTAGE

Le dépistage du CCR est individuel et réservé aux malades à risque en particulier les familles ayant présenté des cancers du rein et les insuffisants rénaux. Le rôle est déterminant. [7]

I. INDICATIONS [7]

1. Le dépistage génétique

a) Dans le cadre de la maladie de Von Hippel Lindeau

Il s'agit d'un typage génétique indiqué dès l'âge de 5ans par un généticien, il concerne : Les sujets atteints et les sujets prédisposés dans la famille du sujet atteint.

b) Devant un cancer à cellules rénales bilatérales ou multiples

Il convient de réaliser un diagnostic génétique à la recherche de la mutation du gène VHL même Von Hippel Lindeau dans cette population.

2. La surveillance morphologique régulière

Elle est indiquée :

- Chez les patients porteurs ou apparenté à un sujet porteur de la maladie de Von Hippel Lindeau et dans le cadre d'un cancer du rein chez un sujet de moins de 45 ans sans signes de la maladie de VHL.
- Dans le cadre des cancers familiaux.
- Les insuffisants rénaux dialysés
- Les sujets transplantés
- Pour les sujets avec un kyste classé IIF selon la classification de Bosniak.
- L'intérêt d'un dépistage systématique par l'échographie reste controversé en raison de la faible incidence du cancer dans la population générale.

II. LES MOYENS

1. Dans le cadre de la maladie de VHL

La surveillance repose sur :

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

2. Dans le cadre des cancers du rein familiaux

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

3. Cancer du rein chez un sujet de moins de 45 ans

La surveillance reposera sur une échographie tous les 2 ans.

4. Les insuffisants rénaux dialysés et les transplantés

Cette population nécessite une surveillance échographique annuelle.

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

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

NOTRE ETUDE

I. Matériel et méthodes

Il s'agit d'une étude rétrospective, étalée sur une période de quatre ans (01/01/2012 jusqu'à 31/12/2015) étudiant la place de la chirurgie dans la prise en charge des tumeurs rénales métastatiques, enregistrées au service d'Urologie au Centre Hospitalier Hassan 2 de Fès. 8 dossiers exploitables sur un nombre total de 57 ont été analysés.

Les paramètres étudiés étaient l'âge, le sexe, les antécédents, le délai du diagnostic, la symptomatologie clinique, le bilan radiologique, le type d'intervention, les résultats anatomopathologiques, ainsi que le stade histologique TNM et le suivi.

II. Résultats

1. Âge

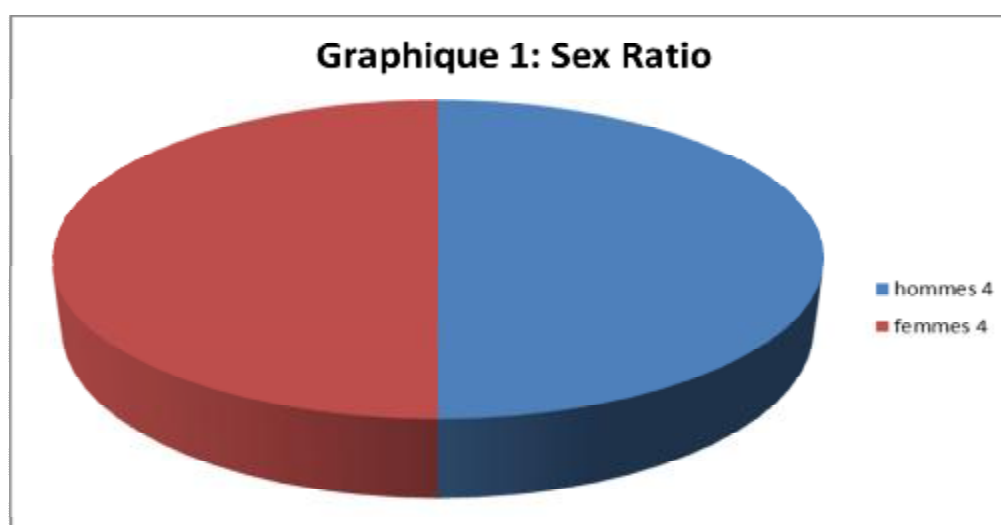
L'âge moyen de découverte est de 66 ans, avec des extrêmes de 58 et 83 ans.

La moyenne d'âge pour les hommes est de 71 ans, pour les femmes elle est de 61 ans.

2. sexe

Les patients se répartissent en quatre Hommes et quatre Femmes.

Le sexe ratio est de 1.



3. Antécédents

a. Antécédents médicaux

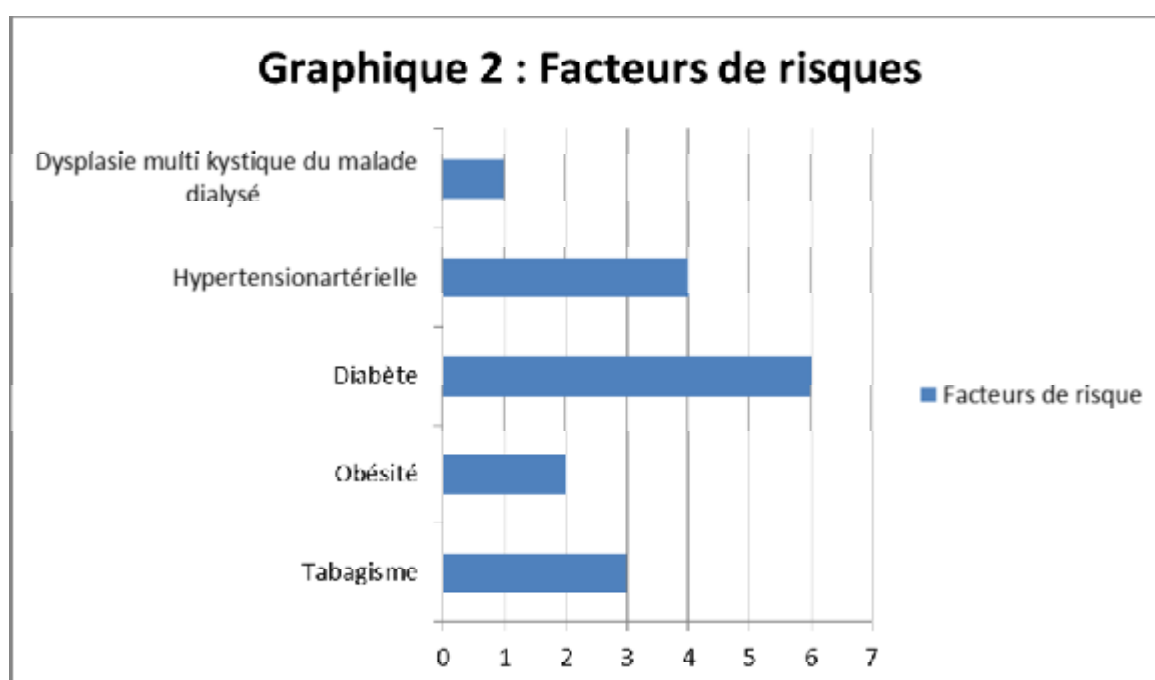
- Un patient était suivi pour une thrombose veineuse cérébrale sous anticoagulants.
- Un antécédent de dyslipidémie sous statine chez un patient.
- Un patient est connu porteur d'un glaucome de l'œil gauche sous traitement non documenté.

b. Antécédents chirurgicaux

- Un malade a bénéficié d'une lithotripsie extracorporelle il y a 6 ans.
- Deux de nos patients ont été thyroïdectomisés : pour les deux patients l'anatomopathologie est revenue en faveur d'un carcinome papillaire pT3NxMx sous lévothyrox, l'un des deux patients a en plus bénéficié d'une cure d'irathérapie.
- Un malade a bénéficié il y a 5ans d'une résection transurétérale de la prostate sans résultat anapathomopathogique.
- Un patient a été néphrectomisé en 2011 à Ibn Rochd pour carcinome rénale à cellules claires infiltrant le hile avec récurrence locale en 2013 et apparition de métastases pulmonaires. Ce patient a reçu une radiothérapie sur la loge rénale (56 Gray).
- Aucun antécédent de forme familiale n'a été noté.

4. les facteurs de risques

- Quatre patients ont été suivis pour hypertension artérielle.
- Six patients sont connus diabétiques dont quatre entre eux sous insuline et les deux autres sous ADO.
- Un patient connu porteur d'une dysplasie multikystique.
- Deux malades sont obèses de sexe féminin.
- Trois malades sont connus tabagiques chroniques actifs non sevrés.



5. Délai diagnostique

Le délai de diagnostic est très variable allant de 6 mois à 24 mois, avec une moyenne de 9 mois et demi. Un seul cas est de découverte fortuite.

6. Diagnostic (Graphique 3)

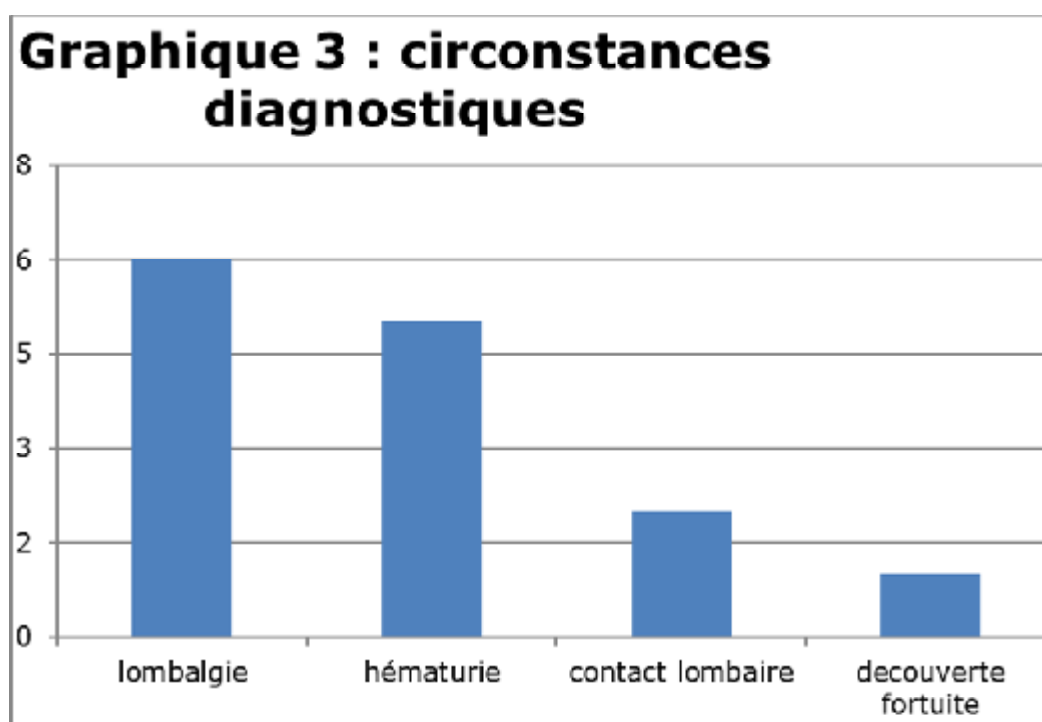
Les lombalgies sont l'expression clinique la plus fréquente, elle est retrouvée chez 6 de nos patients.

L'hématurie est notée chez 5 malades.

Le contact lombaire est moins fréquent exprimé chez 2 patients.

On a noté la fièvre chez un seul malade, et l'anémie chez trois patients.

Pour un seul patient la découverte était fortuite lors d'un bilan préopératoire de chirurgie ophtalmique non documentée.



7. Bilan para-clinique

➤ Echographie

L'échographie a été pratiquée chez 6 patients, et avait mis en évidence une masse d'échostructure tissulaire.

Chez un malade, l'échographie abdominale a été réalisée dans le cadre des douleurs de l'hypochondre droit.

L'autre patient n'a pas bénéficié d'échographie rénale, le diagnostic de tumeur rénale a été posé lors d'un bilan préopératoire pour une chirurgie ophtalmique non documentée.

8. Tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne (TAP)

Une TAP a été réalisée chez l'ensemble de nos patients objectivant :

- Un Processus tissulaire hétérogène hyperdense chez six patients dont quatre au niveau du rein droit et deux au niveau du rein gauche.
- Un Processus kystique hypodense chez deux patients.
- Un Envahissement ganglionnaire chez 5 patients.
- Un Envahissement des veines rénales chez deux patients avec suspicion d'envahissement de la veine cave inférieure chez un des deux.
- Des Nodules pulmonaires d'allure métastatiques chez six patients.
- Des Formations hépatiques d'allure métastatiques chez 3 patients avec dilatations des voies biliaires intrahépatique et de la voie biliaire principale sans obstacle visible.
- On a noté chez une seule patiente un site de métastase cérébrale symptomatique.

9. Uro-scanner

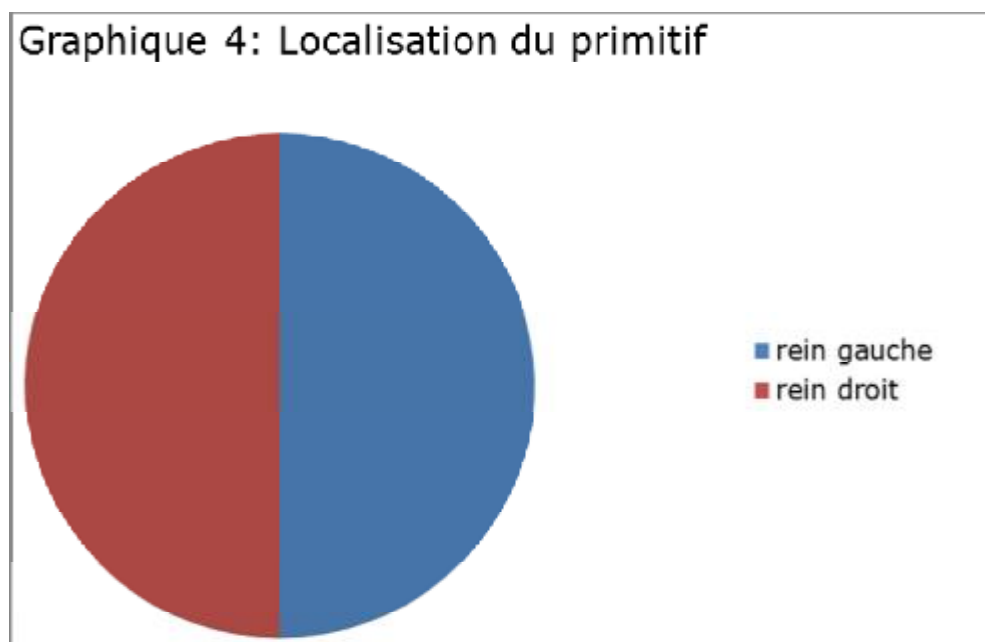
L'uro-scanner a été réalisé chez tous les patients objectivant un processus hypodense hétérogène se rehaussant après injection du produit de contraste chez un patient, et pour l'autre le processus rénal a été nécrosé.

10. Imagerie par résonance magnétique (IRM)

L'IRM a été réalisée chez un seul patient, objectivant une tumeur des voies excrétrices supérieures bipolaire envahissant l'aorte.

11. Localisation tumorale

Le processus tumoral était du côté gauche chez quatre malades, et du côté droit chez quatre malades (Graphique 4).



12. Traitement

Le geste chirurgical a consisté en une néphrectomie totale élargie chez cinq patients tous par laparotomie.

Un Patient avec comme résultat anatomopathologique, après PBR, un carcinome à cellules claires et chez qui le bilan d'extension a retrouvé deux lésions métastatiques du foie associées à des adénopathies rétropéritonéales de 11.4 mm et une masse surrénalienne gauche, bénéficié d'un complément par traitement anti-angiogénique à base de Sunitinib à raison de 50mg/ jour pendant 4 semaines avec fenêtre thérapeutique de deux semaines.

Une de nos patientes, déjà néphrécotomisée pour carcinome rénale à cellules claires infiltrant, ayant bénéficié d'une radiothérapie palliative antalgique de 30Gy en 10 fractions sur la loge rénale a également bénéficié d'une exérèse complète de la récurrence locale.

Chez un patient, l'abstention chirurgicale a été justifiée par le stade très localement avancé de la tumeur et le mauvais état général.

13. Anatomo-pathologie

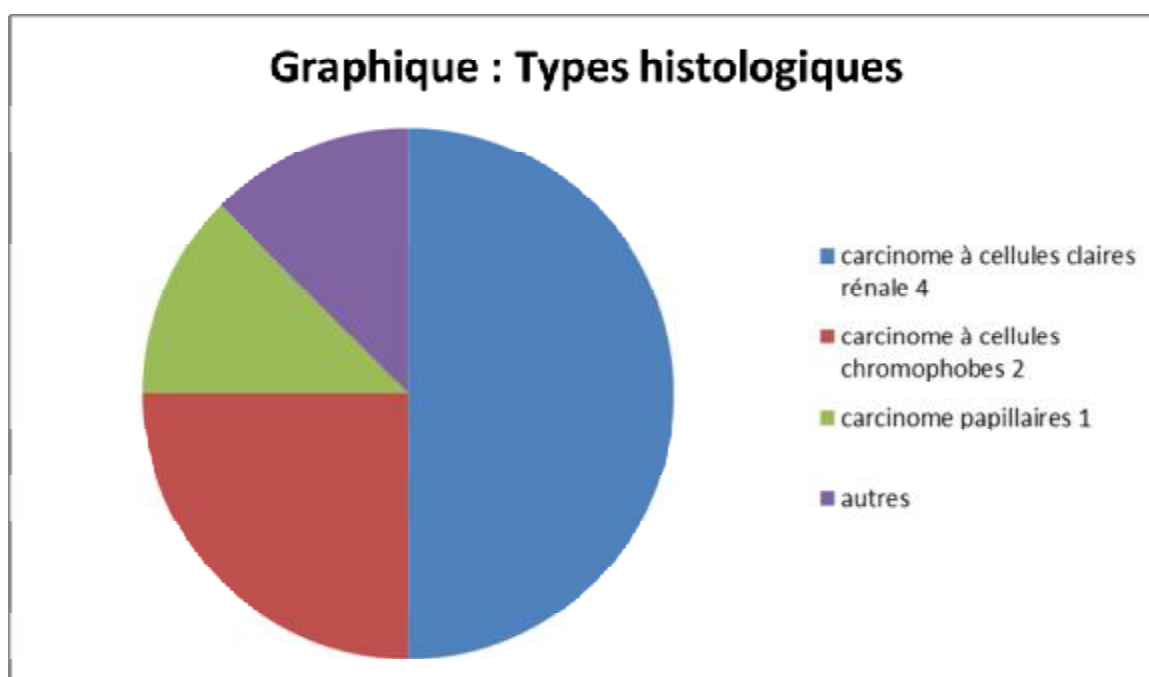
L'examen anatomopathologique a été réalisé chez six patients.

L'étude histologique a été réalisée sur la pièce de biopsie rénale chez un patient, avec un malade non opéré.

Les diamètres des tumeurs du rein retrouvés dans notre série s'échelonnent entre 3.5mm pour le diamètre le plus petit, et 12.2cm pour les tumeurs les plus importantes, avec une moyenne de 6.8 cm.

L'étude anatomopathologique a objectivé les résultats suivants :

- Quatre cas de carcinome à cellules claires rénale.
- Deux cas de carcinome à cellules chromophobes.
- Un seul cas de carcinome papillaires



14. Pronostic

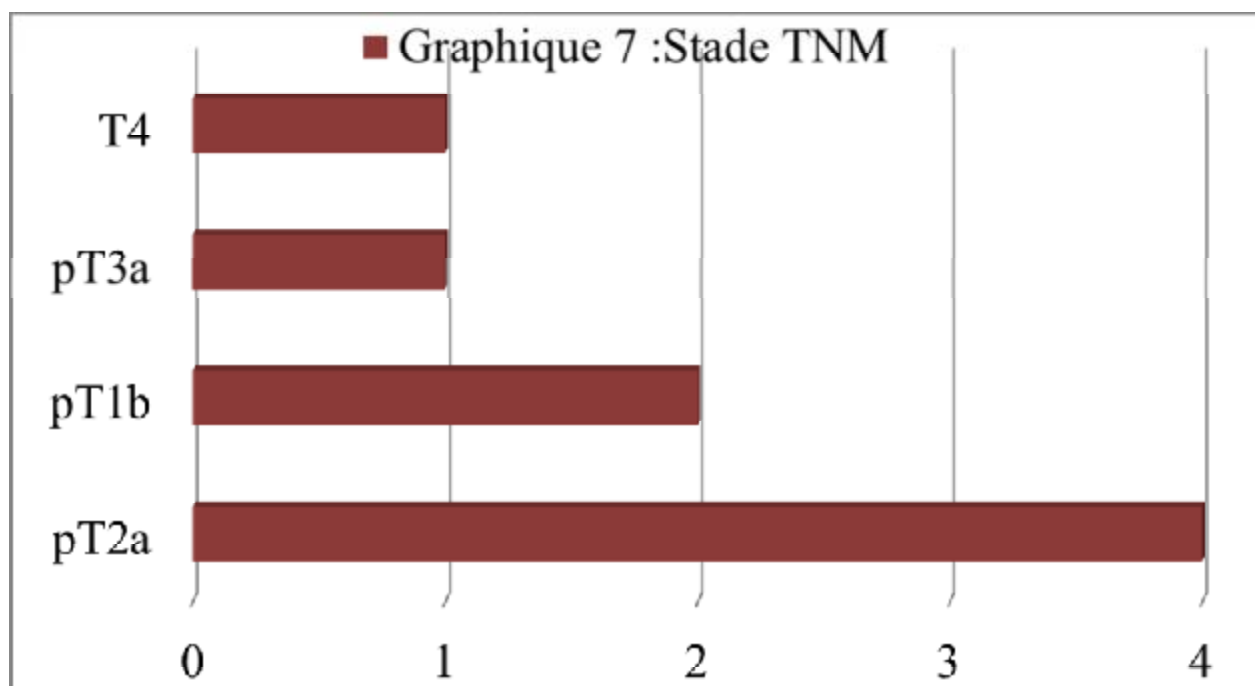
En plus des facteurs pronostiques classiques du cancer du rein localisé, qui sont le stade TNM et le grade de Furhman, nous avons exploité dans notre série d'autres facteurs importants dans les formes métastatiques qui sont :

- Le nombre de sites métastatiques et leur localisation
- Le délai entre le diagnostic et le traitement
- Les critères biologiques : taux d'hémoglobine, calcémie et taux sérique de LDH.

A. Stade TNM:

Il a été recueilli chez les patients de notre série :

Stade TNM	Nombre de patients
pT1b	2
p T2a	4
pT3a	1
T4	1



B. Grade de Fuhrman

Le grade nucléaire de Fuhrman a été réalisé chez deux de nos patients, Ces deux patients ont un grade III.

C. Critères biologiques

Taux d'hémoglobine	Calcémie	LDH
12.40 g/dl	2,00 mmo/l	510 UI/l
13.60 g/dl	2,20 mmol/l	290 UI/l
10.00 g/dl	2,20 mmol/l	230 UI/l
13.50 g/dl	2.18 mmol/l	710 UI/l
10.30 g/dl	2,70 mmol/l	620 UI/l
12.00 g/dl	2,50 mmol/l	260 UI/l
11.40g/dl	2,30 mmol/l	340 UI/l

D. Evolution

Les suites opératoires immédiates étaient bonnes, en général il y avait pas des complications post opératoire.

Le suivi à long terme basé sur les arguments cliniques, et morphologiques (radiographie du thorax, échographie abdominale, TDM abdominale) n'a pu être fait chez tous les patients. On a noté une bonne évolution chez ceux qui ont bénéficié.

15. Tableau récapitulatif de notre étude

	Age	Sexe	Milieu	ATCDs	FDR	OMS	Délais consultation	Clinique	TDM	Metastase	Traitement	Evolution
Patient 1	68	F	U	0	0	1	90j	hématurie lombalgie contact lombaire	Rein gche 8 cm	poumon	néphrectomie élargie	décédée
Patient 2	58	F	R	Thrombose veineuse cérébrale	diabète	2	90j	lombalgies	Rein drt 3,5 cm	cerveau, foie	néphrectomie élargie	Perdue de vu
Patient 3	59	M	R	0	Tabagisme	1	75j	hématurie lombalgies	Rein gche 6 cm	ADP iliaque, latéro aortique	néphrectomie élargie	BEG
Patient 4	81	M	U	RTUP	diabète	1	60j	hématurie lombalgies contact lombaire	rein gche 5 cm	foie, poumon	chimio palliative	Perdu de vie
Patient 5	59	F	R	Thyroidectomie carcinome papillaire	0	2	2 ans	hématurie lombalgies	Rein droit polaire sup 7,6 cm	poumon	néphrectomie élargie	BEG 1ere cure chimio prévue pr octobre 2016
Patient 6	83	M	U	Dyslipidémie, glaucome	HTA	1	Fortuite	lombalgie contact lombaire	Rein gche 12,2 cm	foie, ADP latéro aortiques	chimio palliative	BEG
Patient 7	60	F	U	Thyroidectomie carcinome papillaire	0	1	1 an	lombalgies	Rein droit, polaire sup cortical et media rénal 4,8 cm	poumons bilat, ADP mediastinales	néphrectomie dte	BEG
Patient 8	61	M	U	néphrectomie partielle carcinome à cellules claires	0	3	45j	hématurie	Rein droit 7,4 cm	poumon	Exérèse totale de la masse	Perdu de vu

DISCUSSION

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 près de la soixantaine (66ans) avec un sex ratio égal à 1 (50 % Hommes, 50% Femmes).

Une étude rétrospective en 2008 de 155 tumeurs malignes du rein colligées durant une période de 18ans 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% [142].

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%, ce qui rejoint nos résultats [143].

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. Ses résultats étaient proches des nôtres, avec un âge de découverte de 66 ans, et une prédominance masculine de 61,23% [144].

Le délai diagnostique dans notre série était en moyenne de 9 mois et demi, ce qui est inférieur au résultat retrouvé dans la série de 15 dossiers étudiée dans notre service d'Urologie au CHU de Fès en 2007 avec un délai diagnostique de 15 mois [145]. Notre résultat était proche des résultats d'autres séries ; 12 mois [146], 10 mois et demi [147] et 9 mois [142].

Plusieurs études récentes ont montré que le mode de découverte avait une valeur pronostique. 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 [148 ,149], comme en témoignent différentes études ; Valentin ARNOUX a objectivé dans sa base de données établie au CHU de Grenoble 60,79 % de tumeurs découvertes fortuitement [143]. Jean-François POISSON quant a lui, a conclu à une découverte fortuite de cancer rénal dans 51,2 % des cas dans une étude monocentrique de 810 patients sur une durée de 15 ans au service d'Urologie.

Dans notre étude, seulement 12.5 % de tumeurs étaient découvertes de manière fortuite.

Par ailleurs, on a noté une augmentation de ce taux par rapport à celui enregistré il y a 9 ans avec aucun cas de découverte fortuite [145]. Malgré cette augmentation, ça reste au-dessus des taux retrouvés dans les pays occidentaux où près de 60 % des cas sont maintenant découverts fortuitement à un stade précoce [150,151]. Ceci peut être expliqué par l'utilisation plus massive et plus pointue de l'imagerie médicale dans les pays développés. Le long délai de consultation est lié à plusieurs facteurs comme la négligence des patients, la pauvreté, l'éloignement des structures sanitaires spécialisées et parfois à l'absence d'un système de sécurité sociale.

Notre résultat de 12.5 % de découverte fortuite reste proche à une étude de 12.9% dans une série de 155 cas en 2008 au service d'urologie B au CHU de Rabat [142], et supérieur à d'autres taux enregistrés dans d'autres études ; 3.5% au service d'Urologie A au CHU de Rabat en 2009[5], 2.7% au service d'Urologie à l'Hôpital Aristide-Le-Dantec à Dakar entre 2000 et 2009 [147], 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 [146].

La symptomatologie clinique était polymorphe, dominée par les signes urologiques. Les lombalgies étaient le signe révélateur le plus noté, retrouvé dans 75% des cas. Ce chiffre est proche de celui retrouvé dans la série de A. BENLEMLIH étudiée il y a 7 ans avec un taux de 66,66% [145], et celui enregistré au service d'Urologie A à Rabat (68 %) [5]. Par contre il est largement supérieur à ceux notés aux séries ; 29 % [152] et 9,77 % [143].

L'hématurie était révélatrice de cancer rénal dans 62.5% des cas, largement supérieur à ceux notés dans la littérature [147, 146, 152].

Le contact lombaire est moins fréquent était dans notre étude le mode de découverte dans 25 %. Par rapport à 53,33% dans la série d'A. BENLEMLIH [145], 77% dans l'étude menée au Sénégal [147], et 0,5 % dans la base de données à Grenoble [143].

Références	Années	Lombalgies %	Hématurie %	Contact lombaire %
J.F POISSON [152]	2005	29,10	22,80	4,30
BENLEMLIH [145]	2007	66,66	26,66	53,33
BENJELLOUN [142]	2008	32,30	45,20	41,90
AGOUZAL [5]	2009	68,00	53,00	35,00
FALL [147]	2011	87,80	50,00	77,00
TIJANI [146]	2011	86,00	40,60	36,00
ARNOUX [143]	2012	09,77	09,77	0.50
Notre série	2015	75,00	62,50	25

L'échographie, est souvent à l'origine du diagnostic précoce de petites lésions, elle est très performante pour l'étude des tumeurs du rein. C'est avec la tomodensitométrie, l'examen de référence. Elle est cependant opérateur-

dépendante. Sa sensibilité est de 85% en cas de tumeur de plus de 3cm. Sur l'échographie, le cancer du rein est une masse tissulaire iso- ou hyperéchogène sans renforcement postérieur. Des zones de nécrose hypoéchogènes sont visibles en cas de tumeurs volumineuses. Elle participe au bilan d'extension [153].

Dans notre série, l'échographie a été pratiquée chez 6 patients (75%), et avait mis en évidence une masse d'échostructure tissulaire.

L'UIV n'a pas été réalisé chez nos patients.

L'Uro-scanner a été réalisé chez tous nos patients, et a permis de confirmer le diagnostic dans tous les cas, Il s'agit d'une masse de densité tissulaire souvent hétérogène, se rehaussant après injection de produits de contraste. Le processus rénal a été nécrosé chez un patient (12,5%).

Ces chiffres montrent que l'UIV est de plus en plus remplacée par la TDM. Effectivement le scanner est devenu le gold standard pour l'exploration des masses rénales [154].

La voie hématogène est de loin la plus importante, conduisant jusqu'au poumon par l'intermédiaire de la veine rénale, de la veine cave et de l'oreillette droite. Environ 40 millions de cellules néoplasiques sont libérées par jour dans la veine rénale pendant en moyenne 180 jours avant la néphrectomie.

La voie lymphatique concerne les ganglions locaux et régionaux, rarement les ganglions à distance.

Le site métastatique le plus touché dans notre série étant pulmonaire. ce qui rejoint les données de la littérature .

	MALDAZYS	GIULIANI	PONTES	DE KERNION	NOTRE SERIE
POUMON	75 %	35 %	42 %	74 %	62,5 %
OS	20 %	35 %	20 %	41 %	0 %
FOIE	18 %	9 %	3 %	10 %	50 %
SNC	7 %	9 %	3 %	13 %	12,5 %
Ganglions	15 %	39 %	49 %	-	37,5 %
NOMBRE DE PATIENTS	181	50	69	86	8

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 [155]. Alors que les tumeurs papillaires représentent le second groupe le plus fréquent de tumeurs du rein (environ 10 %) [145].

Dans notre série, le CCR était le type histologique le plus fréquent avec un pourcentage 50%, et le deuxième en termes de fréquence était le carcinome à cellules chromophobes présent dans 25% des cas.

En comparant avec d'autres séries, le carcinome à cellules rénales était toujours la tumeur majoritairement représentée, et le carcinome papillaire en deuxième rang (sauf pour la série de BENLEMLIH où le CCR a été en 3ème position après le carcinome chromophile avec un pourcentage de 64.28%).

Dans notre série, le grade nucléaire de Furhman était dans la majorité des cas III ce qui rejoint les proportions de la littérature [157, 144, 152].

Pour la classification TNM, le stade et pT3 sont les plus représentés.

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 localisé, il n'est pas de même pour le cancer du rein métastatique pour lequel le degré de progression métastatique qui fait appel à des variables biologiques et moléculaires qui peuvent constituer un paramètre pronostic prédictif de la réponse thérapeutique ciblée. L'introduction dans les systèmes pronostiques de 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 [142].

La néphrectomie élargie effectuée chez 62,5 % des patients opérés, est le traitement de référence du cancer du rein. Elle est indiquée dans le cadre d'une

réduction du volume tumoral dans les stades métastatiques. En effet plusieurs études ont confirmé l'intérêt de cette néphrectomie cytoréductrice chez les patients présentant un cancer du rein métastatique traités par immunothérapie [158,159]. Elle peut induire une régression spontanée des métastases chez un petit nombre de patients [160]. Parmi les cancers métastatiques, les meilleurs candidats à cette néphrectomie cytoréductrice sont ceux ayant une bonne performance status, une tumeur primitive extirpable, un carcinome à cellules rénales, une absence de métastases hépatiques et une absence de métastases osseuses étendues ou au niveau du système nerveux central. La réalisation préalable d'une néphrectomie a été identifiée comme faisant partie des facteurs pronostiques des carcinomes à cellules rénales métastatiques. Chez nos patients, la néphrectomie cytoréductrice a été réalisée chez cinq patients soit 62.5%, par laparotomie.

Chez un patient, l'abstention chirurgicale a été justifiée par le stade très localement avancé de la tumeur et le mauvais état général.

L'avènement des traitements anti-angiogéniques a suscité un immense espoir dans nos pays même si leur utilisation en néoadjuvant n'a pas encore été bien validée par des études randomisées [160] et que leur coût les rend pour le moment inaccessibles à la majorité de nos populations. Du fait de leur profil clinique nos patients peuvent bien intégrer les études multicentriques en cours sur l'utilisation de ces thérapies ciblées (en adjuvant, en néoadjuvant...). Dans notre contexte, l'apport de ces nouvelles molécules serait immense si elles parvenaient à réduire significativement la taille d'une tumeur primitive ou d'un thrombus cave permettant ainsi de reséquer une tumeur initialement inextirpable ou si elles parvenaient éradiquer des micrométastases à la suite d'une néphrectomie élargie. Dans notre série la thérapie anti-angiogénique a été préconisée chez six de nos malades.

CONCLUSION

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 85% des cas, il s'agit d'une tumeur à cellule claires.

C'est l'un des cancers qui ont bénéficié pendant ces dernières décennies des progrès réalisés dans le domaine des explorations radiologiques, de la génétique et de la prise en charge thérapeutique.

Le traitement des carcinomes rénaux à cellules claires a aussi considérablement évolué avec le développement de la laparoscopie, des techniques mini-invasives (radiofréquence et la cryothérapie) et de la récente mise sur le marché de traitement antiangiogénique. Grâce auxquels, la survie globale et la survie sans progression ont été allongées chez les patients atteints d'un carcinome rénal métastatique.

La place des traitements antiangiogéniques en situation adjuvante ou néoadjuvante reste encore à définir. Toutefois, ces nouveaux traitements ouvrent des perspectives thérapeutiques réelles pour l'exérèse éventuelle de masse rénale initialement inextirpable ou en cas de récurrence précoce après chirurgie.

RESUME

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.

Le cancer du rein métastatique représente 15 à 25 % de l'ensemble des cancers du rein, sa prise en charge a connu une véritable révolution depuis l'avènement des thérapeutiques ciblées néanmoins la chirurgie reste le traitement curatif par excellence surtout en cas de métastase unique.

Les sièges les plus fréquent de métastases sont le poumon, le foie, l'os et le cerveau .

L'objectif de notre étude est d'analyser les différents aspects épidémiologiques, cliniques, radiologiques, pathologiques du cancer du rein métastatique dans notre contexte ainsi que sa prise en charge thérapeutique notamment chirurgicale.

Il s'agit d'une étude rétrospective à partir des dossiers des patients hospitalisés dans notre service d'Urologie pour tumeurs du rein métastatiques entre 01/01/2012 et 31/12/2015.

Résultats : L'âge moyen de nos patients lors du diagnostic est de 66 ans avec des extrêmes d'âge qui s'échelonnent de 58 ans à 83 ans. Avec un sex ratio égal à 1 (4 Hommes, 4 Femmes).

Le délai moyen entre l'apparition des symptômes et le diagnostic était d'environ 9 mois et demi (extrêmes : 6mois et 24mois).

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

La symptomatologie clinique était polymorphe, dominée par des lombalgies retrouvées chez 6 patients, l'hématurie retrouvée chez 5 cas, et masse lombaire chez 2 cas.

La découverte a été fortuite chez 1 patient.

L'échographie a permis le diagnostic du néoplasme chez la plupart des patients et la TDM a été utilisée comme moyen diagnostic chez tous nos malades.

Le traitement a consisté en une néphrectomie élargie pour 5 patients, et partielle pour 1 patients, le traitement antiangiogénique en complément chez un malade.

L'abstention thérapeutique était décidée chez un seul malade vu le stade avancé du néoplasme.

L'étude anatomopathologique a retrouvé un adénocarcinome à cellules claires chez 4 patients.

Summary

Renal cell carcinoma (RCC) represents 3 % of all cancers worldwide. It is ranked as the third urological cancer after the prostate and bladder cancers. Both genetic and environmental risk factors for RCC have been identified, but the etiology of a large

proportion of RCCs remains unclear.

Patients with metastatic RCC have a poorer prognosis, as these cancers are relatively

resistant to chemo radio therapy. The metastatic disease sites are most often pulmonary, but extrapulmonary sites include liver, bone and brain.

The aim of our study is to analyze the epidemiologic data, clinical, radiological, pathological presentations and surgical treatment of metastatic RCC.

This is a retrospective study from cases files of a few patients hospitalized in our Urological department for metastatic RCC between 01/01/2012 and 31/12/2015.

RESULTS: The mean age of the patients at time of diagnosis was 66 years with age extremes ranging from 58 years to 83 years. With a sex ratio equal to 1 (4 men, 4 women).

The average time between the onset of symptoms and diagnosis was about 9 and half months (range 6 months and 24 months).

The diagnosis was based on clinical, radiological presentations as well as Histologic findings.

Symptoms were polymorphic, dominated by low back pain found in 6 patients, hematuria found in 5 cases and mass lumbar in 2 cases.

The discovery was fortuitous in 1 patient.

Ultrasonography suggested the diagnosis of neoplasm in most of our patients;

CT however was used to confirm diagnosis in our patients.

The treatment consisted of radical nephrectomy for 5 patients and partial for one patient and the antiangiogenic treatment supplement for one patient.

The therapeutic abstention was determined for a single patient due to the Advanced stage of the neoplasm.

Histological study found a clear cell adenocarcinoma for 4 patients.

مناقشة

الهدف مني لتذاهوتحليل مختلف أوجه سيطان الكلي المنشأ لوربائية الوروية الإشعاعية و المرضية العلاجية ظي قذا.

يتعلق الأمر بمرحلة رجعية هم منقطع المرضي الذين تشخصوا في قدامس الكبد و لاية من أجل ورم الكلي المنشأ في فترة ممتدة ما بين 2012 و 2015.

النتائج: كان متوسط عمر مرضانا عند التشخيص 66 عاماً و هو ما بين 58 و 83 عاماً.

الحالات تكوّن عدالات و ينداء

وكان متوسط مدة بين ظهور الأعراض و تشخيص المرضي الي 9 أشهر و نصف.

لستنددنا في التشخيص على الأدلة الوروية الإشعاعية و نتائج لتوليف قيق.

كانت الأعراض الوروية يختلفة ، سيطرت عليها الآمالقنا لتتو لجدت عدد 6 مرضيا أما البيلة الدموية قد و جدت عدد 3، الكتلة لموسعة عدد 3 حالة.

وكان اكتشاف المرض صدفه لى مرضي.

و لقد سمحنا لموجات فوق الصوتية في تشخيص الأورام لمعظم المرضي أما لتصور و لامتطعي قد استعمل كوسيلة تشخيص عند عدم يعرض اناء.

و لقد تمثلت لعلاج في الاستئصال الموسع للكلى ل 5 مرضيا و في استئصال جزئي لمرضيا ، و استعملت لعلاج لمرضيا فلذلك يحدد بدالاً و عاية دموية عدد مرضي.

تلا متذاع على علاج بالراحة لى مرضي نظراً لقدمته من الوبان.

BIBLIOGRAPHIE

1. Pignot G, Gross-Goupil M, Patard JJ. Prise en charge du cancer du rein métastatique. EMC - Urologie 2014.
2. Méjean A. Lebreton T. Prise en charge du cancer rénal métastatique. Progrès en urologie (2008), Suppl. 7, S289-S308.
3. G. Ploussard, A. de La Taille. Chirurgie du cancer du rein : quelle place à l'ère des thérapies ciblées ? Bull Cancer vol. 97. Supplément 2. Avril 2010.
4. F.-X. Nouhaud Service d'urologie, CHU de Rouen. Progrès en Urologie - FMC 2015.
5. AGOUZAL K. Cancer du rein de l'adulte (à propos de 141 cas). UNIVERSITE MOHAMMED V - SOUSSI FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE -RABAT- ANNEE : 2009.
6. Siegel Rebecca. MPH; Jiemin Ma, PhD; Zhaohui Zou, MS; Ahmedin Jemal, DVM, PhD Cancer Statistics, 2014 CA CANCER J CLIN 2014.
7. Charles T. Lindner V. Matau A. Roy C. Lang H. Cancer du rein EMC (Elsevier Masson, SAS, Paris) Urologie, 18-096-A-10, 2010.
8. Ferlay J et al. International Agency for Research on Cancer (IARC). GLOBOCAN 2002: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide. Lyon, France: IARC Press; 2004.
9. Cooperberg MR. Mallin K, Ritchey J, Villatla JD, Carroll PR, Kane CJ. Decreasing size at diagnosis of stage 1 renal cell carcinoma: analysis from the national cancer data base, 1993 to 2004. J Urol 2008.
10. Registre des cancers. CHU Hassan II de Fès, (2004-2007)
11. Registre des cancers. Centre hospitalier d'oncologie de Marrakech, 2007.
12. Belot A, Grosclaude P, Bossard N, Jouglan E, Benhamou E, Delafosse P, et al Cancer incidence and mortality in France over the period 1980-2005. Rev Epidemiol sante Publique 2008.

13. LAM J.S., BELLDEGRUN A.S., PANTUCK A.J.: Long-term outcomes of the surgical management of renal cell carcinoma. *World J. Urol*, 2006.
14. TSUI K.H., SHVARTS O., BARBARIC Z., FIGLIN R., DE KERNION J.B., BELLDEGRUN A. : Is adrenalectomy a necessary component of radical nephrectomy? UCLA experience with 511 radical nephrectomies. *J. Urol.*, 2000.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. DIMARCO DS, LOHSE CM, ZINCKE H, CHEVILLE JC, BLUTE ML. Long-term survival of patients with unilateral sporadic multifocal renal cell carcinoma 44/46 according to histologic subtype compared with patients with solitary tumors after radical nephrectomy. *Urology*. 2004.
19. JEMAL A, SIEGEL R, WARD E, MURRAY T, XU J, THUN MJ. Cancer statistics, 2007CA Cancer J Clin. 2007.
20. 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.

21. 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.
22. ATKINS MB, HIDALGO M, STADLER WM et al. Randomized phase II study of multiple dose levels of CCI-779, a novel mammalian target of rapamycin kinase inhibitor, in patients with advanced refractory renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2004 Mar 1;22(5):909-18.
23. 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.
24. EGRIER S, ESCUDIER B, GOMEZ F et al. Prognostic factors of survival and rapid progression in 782 patients with metastatic renal carcinomas treated by cytokines: a report from the groupe français d'immunothérapie. *Ann Oncol* 2002, 13: 1460-1468.
25. C. Salloum, C. Lim, P. Compagnon, A. Laurent, F. Cochenec, D. Azoulay. Chirurgie de la veine cave inférieure. *EMC - Techniques chirurgicales - Chirurgie vasculaire* 2014;9(4) :1-21 [Article 43-172].
26. M. Benayoun, S. Merran, D. Eiss, O. Hélénon. Imagerie en coupes des veines rénales et de la veine cave inférieure : aspects normaux, variantes et malformations. *EMC - RADIOLOGIE ET IMAGERIE MÉDICALE : Génito-urinaire - Gynéco-obstétricale - Mammaire* 2008 :1-23.
27. E. Pélissier, O. Armstrong, P. Ngo. Anatomie chirurgicale et voies d'abord de l'abdomen. *EMC - Techniques chirurgicales - Appareil digestif* 2011.
28. A. Bouchet, J. Cuilleret. Anatomie topographique descriptive et fonctionnelle : Tome 4 .2e édition .Paris :Simep 1991.

29. Vincent D., Brémond-Gignac D., Douard R., Dupont S., Latrémouille C., Sèbe P., et al. Paris : Elsevier Masson 2006.
30. Eble J.N. Recommendations for examining and reporting tumor-bearing kidney specimens from adults *Semin. Diagn. Pathol.* 1998.
31. Pavlovich C.P., Schmidt L.S. Searching for the hereditary causes of renal-cell carcinoma *Nat. Rev. Cancer* 2004.
32. Eble J.N., World Health O. International Agency for Research on C International Academy of P Pathology and genetics of tumours of the urinary system and male genital organs Lyon; Oxford: IARC Press; Oxford University Press (2004).
33. Klatte T., Han K.R., Said J.W., Bohm M., Allhoff E.P., Kabbinavar F.F. , et al. Pathobiology and prognosis of chromophobe renal cell carcinoma *Urol. Oncol.* 2008.
34. Pignot G., Elie C., Conquy S., Vieillefond A., Flam T., Zerbib M. , et al. Survival analysis of 130 patients with papillary renal cell carcinoma: prognostic utility of type 1 and type 2 subclassification *Urology* 2007.
35. Murphy W.M., Grignon D.J., Perlman E.J. Tumors of the kidney, bladder, and related urinary structures Washington, DC: Armed Forces Inst. of Pathology (2004).
36. Shen S.S., Ro J.Y., Tamboli P., Truong L.D., Zhai Q., Jung S.J. , et al. Mucinous tubular and spindle cell carcinoma of kidney is probably a variant of papillary renal cell carcinoma with spindle cell features *Ann. Diagn. Pathol.* 2007.
37. Cossu-Rocca P., Eble J.N., Delahunt B., Zhang S., Martignoni G., Brunelli M. , et al. Renal mucinous tubular and spindle carcinoma lacks the gains of chromosomes 7 and 17 and losses of chromosome Y that are prevalent in papillary renal cell carcinoma *Mod. Pathol.* 2006.

38. Karakiewicz P.I., Hutterer G.C., Trinh Q.D., Pantuck A.J., Klatte T., Lam J.S. , et al. Unclassified renal cell carcinoma: an analysis of 85 cases BJU Int. 2007.
39. Yang X.J., Zhou M., Hes O., Shen S., Li R., Lopez J. , et al. Tubulocystic carcinoma of the kidney: clinicopathologic and molecular characterization Am. J. Surg. Pathol. 2008.
40. Comperat E., Camparo P., Vieillefond A. Classification anatomopathologique des tumeurs du rein J. Radiol. 2006.
41. Lane B.R., Aydin H., Danforth T.L., Zhou M., Remer E.M., Novick A.C. , et al. Clinical correlates of renal angiomyolipoma subtypes in 209 patients: classic, fat poor, tuberous sclerosis associated and epithelioid J. Urol. 2008.
42. Jemal A, et al. Cancer Statistics, 2010. CA Cancer J Clin 2010 ; 60:277 300.
43. Meyer PN, et al. Xp11.2 translocation renal cell carcinoma with very aggressive course Am J Clin Pathol 2007.
44. Klatte T, et al. Understanding the natural biology of kidney cancer: implication targeted cancer therapy. Rev Urol 2007.
45. Iliopoulos O. Molecular biology of renal cell cancer and the therapeutic targets.J Clin Oncol 2006.
46. Knight DA, Stadler WM. Prognostic factors in localized renal cell cancer. BJU Int 2007 ; 99:1212 6. Lonser RR, et al. Von Hippel-Lindau disease. Lancet 2003.
47. Patard JJ, et al. Low C.A.I.X. expression and absence of VHL gene mutation are associated with tumor aggressiveness and poor survival of clear cell renal cell carcinoma. Int J Cancer 2008.
48. Yao M, et al. VHL tumor suppressor gene alterations associated with good prognosis in sporadic clear-cell renal carcinoma. J Natl Cancer Inst 2002.

49. Garcia JA, Rini BI. Recent progress in the management of advanced renal cell carcinoma. *CA Cancer J Clin* 2007.
50. Kroeger N, et al. Deletions of chromosomes 3p and 14q molecularly subclassify clear cell renal cell carcinoma. *Cancer* 2013.
51. Gunawan B, et al. Prognostic impacts of cytogenetic findings in clear cell renal cell carcinoma: gain of 5q31-qter predicts a distinct clinical phenotype with favorable prognosis. *Cancer Res* 2001.
52. Shimazui T, et al. Decreased expression of β -catenin is associated with poor prognosis of patients with localized renal cell carcinoma. *Int J Cancer* 1997.
53. Weber RG, et al. Characterization of genomic alterations in hepatoblastomas. A role for gains on chromosomes 8q and 20 as predictors of poor outcome. *Am J Pathol* 2000.
54. Sandlund J, et al. Prognostic impact of carbonic anhydrase IX expression in human renal cell carcinoma. *BJU Int* 2007.
55. Wondergem B, et al. Expression of the PTTG1 oncogene is associated with aggressive clear cell renal cell carcinoma. *Cancer Res* 2012.
56. Glukhova L, et al. Overrepresentation of 7q31 and 17q in renal cell carcinomas. *Genes Chromosomes Cancer* 1998.
57. Klatte T, et al. Cytogenetic predicts prognosis of patients with clear cell renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2009.
58. Kovacs G, Frisch S. Clonal chromosome abnormalities in tumor cells from patients with sporadic renal cell carcinomas. *Cancer Res* 1989.
59. Breitkreuz T, et al. Genotypic characterization of prostatic carcinomas: a combined cytogenetic, flow cytometry and in situ hybridization study. *Cancer Res* 1993.
60. Sandberg AA. *The chromosomes in human cancer and York* : Elsevier 1986.

61. Bardi G, et al. Trisomy 7 as the sole cytogenetic aberration in the epithelial component of a colonic adenoma. *Cancer Genet Cytogenet* 1995.
62. Belge G, et al. A characteristic sequence of trisomies starting with trisomy 7 in benign thyroid tumors. *Hum Genet* 1994 .
63. Klatte T, et al. Gain of chromosome 8q is associated with metastases and poor survival of patients with clear cell renal cell carcinoma. *Cancer*. 2012.
64. Pignot G, et al. Survival analysis of 130 patients with papillary renal cell carcinoma : prognostic utility of type 1 and type 2 *Urology* 2007.
65. Zhuang Z, et al. Trisomy 7-harboring non-random duplication of the mutant MET allele in hereditary papillary renal carcinomas. *Nat Genet* 1998.
66. Brown JA, et al. Simultaneous chromosome 7 and 17 gain and sex chromosome loss provide evidence that renal metanephric adenoma is related to papillary renal cell carcinoma. *J Urol* 1997.
67. Jiang F, et al. Chromosomal imbalances in papillary renal cell carcinoma : genetic differences between histological subtypes. *Am J Pathol* 1998.
68. Kovacs G, et al. Cytogenetics of papillary renal cell tumors. *Genes Chromosomes Cancer* 1991.
69. Corless CL, et al. Papillary renal cell carcinoma: quantitation of chromosomes 7 and 17 by FISH, analysis of chromosome 3p for LOH, and DNA ploidy. *Diagn Mol Pathol* 1996.
70. Sanders ME, et al. Unique patterns of allelic imbalance distinguish type 1 from type 2 sporadic papillary renal cell carcinoma. *Am J Pathol* 2002.
71. Palmedo G, et al. Fluorescent microsatellite analysis reveals duplication of specific chromosomal regions in papillary renal cell tumors. *Lab Invest* 1997.

72. Palmedo G, et al. Duplications of DNA sequences between loci D20S478 and D20S206 at 20q11.2 and between loci D20S902 and D20S480 at 20q13.2 mark new tumor genes in papillary renal cell carcinoma. *Lab Invest* 1999.
73. Brunelli M, et al. Gains of chromosomes 7, 17, 12, 16, and 20 and loss of Y occur early in the evolution of papillary renal cell neoplasia in situ hybridization study. *Mod Pathol* 2003.
74. Sanjmyatav J, et al. Comparative study of renal cell carcinoma by CGH, multicolor-FISH and conventional cytogenetic banding analysis. *Oncol Rep* 2005.
75. Kovacs G. Papillary renal cell carcinoma. A morphologic and cytogenetic study of 11 cases. *Am J Pathol* 1989.
76. Brunelli M, et al. Eosinophilic and classic chromophobe renal cell carcinomas have similar frequent losses of multiple chromosomes from among chromosomes 1, 2, 6, 10, and 17, and this pattern of genetic abnormality is not present in renal oncocytoma. *Mod Pathol* 2005.
77. Speicher MR, et al. loss of chromosomes 1, 2, 6, 10, 13, 17, and 21 in chromophobe renal cell carcinomas revealed by comparative genomic hybridization. *Am J Pathol* 1994.
78. Brown JA, et al. Fluorescence in situ hybridization analysis of renal oncocytoma reveals frequent loss of chromosomes Y and 1. *J Urol* 1996.
79. Lindgren V, et al. Cytogenetic analysis of a series of 13 renal oncocytomas. *J Urol* 2004.
80. Fuzesi L, et al. Collecting duct carcinoma : cytogenetic characterization. *Histopathology* 1992.
81. Chao D, et al. Collecting duct renal cell carcinoma : clinical study of a rare tumor. *J Urol* 2002.

82. Steiner G, et al. High-density mapping of chromosomal arm 1q in renal collecting duct carcinoma: region of minimal deletion at 1q32.1-32.2. *Cancer Res* 1996 .
83. Schoenberg M, et al. Frequent loss of chromosome arms 8p and 13q in collecting duct carcinoma (CDC) of the kidney. *Genes Chromosomes Cancer* 1995.
84. Hadaczek P, et al. Losses at 3p common deletion sites in sub types of kidney tumours : histopathological correlations. *Virchows Arch* 1996.
85. Mian BM, et al. Prognostic factors and survival of patients with sarcomatoid renal carcinoma. *J Urol* 2002.
86. Jones TD, et al. Clonal divergence and genetic heterogeneity in clear cell renal cell carcinomas with sarcomatoid transformation. *Cancer* 2005.
87. Dal Cin P, et al. Chromosome changes in sarcomatoid renal carcinomas are different from those in renal cell carcinomas. *Cancer Genet Cytogenet* 2002.
88. Oda H, et al. Mutations of P53 gene and P53 protein expression are associated with sarcomatoid transformation in renal cell carcinoma. *Cancer Res* 1995.
89. Argani P, Ladanyi M. Translocation carcinomas of the kidney. *Clin Lab Med* 2005.
90. Novick AC, Bukowski RM, Campbell SC. Renal tumours. In : Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AV, Peters CA (eds). *Campbell-walsh Urology*. Philadelphia : WB Saunders, 2007.
91. COULANGE.C, HARDWIGSEN.J, LE TREUT.P. Cancer du rein : gestion des thrombus veineux. *Annales d'urologie* 2006.
92. DOMEZT. KALEM., OZYUREK Y., ATALAYH. Erythrocyte sedimentation rates in patients with renal cell carcinoma. *Eur.Urol.*, 1992.

93. Cooperberg M.R., Mallin K., Ritchey J., Villalta J.D., Carroll P.R., Kane C.J. Decreasing size at diagnosis of stage 1 renal cell carcinoma: analysis from the National Cancer Data Base, 1993 to 2004 J. Urol. 2008.
94. Lee C.T., Katz J., Fearn P.A., Russo P. Mode of presentation of renal cell carcinoma provides prognostic information Urol. Oncol. 2002.
95. Patard J.J., Leray E., Cindolo L., Ficarra V., Rodriguez A., De La Taille A. , et al. Multi-institutional validation of a symptom based classification for renal cell carcinoma J. Urol. 2004.
96. Zhang J.Q., Fielding J.R., Zou K.H. Etiology of spontaneous perirenal hemorrhage: a meta-analysis J. Urol. 2002.
97. Gold P.J., Fefer A., Thompson J.A. Paraneoplastic manifestations of renal cell carcinoma Semin. Urol. Oncol. 1996.
98. COULANGEC .,RAMBEAU JJ. Cancer du rein de l'adulte : Clinique. Rapport de 97e congress de l'Association Française d'Urologie. Prog Uro / 1997.
99. DOMEZT. KALEM.,OZYUREK Y.,ATALAYH. Erythrocyte sedimentation rates in patients with renal cell carcinoma. Eur.Urol., 1992,21(suppl1) :51-52.
100. COULANGE.C, HARDWIGSEN.J, LE TREUT.P. Cancer du rein. Annales d'urologie 40 (2006).
101. Ng C.S., Wood C.G., Silverman P.M., Tannir N.M., Tamboli P., Sandler C.M. Renal cell carcinoma: diagnosis, staging, and surveillance AJR Am. J. Roentgenol. 2008.
102. Robbin M.L., Lockhart M.E., Barr R.G. Renal imaging with ultrasound contrast: current status Radiol. Clin. North Am. 2003.
103. Park B.K., Kim B., Kim S.H., Ko K., Lee H.M., Choi H.Y. Assessment of cystic renal masses based on Bosniak classification: comparison of CT and contrast-enhanced US Eur. J. Radiol. 2007.

104. Sheth S., Scatarige J.C., Horton K.M., Corl F.M., Fishman E.K. Current concepts in the diagnosis and management of renal cell carcinoma: role of multidetector CT and three-dimensional CT Radiographics 2001.
105. Israel G.M., Bosniak M.A. How I do it: evaluating renal masses Radiology 2005.
106. Choyke P.L., Walther M.M., Wagner J.R., Rayford W., Lyne J.C., Linehan W.M. Renal cancer: preoperative evaluation with dual-phase three-dimensional MR angiography Radiology 1997.
107. Griffin N., Gore M.E., Sohaib S.A. Imaging in metastatic renal cell carcinoma AJR Am. J. Roentgenol. 2007.
108. Leibovich BC, Han KR, Bui MH, Pantuck AJ, Dorey FJ, Figlin RA, et al. Scoring algorithm to predict survival after nephrectomy and immunotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: a stratification tool for prospective clinical trials. Cancer 2003.
109. Leibovich BC, Cheville JC, Lohse CM, Zincke H, Frank I, Kwon ED, et al. A scoring algorithm to predict survival for patients with metastatic clear cell renal cell carcinoma: a stratification tool for prospective clinical trials. J Urol 2005.
110. Négrier S, Escudier B, Gomez F, Douillard JY, Ravaud A, Chevreau C, et al. Prognostic factors of survival and rapid progression in 782 patients with metastatic renal carcinomas treated by cytokines: a report from the groupe franc_ais d'immunothérapie. Ann Oncol 2002.
111. Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J, Berg W, Amsterdam A, Ferrara J. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. J Clin Oncol 1999.
112. Motzer RJ, Murphy BA, Bacik J, Schwartz LH, Nanus DM, Mariani T, et al. Phase III trial of interferon alpha-2a with or without 13-cis-retinoic acid for patients with advanced renal cell carcinoma. J Clin Oncol 2000.

113. Motzer RJ, Bacik J, Murphy BA, Russo P, Mazumdar M. Interferon alpha as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2002.
114. Mejean A, Correas JM, Escudier B, de Fromont M, Lang H, Long JA, et al. Tumeur du rein. *Prog Urol* 2007.
115. Ljungberg B, Hanbury DC, Kuczyk MA, Merseburger AS, Mulders PF, Patard JJ, Sinescu IC; European Association of Urology Guideline Group for renal cell carcinoma. Renal cell carcinoma guideline. *Eur Urol* 2007.
116. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Rixe O, et al. Sunitinib versus interferon alpha in metastatic renal cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007.
117. Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P, Ravaud A, Bracarda S, Szczylk C, et al. Bevacizumab plus interferon alpha- 2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a , double-blind phase III trial. *Lancet* 2007.
118. Atkins MB, Hidalgo M, Stadler WM, Logan TF, Dutcher JP, Hudes GR, et al. Randomized phase II study of multiple dose levels of CCI-779, a novel mammalian target of rapamycin kinase inhibitor, in patients with advanced refractory renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2004.
119. Mekhail TM, Abou-Jawde RM, Boumerhi G, Malhi S, Wood L, Elson P, et al. Validation and extension of the Memorial SloanKettering prognostic factors model for survival in patients with previously untreated metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2005.
120. Flanigan RC, Salmon SE, Blumenstein BA, Bearman SI, Roy V, McGrath PC, et al. Nephrectomy followed by interferon alpha- 2b compared with interferon alpha- 2b alone for metastatic renal cell cancer. *N Engl J Med* 2001.

121. 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 alpha based immunotherapy compared with interferonalpha alone in metastatic renal cell carcinoma: a randomized trial. *Lancet* 2001.
122. Motzer RJ, Bacik J, Schwartz LH, Reuter V, Russo P, Marion S, et al. Prognostic factors for survival in previously treated patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2004.
123. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylik C, Oudard S, Siebels M, et al. Sorafenib in advanced clear—cell renal cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007.
124. Choueiri TK, Rini B, Garcia JA, Baz RC, Abou-Jawde RM, Thakkar SG, et al. Prognostic factors associated with long-term survival in previously untreated metastatic renal cell carcinoma. *Ann Oncol* 2007.
125. Atzpodien J, Royston P, Wandert T, Reitz M, DGCIN — German Cooperative Renal Carcinoma Chemoimmunotherapy Trials Group. Metastatic renal carcinoma comprehensive prognostic system. *Br J Cancer* 2003.
126. Miyao N, Oda T, Shigyou M, Takeda K, Masumori N, Takahashi A, et al. Preoperatively determined prognostic factors in metastatic renal cell carcinoma. *Eur Urol* 1997.
127. Mani S, Todd MB, Katz K, Poo WJ. Prognostic factors for survival in patients with metastatic renal cancer treated with biological response modifiers. *J Urol* 1995.
128. Escudier B, Choueiri TK, Oudard S, Szczylik C, Négrier S, Ravaud A, et al. Prognostic factors of metastatic renal cell carcinoma after failure of immunotherapy: new paradigm from a large phase III trial with shark cartilage extract AE 941. *J Urol* 2007.

129. Patard JJ, Kim HL, Lam JS, Dorey FJ, Pantuck AJ, Zisman A, et al. Use of the University of California Los Angeles integrated staging system to predict survival in renal cell carcinoma: an international multicenter study. *J Clin Oncol* 2004.
130. Ficarra V, Martignoni G, Lohse C, Novara G, Pea M, Cavalleri S, et al. External validation of the Mayo Clinic Stage, Size, Grade and Necrosis (SSIGN) score to predict cancer specific survival using a European series of conventional renal cell carcinoma. *J Urol* 2006.
131. Karakiewicz PI, Briganti A, Chun FK, Trinh QD, Perrotte P, Ficarra V, et al. Multi-institutional validation of a new renal cancer specific survival nomogram. *J Clin Oncol* 2007.
132. Kattan MW, Reuter V, Motzer RJ, Katz J, Russo P. A postoperative prognostic nomogram for renal cell carcinoma. *J Urol* 2001.
133. Motzer RJ, Figlin RA, Hutson TE, Tomczak P, Bukowski RM, Rix O, et al. Sunitinib versus interferon alpha (IFN-) as first-line treatment of metastatic renal cell carcinoma (mRCC): updated results and analysis of prognostic factors. *J Clin Oncol* 2007.
134. Motzer RJ, Bukowski RM, Figlin RA, Hutson TE, Michaelson MD, Kim ST, et al. Prognostic nomogram for sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Cancer* 2008.
135. Merseburger AS, Hennenlotter J, Kuehs U, Simon P, Kruck S, Koch E, et al. Activation of PI3K is associated with reduced survival in renal cell carcinoma. *Urol Int* 2008.
136. Pantuck AJ, Seligson DB, Klatte T, Yu H, Leppert JT, Moore L, et al. Prognostic relevance of the mTOR pathway in renal cell carcinoma: implications for molecular patient selection for targeted therapy. *Cancer* 2007.

137. Shiono S, Yoshida J, Nishimura M, Nitadori J, Ishii G, Nishiwaki Y, Nagai K. Late pulmonary metastasis of renal cell carcinoma resected 25 years after nephrectomy. *Jpn J Clin Oncol* 2004.
138. Rasco DW, Assikis V, Marshall F. Integrating metastasectomy in the management of advanced urological malignancies-where are we in 2005? *J Urol* 2006.
139. Vecil GG, Lang FF. Surgical resection of metastatic intraventricular tumors. *Neurosurg Clin N Am* 2003.
140. Weiss GR, Margolin KA, Aronson FR, Sznol M, Atkins MB, Dutcher JP, et al. A randomized phase II trial of continuous infusion interleukin-2 or bolus injection interleukin-2 plus lymphokine-activated killer cells for advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 1992.
141. West WH, Tauer KW, Yannelli JR, Marshall GD, Orr DW, Thurman GB, Oldham RK. Constant-infusion recombinant interleukin-2 in adoptive immunotherapy of advanced cancer. *N Engl J Med* 1987.
142. M. Benjelloun, A. Nouri, Y. Ghannam, T. Karmouni, K. El Khader, A. Koutani, A. Ibn Attya et M. Hachim, Le du rein chez l'adulte. Etude rétrospective à propos de 155 cas, *African Journal of Urology*, vol 15, N.O 4, 2009.
143. Valentin ARNOUX, base de données sur les tumeurs du rein. 2012 UNIVERSITE JOSEPH FOURIER FACULTE DE MEDECINE DE GRENOBLE.
144. ANDREAS THORSTENSON, MARTIN BERGMAN, ANN-HELÉN SCHERMANPLOGELL, SOHEILA HOSSEINNIA, BÖRJE LJUNGBERG, JAN ADOLFSSO ET SVEN LUNDSTAM. Tumour characteristics and surgical treatment of renal cell carcinoma in Sweden 2005 2010 : a population-based study from the National Swedish Kidney Cancer Register. *Scandinavian Journal of Urology*. 2014.

145. Benlemlih Amal Adénocarcinome rénal à propos de 15 cas USMBA. Faculté de Médecine et de Pharmacie de Fès. 2007.
146. K.H. Tijani, C.C. Anunobi, E.V. Ezenwa, A. Lawal, M.Y.M. Habeebu, E.A. Jeje, M.A. Ogunjimi, M.O. Afolayan Adult renal cell carcinoma in Lagos : Experience and challenges at the Lagos University Teaching Hospital African Journal of Urology (2012) .
147. B. Fall ,B. Diao , Y. Sow , A. Sarr , A. Thiam , P.A. Fall , A.K. Ndoye , C. Sylla , M. Ba , V. Mendes , B.A. Diagne , Le cancr 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).
148. 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.
149. Chow WH, Gridley G, Fraumeni jr. JF . Jaruvhrohoh B, Obesity-hypertention, and risk of kidney cancer, N.Engl J. Med.
150. Chow WH, Devesa SS, Warren JL, Fraumeni Jr JF. Rising incidence of renal cell cancer in United states. JAMA 1999.
151. 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.
152. 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.
153. Dr Olivier TRAXER Tumeurs du rein. Urologie-Cancérologie. Epreuves classantes nationales. Institut la conférence Hippocrate. 2005.

154. Van Der Molen AJ, Cowan NC, Mueller-Lisse UG et al. CT urography : definition, indications and techniques. A guideline for clinical practice. Eur Radiol.2008.
155. ALMA DEMIROVIC, DAVOR TOMAS, KARLA TOMIC, BORISLAV SPAJIC, AMIR, IBUKIC, HRVOJE C UPIC ET BOZO KRUSLIN, Correlation of vascular endothelial growth factor and hypoxia-inducible factor-1a expression with pathological renal artery changes in patients with renal cell carcinoma Scandinavian Journal of Urology, 2014.
156. Argani P, Antonescu CR, Couturier J, Fournet JC, Sciot R, Debiec-Rychter M, et al. PRCC-TFE3 renal carcinomas : morphologic, immunohistochemical, ultrastructural, and molecular analysis of an entity associated with the t (X ; 1) (p11.2 ; q21). Am J Surg Pathol 2002.
157. COULANGEC .,RAMBEAU JJ. Cancer du rein de l'adulte : clinique. Raport du 97^e Congrès de l'Association Française d'Urologie.Prog Urol 1997.
158. Patard JJ, Verhoest G, Culine S. Systèmes pronostiques des cancers du rein localisés et métastatiques. Prog Urol 2007.
159. Capitanio U, Perotte P, Zinni L, Jeldres C, Shariat SF, Isbarn H, et al. Nephrectomy improves survival in patients with invasion of adjacent viscera and absence of nodal metastases (stage T4N0 renal cell carcinoma). BJU Int 2009.
160. Reijke TM, Bellmunt J, Poppel HV, Marreaud S, Aapro M. EORTC- GU group expert opinion on metastatic renal cell cancer. Eur J Cancer 2009.
161. MEJEAN, A., ANDRE, M., DOUBLET, J. D., FENDLER, J. P., DE FROMONT, M., HELENON, O., LANG, H., NEGRIER, S., PATARD, J. J., PIECHAUD, T.: Cancer du rein. Prog Urol, 14: 997, 2004
162. François DESGRANDCHAMPS, Olivier CUSSENOT , Jean-Marie MARECHAL, Ariane CORTESSE, Pierre TEILLAC , Alain LE DUC, progres d'urologie 2003.
163. ONISHI T, MACHIDA T, MASUDA F, et al.: Nephrectomy in renal cell carcinoma with distant metastasis. Br. J. Urol.,2009.