REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEURE ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE DE MEDEA

FACULTE DES SCIENCES

Mémoire

Présenté pour obtenir le diplôme de **Master**

En Biologie

Spécialité : Biologie Médicale

Par :

MAMI Mohamed

Thème :

ETUDE ANATOMOPATHOLOGIQUE & EPIDEMIOLOGIQUE DE CANCER DU REIN DANS LA WILAYA DE MEDEA

Soutenue publiquement le : 18 / 09 / 2017, Devant le jury composé de :

1 : KADI KHELOUIA Amina	MAA	Université YAHIA FARES	Présidente
2 : NABI Ibrahim	MAA	Université YAHIA FARES	Examinateur
3 : MAMI Mohamed	Docteur vétérinaire	Secteur privé	Encadreur

Année universitaire 2016_2017

Remerciements :

Au nom de Dieu clément et miséricordieux

Avant tout, je remercie Allah qui a illuminé mon chemin et qui m'a armé du courage et de la patience pour achever mes études.

A monsieur OUMOUNA & madame BENACHOUR qui m'acceptent mon inscription au Master Biologie Médical.

A madame KADI KHALOUIA Amina qui mon a fait l'honneur de présider mon jury de thèse.

Je remercie sincèrement monsieur NABI Ibrahim d'avoir accepté de faire partie de ce jury et pour avoir examiné mon document.

Je remercie docteur RAHMANI et monsieur BACHENE qui m'ont dirigé durant la préparation de ce travail. Avec tous mes enseignants au prés desquels j'ai trouvé conseils et encouragements tout au long de mon cursus.

Je remercie aussi tous ceux qui m'ont aidé à réaliser ce travail, particulièrement monsieur BAILICH Mohamed, docteur MOKHTARI Maamer, docteur SOUNA, docteur CHERGUI, et docteur GUERNAOUT pour leurs soutiens tout au long de mon travail.

Je remercie chaleureusement :

Tous le personnel du laboratoire d'anatomopathologie et de la cytologie & ceux du service d'épidemiologie et de médecine préventive , agents de sécurité, techniciens, magasiniers, ouvriers qui ne m'ont jamais refusé mes services.

Dédicaces :

Je dédie ce modeste travail :

A mon école d'enfance mes très chères parents et grands parents que dieu me les gardes au prés de moi.

A mes frères ; Fouad & Abdenour et mes sœurs ; Siham, Asmaa & Khadidja

A mes oncles ; Sofiane, Mohamed, Ali & Ahmed et mes tantes.

A mes nièces et neveux ; Meriem, Lamia, Hadjer, Abdelmalek, Abobakr, Sérine & Imad.

A tout mes amis surtout Oussama, Hicham, Younes. Je les remercie pour les bons moments qu'on a partagés.

A toute personne qui m'on aider et qui m'on aimer.

Et en fin à toute la section de biologie médicale 2016_2017.

MAMI Mohamed

Table des matières i
Liste des abréviations ii
Liste des figures iii
Liste des photos iv
Liste des tableaux v
Resumes vi
Introduction générale 1

La partie bibliographique

I. Anatomie et histologie normale 2
I.1. Anatomie 2
I.2. Histologie 3
II. Epidemiologie 7
III. Anatomie pathologique 9
III.1. Types histologiques 9
A. Le carcinome à cellules claires (CCC) 9
B. Carcinome papillaire 11
C. CCR à cellules chromophobes 12
D. Carcinome des tubes collecteurs (carcinome de Bellini) 12
E. Carcinome avec translocation Xp11 12
F. Carcinome kystique multiloculaire à cellules claires 13
G. Carcinome tubuleux mucineux à cellules fusiformes 13
H. Différentiation sarcomatoide 13
I. Types histologiques de l'enfant 14
III.2 Classification TNM 2010 15
III.3 Grade histologique de Fuhrman 17
IV. Oncogenèse et voies de signalisation impliquées 19
IV.1 La voie VHL/HIF/VEGF 19
IV.2 La Voie PI3K/AkT/mTOR 21
IV.3 Les voies de L'EGF et des MAP Kinases 22
IV.4 Implications cliniques : Les thérapies ciblées et leurs cibles 22
V. System immunitaire dans le cancer 24
V.1 Granulocytes neutrophiles 24
V.2 Axe lymphocytes T et Cellules NK 25
V.3 Monocytes et Macrophages 25
V.4 L'interleukine-34 26
V.5 Echappement au systèm immunitaire 27
VI. Diagnostic 28
VII. Biopsie 30
VIII. Pronostic 31
IX. Traitement + principe de prise en charge 32
X. Dépistage 36

X.1 INDICATIONS 36
X.2 LES MOYENS 36

La partie pratique

Matériel & Méthodes 38
1.1 Cadre d'étude 38
1.2 Population étudiée 38
2.1 Etude anatomopathologique 38
2.2 Préparation des échantillons 39
Résultats épidémiologiques 48
Résultats histologiques 48
Discussion 58
Conclusion 62
References vii
Annexes viii

Liste des abréviations

4EBP1 : 4E-binding protein 1

AkT : protéine kinase B

CA9 : anhydrase carbonique 9

ccRCC : carcinome rénal à cellules claires

RCC : carcinome rénal

chRCC : carcinome rénal à cellules chromophobes

CRM : Cancer du rein métastatique

CSF-1 : colony-stimulating factor-1

CSF-1R : CSF-1 receptor

ECM : Extracellular matrices

EGF : Epidermal Growth Factor

EGFR : EGF receptor

HIF : Hypoxia Induced Factor

IL-34 : L'interleukine-34

IL-6 : L'interleukine-6

IRM : imagerie par résonance magnétique

MAPKinases : Mitogen Associated Protein Kinases

MiTF : microphthalmia-associated transcription factor

mTOR : Mammalian Target of Rapamycine

NK : Natural Killers

PDGFβ : Platelet Derived Growth Factor β

PI3K : Phospho-Inositol-3-Kinase

pRCC : carcinome rénal à cellules papillaires

PTEN : Phosphatase and tensine homolog

PTP : protéine-tyrosine phosphatase

Liste des abréviations

pVHL : protéine produite par le gène VHL

TAMs : macrophages associés aux cancers

TC : Thérapies Ciblées

TDM : tomodensitométrie

TFE3 : Transcription factor E3

TFEB : Transcription factor EB

TGFα : Transforming Growth Factor

TKI : Inhibiteur de tyrosine kinase

TNFα : facteur de nécrose tumorale

VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor

VEGFR : VEGF receptor

VHL : Von-Hippel-Lindau

Liste des figures

La partie bibliographique :

Figure 01 : Anatomie du rein [**9**].....2

Figure 02 : Carcinome rénal à cellules claires [**23**].....9

Figure 03 : Carcinome rénal à cellules papillaires [**23**].....10

Figure 04 : Carcinome rénal à cellules chromophobes [**23**].....11

Figure 05 : Anatomie du rein et cellules à l'origine des carcinomes des cellules rénales RCC [**28**].....14

Figure 06 : Les principales voies de signalisation intracellulaire mises en jeu dans le cancer du rein [**40**].....20

La partie expérimentale :

Figure 07 : Répartition des cancers urologiques selon le registre de cancer de la wilaya de Médéa 48

Figure 08 : La moyenne d'âge des patients. 49

Figure 09 : Répartition des cas selon la tranche d'âge 50

Figure 10 : Le sex-ratio des patients des différentes études.....50

Figure 11 : Présentation des différents types tumoraux rencontrés.....51

Figure 12 : Présentation des différents grades nucléaires rencontrés.....55

Figure 13 : Présentation des différents stades nucléaires rencontrés 56

Figure 14 : Présentation des différentes conduites à tenir établis 57

Liste des photos

Photo 01 ; La hôte c'est ou se passe l'examen macroscopique 39

Photo 02 ; Pièce de néphréctomie totale au cours d'examen macroscopique 40

Photo 03 ; Le technicum ; appareil de déshydratation 41

Photo 04 ; Appareil d'inclusion 42

Photo 05 ; Congélateur 43

Photo 06 ; Microtome 44

Photo 07 ; Plaque chauffante 44

Photo 08 ; Etuve 44

Photo 09 ; Appareil de coloration 45

Photo 10 ; Lames couvertes par lamelles et prêtes pour l'examen microscopique 46

Photo 11 ; Microscope optique 47

Photo 12 ; Carcinome à cellules claires / G = 400 52

Photo 13 ; Carcinome à cellules claires / G = 1000 52

Photo 14 ; Carcinome papillaire / G = 400 53

Photo 15 ; Carcinome papillaire / G = 1000 53

Photo 16 ; Carcinome chromophobe / G = 400 54

Photo 17 ; Carcinome chromophobe / G = 1000 54

Liste des tableaux

La partie bibliographique :

Tableau 01 : Anomalies génétiques retrouvés pour les types histologiques les plus fréquents [**30**].....15

Tableau 02 : critères du grade de Fuhrman [**31**] 17

Tableau 03 : Taux de survie en fonction du grade de cancer du Rein établi lors du diagnostic, en fonction de la classification TNM (tous types confondus) [**30**].....28

ملخص :

هدف هذا البحث إلى إجراء دراسة نسيجية مرضية و وبائية بأثر رجعي لتحديد الخصائص التشريحية المرضية من سرطان الكلى في ولاية المدية.

يتعلق الأمر بدراسة رجعية همت 20 حالة للمرضى الذين تم استئصال كليتهم الحاملة للورم من أجل الدراسة النسيجية و ذلك في الفترة الممتدة من شهر جانفي 2007 إلى غاية شهر جانفي 2017 على مستوى مستشفى الولاية. و 28 حالة أخرى للمرضى المسجلين في سجل السرطان على مستوى الولاية لثلاثة سنوات متتالية 2014 ، 2015 و 2016 .

كان متوسط عمر المرضى هو 56.37 سنة (المدى بين 23 و 87 سنة) ، الفئة العمرية الأكثر عرضة للمرض ما بين 50 و 70 سنة ، كما أن هذا النوع من السرطان يصيب الرجال أكثر منه عند النساء .

كان الورم من النوع T3 و T2 الأكثر شيوعا بنسب 40 و 25 بالمائة على التوالي . و كانت الأنواع النسيجية الرئيسية لأورام الكلى من النوع سرطان ذا الخلايا الواضحة بنسبة 56٪ . استئصال الكلية الكلي كان هو العلاج القياسي لجميع المرضى.

كلمات البحث:

سرطان الخلايا الكلوية . دراسة وبائية و نسيجية . ولاية المدية.

Abstract :

The main aim was to conduct a retrospective pathological and epidemiological study to determine the pathological characteristics of kidney cancers in Medea.

Retrospective pathological study including 20 cases of kidney cancer diagnosed in the pathology of the Hospital of Medea during period January, 2007 – January, 2017. And epidemiological study including 28 cases of kidney cancer registered in cancer register for successive three years 2014, 2015 and 2016.

The average age of diagnosis of this disease was of 56.37 years (range 23–87 years). The age bracket mainly touched was between 50 and 70 years. The sex-ratio was estimated of 1.54. The tumor stages T3 (40%) and T2 (25%) were the most frequent. The main histological types of renal tumors were the clear cell carcinoma (56%). Nephrectomy was the reference treatment for all of the patients.

Renal cancer in our population was a pathology of older patients. Clear renal cell carcinoma was the most frequent histological type with dominance of stages T3 and T2 and grades I and II.

Key words :

Renal cell carcinoma ; Histo-epidemiological profile ; Medea.

Résumé :

Notre étude avait pour objectif d'effectuer une étude anatomopathologique et épidémiologique rétrospective afin de déterminer les caractéristiques histo-pathologiques des cancers rénaux dans la wilaya de Médéa.

Etude anatomopathologique rétrospective incluant 20 cas de cancers rénaux diagnostiqués au sein de service d'anatomopathologie d'EPH de Médéa entre Janvier 2007 et Janvier 2017. Et une étude épidémiologique incluant 28 autres cas de cancers rénaux enregistrés dans le registre du cancer de la wilaya des trois années successives 2014, 2015, et 2016.

L'âge moyen de découverte de la maladie était de 56,37 ans (extrêmes: 23 et 87 ans), la tranche d'âge la plus touchée était celle qui se trouve entre 50 et 70 ans, avec un sex-ratio estimait à 1.54. Les stades tumoraux T3 (40%) et T2 (25%) étaient les plus fréquents. Le principal type histologique des tumeurs rénales était le carcinome à cellules claires (56%). La néphrectomie totale était le traitement de référence pour tous les patients.

Mots clés :

Carcinome rénal; Profil histo-épidemiologique; wilaya de Médéa

Introduction générale

Introduction générale :

Le cancer du rein est une tumeur maligne primitive du parenchyme rénal. Il est caractérisé par une évolution lente et souvent asymptomatique [**1]**. Il existe plusieurs types histologiques de cancers du rein, le plus fréquent étant le carcinome à cellules rénales (RCC) qui représente plus de 85% de tous les cancers du rein et est le neuvième cancer le plus fréquent dans les pays développés [**2**]**.**

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

Son incidence est en constante augmentation depuis trente ans dans tous les pays industrialisés [**1**]. Il est deux fois plus fréquent chez l'homme avec un pic de fréquence entre 60 et 70 ans **[4]**. Il est aux Etats-Unis le cancer urologique le plus péjoratif. L'Algérie enregistre 150 cas de cancer du rein par ans [**5**].

Il existe aujourd'hui certains facteurs de risque dont l'imputabilité est clairement établie tels que : le Tabac, l'obésité et l'hypertension [**6**], et [**7**].

La découverte est fortuite dans presque 60% des cas lors d'une échographie ou d'un scanner abdominal. Dans 40 % des cas, ce sont des signes urologiques révélateurs, qui conduisent au diagnostic, mais la faible spécificité des symptômes font que ces cancers sont souvent découverts à des stades avancés. Classiquement on estime qu'environ la moitié des cancers du rein sont ou deviendront métastatiques [**8**].

Dans le but d'améliorer le diagnostic, le pronostic et la prise en charge ciblé de cette pathologie cancéreuse nous nous sommes fixé comme objectif d'étudier les différents aspects anatomopathologiques et épidémiologiques du cancer rénal dans la wilaya de Médéa.

Notre étude collecte une étude anatomopathologique rétrospective, étalée sur une période de dix ans (2007-2017) colligeant les cas de tumeurs bénignes et malignes du rein enregistrés au service d'anatomopathologie et cytologie ; et une étude épidémiologique colligeant ceux du service d'épidémiologie et de médecine préventive de l'établissement populaire hospitalier Mohamed BOUDHIAF de wilaya de Médéa pour étudier l'évolution des profils de ce cancer.

La partie bibliographique

I. Anatomie et histologie normale :

I.1 Anatomie :

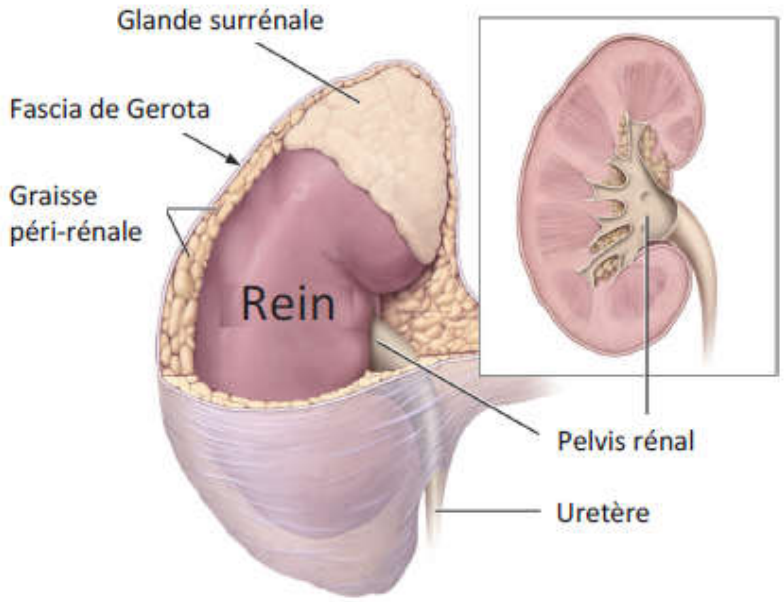


Figure 01 : Anatomie du rein [**9**].

Les reins sont situés à la partie haute de la région rétro-péritonéale latérale [**10**]. Ils se projettent un peu en dehors des apophyses transverses des 11ème et 12 ème vertèbres dorsales ainsi que des deux premières vertèbres lombaires. Cette projection est un peu plus basse du côté droit. Chaque rein mesure environ 12 cm de long, 6 cm de large, et 3 cm d'épaisseur. Son poids est de 150 g chez l'homme et 130 g chez la femme. Le rein gauche est souvent un peu plus volumineux que le droit [**10**].

Le rein a une forme de haricot, allongé verticalement et aplati d'avant en arrière. Sa face antérieure est convexe, sa face postérieure plane, son bord interne concave, et son bord externe convexe. Il comprend deux pôles supérieur et inférieur. Le hile est situé à la partie moyenne du bord interne et est creusé d'une cavité : le sinus du rein. Les pédicules rénaux droits et gauches comportent, autour du segment initial de la voie excrétrice, l'artère rénale et ses branches, la veine rénale et ses troncs d'origine, ainsi que des lymphatiques et des nerfs [**9**].

Les voies excrétrices débutent par les petits et les grands calices qui se réunissent pour former le bassinet, qui se continue par l'uretère. Les petits calices mesurent 1 cm de long pour 3 à 5 mm de diamètre, et coiffent les sommets des papilles au fond du sinus rénal. Il en existe 10 à 15 qui se réunissent par groupes de 2 ou 3 pour former les grands calices. Les grands calices sont généralement au nombre de trois : un calice supérieur, un moyen, et un inférieur. Le bassinet a une forme d'entonnoir. Il mesure environ 2 à 3 cm de haut et 2 cm de largeur. La capacité du bassinet et des calices est d'environ 3 à 8 cm^3 [**10**].

Le rein est de consistance ferme, de coloration brun rougeâtre, et possède une surface extérieure lisse et régulière [**10**].

L'artère rénale droite naît de la face latérale de l'aorte à hauteur du disque L1-L2. Elle mesure 7 cm de long pour un diamètre de 7 mm. A gauche, l'artère rénale prend sa naissance un peu plus haute que l'artère rénale droite, et mesure environ 5 cm de longueur pour un diamètre de 7 mm [**10**].

Les veines rénales droites et gauches sont des veines volumineuses, avalvulées, de 8 à 10 mm de diamètre. Elles naissent de la confluence au bord interne du sinus du rein de veines péri-calicielles drainant elles-mêmes les veines inter-papillaires provenant de la réunion des veines péri-pyramidales du parenchyme rénal. Dans le sinus rénal, ces veines se réunissent en trois plans : pré-pyélique, rétropyélique, et entre les deux rangées antérieures et postérieures des calices. Les veines rénales se jettent dans la veine cave. Le trajet de la veine rénale droite (en moyenne 3 cm) est plus court que celui de la veine rénale gauche (en moyenne 7 cm) [**10**].

I.2 Histologie :

Le parenchyme rénal est constitué d'une zone médullaire et d'une zone corticale [**10**] **,** [**11**]. La zone médullaire est représentée par les pyramides de Malpighi, des structures triangulaires à base externe, de couleur plus foncée que le parenchyme adjacent. Le sommet de chaque pyramide forme en dedans au niveau du sinus rénal une série de saillies arrondies : les papilles. La zone corticale est formée des colonnes de Bertin entre les pyramides de Malpighi, des pyramides de Ferrein qui prolongent les pyramides de Malpighi jusqu'à la surface, et des corpuscules de Malpighi, tissu granuleux séparant les unes des autres les

pyramides de Ferrein et contenant les glomérules. Un corpuscule de Malpighi est ainsi constitué de la capsule de Bowman qui revêt un glomérule. On compte environ 8 à 10 papilles par rein et 10 à 20 orifices par papilles [**10**] **,** [**11**].

La capsule rénale tapisse la face superficielle de l'organe. Au niveau du hile, elle se réfléchit pour tapisser les parois des sinus et se continuer avec l'adventice des cavités excrétrices et des vaisseaux [**10**] **,** [**11**].

Les artères rénales donnent naissance aux artères interlobaires qui cheminent dans la médullaire à travers les colonnes rénales, le long des faces latérales des pyramides. A la jonction corticomédullaire, les artères interlobaires se divisent à angle droit en plusieurs branches pour former les artères arciformes qui cheminent les long de la jonction cortico-médullaire. Les artères interlobulaires proviennent des artères arciformes, et pénètrent dans le cortex en se ramifiant pour créer les artérioles glomérulaires afférentes. Ces dernières forment à leur tour le réseau capillaire glomérulaire, puis se continuent par l'artériole efférente du glomérule [**10**] **,** [**11**].

Une pyramide médullaire rénale est une structure médullaire latéralement limitée par les artères interlobaires. La jonction cortico-médullaire en constitue la base, et la papille, le sommet [**10**] **,** [**11**].

Un lobule rénal est une structure corticale limitée par deux artères interlobulaires ascendantes adjacentes. Il est constitué d'un seul canal collecteur (de Bellini), et des néphrons environnants qui se drainent dans ce canal [**10**] **,** [**11**].

Les reins contiennent 1,3 millions de tubules urinifères [**11**]. Chacun d'entre eux est formé d'un néphron, qui constitue l'unité fonctionnelle du rein, et d'un canal collecteur. Le néphron comprend le corpuscule rénal, qui se continue par le tube contourné proximal, puis l'anse de Henlé (formée d'une branche descendante et d'une branche ascendante, chacune d'entre elle étant constituée d'un segment large et d'un segment grêle), puis le tube contourné distal, qui se jette dans le tube collecteur [**10**] **,** [**11**].

Le tube contourné proximal est revêtu de cellules épithéliales cubiques hautes (15 à 20 µm) avec un noyau ovalaire en position basale. Le domaine apical est doté d'une bordure en brosse composée de microvillosités constituées de glycocalix PAS +. Cette bordure en brosse contient un riche équipement enzymatique, comme l'endopeptidase neutre, des phosphatases alcalines, et des lipases. La région inter-villaire est tapissée de clathrine, et exprime également la mégaline et la cubuline, qui jouent un rôle important dans la réabsorption de nombreuses molécules. Le caractère éosinophile du cytoplasme est dû à la présence de nombreux organites, notamment des mitochondries, situées à la partie basale de la cellule dans des replis de la membrane cellulaire. Le cytoplasme du pôle basal s'invagine pour former des replis qui s'entremêlent avec ceux des cellules voisines. De même, les faces latérales sont caractérisées par des expansions cytoplasmiques qui s'entrelacent avec celles de la cellule voisine, ce qui explique que les membranes cellulaires soient mal visibles en microscopie optique [**10**] **,** [**11**].

Les cellules de la portion droite du tube proximal ont une morphologie proche, avec une diminution des invaginations cellulaires basolatérales, une bordure en brosse et un appareil d'endocytose moins développés, et des mitochondries de plus petite taille, arrondies et non allongées [**10**] **,** [**11**].

Les segments larges de l'anse de Henlé sont revêtus d'un épithélium cubique bas permettant une transition avec le revêtement des tubes contournés proximaux. Les cellules de la portion descendante ont des limites cellulaires simples, sans indentation, alors que celles de la portion ascendante sont très sinueuses du fait de nombreuses interdigitations. Ces cellules sont CK 7 +. Les segments grêles sont revêtus d'un épithélium pavimenteux simple de 1 à 2 µm d'épaisseur, peu visible en microscopie optique, donnant un aspect de veinule [**10**] **,** [**11**].

Le tube distal est revêtu de cellules plus cubiques, plus claires, et moins éosinophiles que les cellules du tube proximal, et n'ont pas de bordure en brosse. Leurs noyaux sont ronds, en position apicale. La macula densa du tube distal est composée d'une vingtaine de cellules dont la polarité est inversée par rapport aux autres cellules tubulaires [**10**] **,** [**11**].

Le tube collecteur est difficile à distinguer chez l'Homme : il est constitué d'un mélange de cellules distales et de cellules du tube collecteur [**10**] **,** [**11**].

Le canal collecteur est aussi revêtu d'un épithélium cubique composé de deux types cellulaires : les cellules principales, pauvres en mitochondries, et les cellules intercalaires, riches en mitochondries [**10**] **,** [**11**].

Les cellules principales sont les plus nombreuses. Elles sont AE1/AE3 +, CK 7 +, et CK 19 +. Elles ont un aspect clair, car leur cytoplasme est pauvre en organites, notamment en mitochondries. Leur membrane cytoplasmique basale forme de nombreux replis, alors que leurs faces latérales sont dépourvues d'indentation, si bien que les membranes cellulaires sont nettement visibles en microscopie optique, contrairement aux segments proximaux et distaux. Les cellules intercalaires, ou cellules sombres, apparaissent plus sombres que les autres cellules sur les coupes colorées au bleu de Toluidine. Elles n'expriment ni l'AE1/AE3, ni la CK 19. Certaines cellules intercalaires expriment l'EGF [**10**] **,** [**11**].

Près de la papille, plusieurs tubes collecteurs s'unissent pour former les canaux de Bellini, qui s'ouvrent au sommet de la papille. Leur épithélium se continue par l'urothélium qui tapisse les calices [**10**] **,** [**11**].

II. Epidémiologie :

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 [**3**]

Les estimations les plus récentes de la Société américaine du cancer pour le cancer du rein aux États-Unis sont pour l'année 2017 environ 63 990 nouveaux cas de cancer du rein (40 610 chez les hommes et 23 380 chez les femmes) se produiront. Et environ 14 400 personnes (9 470 hommes et 4 930 femmes) mourront de cette maladie [**12**]. Ces chiffres comprennent tous les types de cancer du rein.

L'incidence du cancer du rein est estimée en 2016 à 6400 nouveaux cas au Canada, dont 4100 hommes recevront un diagnostic de cancer du rein et 1200 en mourront et 2300 femmes recevront un diagnostic de cancer du rein et 660 en mourront [**13**].

En 2014, il y avait 12,523 nouveaux cas de cancer du rein au Royaume - Uni: 7839 (63%) chez les hommes et 4684 (37%) chez les femmes, ce qui donne un Ratio mâle : femmes d'environ 17:10 [**14_15**]**.** Le taux brut d'incidence montre qu'il ya 25 nouveaux cas de cancer du rein pour 100.000 hommes au Royaume-Uni, et 14 pour 100.000 femmes. Il y avait 4.421 décès dus au cancer du rein au Royaume - Uni: 2774 (63%) chez les hommes et 1647 (37%) chez les femmes, ce qui donne un mâle. Ratio femmes d'environ 17:10 [**16-17**] Le taux brut de mortalité montre qu'il ya 9 décès dus au cancer du rein pour 100.000 hommes au Royaume - Uni, et 5 pour 100.000 femmes.

L'incidence en France est d'environ 13262 nouveaux cas en 2015 dont 67 % survenant chez l'homme. Le taux d'incidence 15.7 chez l'homme et de 6.5 chez la femme, soit un rapport hommes/femmes de 2,5 [**18**]. Le taux de mortalité en 2015 est estimé en France à 4493 décès dont 3045 chez les hommes et 1448 chez les femmes. Le taux de survie à 5 ans est de près de 75 % actuellement [**19**].

Le cancer du rein a un pic d'incidence chez les personnes entre 60 et 70 ans, Mais il n'est pas rare de le rencontrer avant 40 ans. Il touche majoritairement les hommes avec un sexe ratio homme/femme évalué entre 1,5 et 3 [**20**].

En Algérie l'incidence du cancer du rein est en constante augmentation [**21**]. Des oncologues et urologues ont révélé que l'incidence du cancer du rein se situe entre 2 et 2.5 sur 100.000 habitants, soit 800 à 1.000 nouveaux cas en Algérie par an, [**21**]. Un cancer relativement peu fréquent en Algérie, au Maghreb, au Moyen-Orient et en Afrique, mais très fréquent en Europe et en Amérique du Nord, [**21**].

Plusieurs facteurs sont responsables de ce type de cancer, notamment le tabagisme, la qualité de la nutrition et de l'eau, l'environnement, les virus cancérigènes, ainsi que des facteurs héréditaires dont la consanguinité, [**22**].

III. Anatomie pathologique :

III.1 Type histologique :

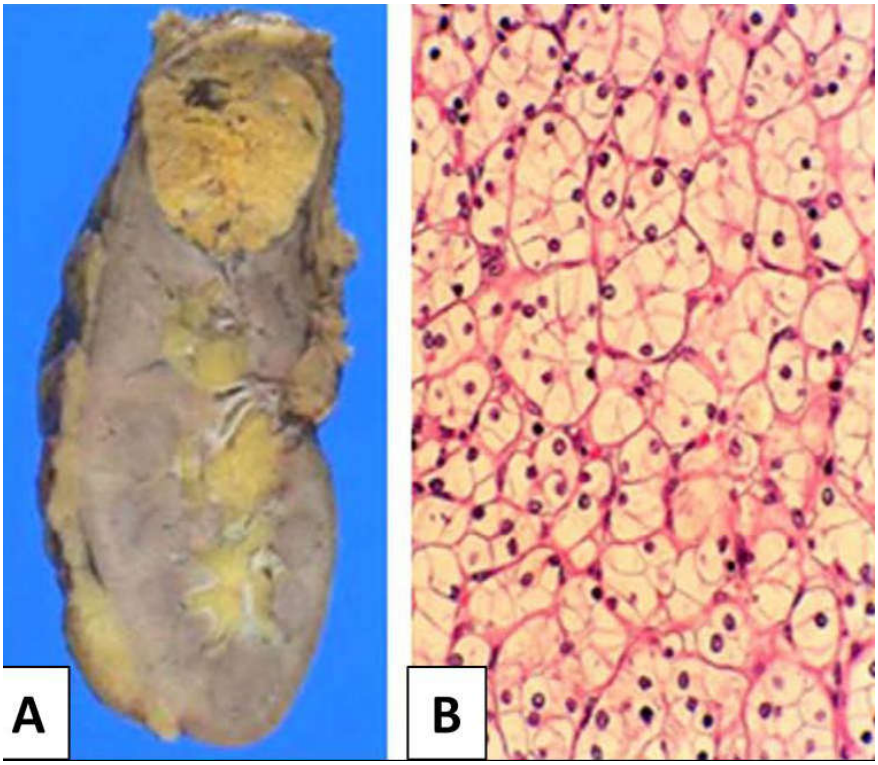


Figure 02 : Carcinome rénal à cellules claires.

A : Aspect macroscopique d'un carcinome rénal à cellules claires. On distingue clairement la couleur jaunâtre de la tumeur, caractéristique du ccRCC.

B : Coupe histologique de ce même type de cancer. On reconnait le cytoplasme clair, caractéristique majeure de ce type de cancer. Adaptation [**23**].

A. Le carcinome à cellules claires (CCC)

L'histologie la plus fréquente est le carcinome à cellules claires avec 75% des cancers du rein [**24**].

Macroscopiquement le CCC est d'aspect camel avec des zones fibreuses et nécrotico-hémorragiques. Les lésions sont le plus souvent bien limitées avec une pseudocapsule constituée de parenchyme rénal refoulé et de fibrose. Des dégénérations kystiques sont retrouvées dans 4% des cas [**25**] et des calcifications intra-tumorales peuvent être présentes dans 10 à 20% des cas. C'est un adénocarcinome dérivé des cellules épithéliales tubulaires.

Microscopiquement, il existe une vascularisation riche, les cellules sont rondes avec un cytoplasme contenant du glycogène et des lipides qui sont éliminés par les solvants lors de la préparation, donnant l'aspect de cellules claires.

Les CCC sporadiques sont généralement isolés, contrairement aux CCC familiaux avec dans 10 à 20% des cas des localisations multiples [**26**].

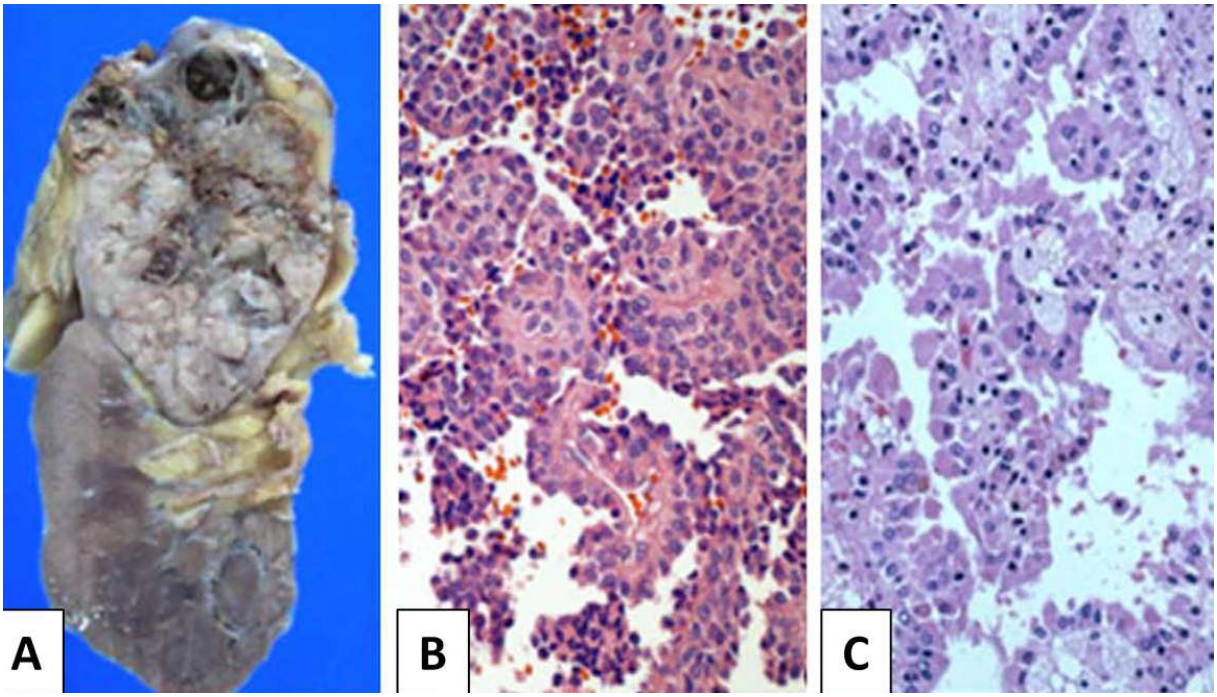


Figure 03 : Carcinome rénal à cellules papillaires.

A : Aspect macroscopique d'un carcinome rénal à cellules papillaires. On distingue clairement la couleur beige de la tumeur, caractéristique du pRCC.
B et C : Coupe histologique de deux sous-types de pRCC (B : sous-type 1 ; C : sous-type 2). Adaptation [**23**].

B. Carcinome papillaire

Ils représentent 10% des CCR.

Il est plus fréquent chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique.

Macroscopiquement, l'aspect correspond à une lésion blanchâtre encapsulée souvent friable.

L'aspect histologie microscopique correspond à des cellules basophiles et/ou éosinophiles organisées de façon papillaire et tubulaire. Dans près de 40% des cas les lésions sont multifocales [**26**].

Il existe 2 sous-groupes : le carcinome papillaire de type 1, qui correspond à des cellules basophiles, et le carcinome papillaire de type 2, plus agressif, qui comporte majoritairement des cellules éosinophiles [**26**].

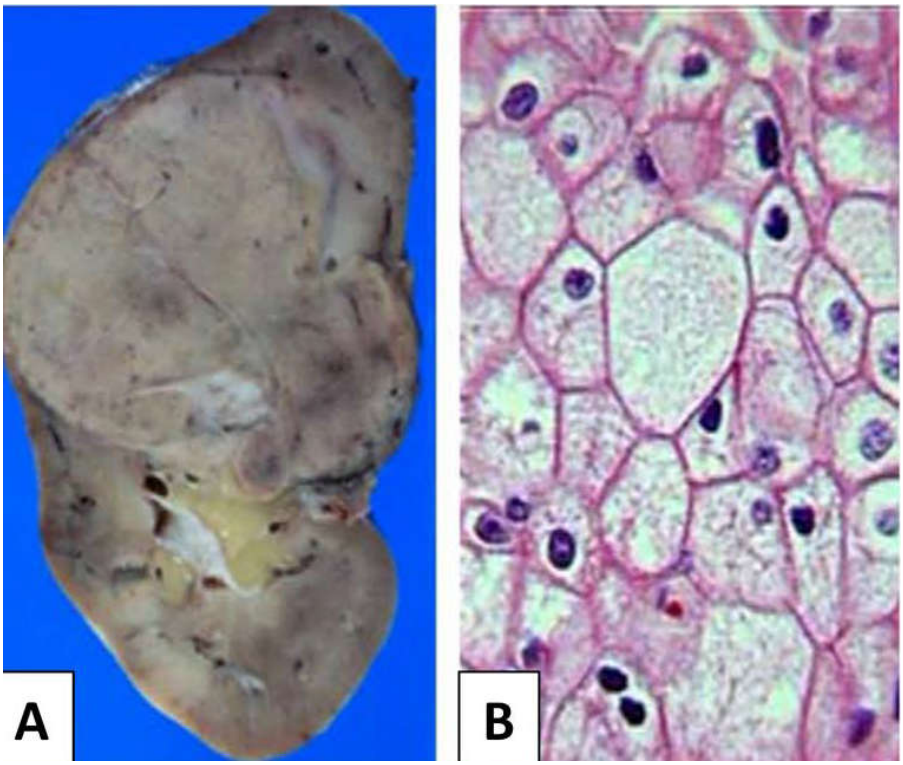


Figure 04 : Carcinome rénal à cellules chromophobes.

A : Aspect macroscopique d'un carcinome rénal à cellules chromophobes. L'aspect compact, bien délimité et bien arrondie de la tumeur est une des caractéristiques macroscopiques du chRCC.

B : Coupe histologique de ce même type de cancer. On reconnait le cytoplasme clair présentant un cytoplasme plus large que le ccRCC et qui un des éléments qui permet de séparer ces deux types de cancers. Adaptation [**23**].

C. CCR à cellules chromophobes

Issus de la portion corticale des canaux collecteurs, ils représentent 5% des CCR.
La tumeur est bien limitée d'aspect beige claire. L'aspect microscopique est celui de cellules au cytoplasme transparent ou éosinophile, positif à la coloration de Hale, avec présence d'un halo périnucléaire [**26**].

D. Carcinome des tubes collecteurs (carcinome de Bellini)

Entité rare, se développant chez des patients plus jeunes, vers la cinquième décennie. Il s'agit d'une tumeur particulièrement agressive et la découverte se fait souvent à un stade avancé de la maladie. L'aspect macroscopique est blanchâtre, l'examen microscopique retrouve un aspect glandulaire tubulaire plutôt éosinophile. L'immunohistochimie est souvent d'une grande aide. Le pronostic des carcinomes des tubes collecteurs est particulièrement péjoratif [**26**].

E. Carcinome avec translocation Xp11

Translocation impliquant les facteurs de transcription de la famille MiTF (TFE3, TFEB), elle survient chez l'enfant et le jeune adulte de 20-30 ans. Le sex ratio est proche de 1.

L'aspect macroscopique est hétérogène de couleur gris-jaune avec présence de nécrose et de zones hémorragiques [**26**].

Histologiquement, il existe une architecture papillaire et compacte en proportion variable, le cytoplasme est clair et éosinophile. Le marquage par les anticorps anti TFE3 et TFEB est fortement positif, l'analyse cytogénétique confirme le diagnostic [**26**].

F. Carcinome kystique multiloculaire à cellules claires

Ces tumeurs surviennent majoritairement chez l'homme (sex ratio = 3/1) avec un âge de survenue variable. La présentation est celle de kystes atypiques à l'imagerie.

Histologiquement, les kystes sont le siège de travées fibreuses tapissées par des cellules claires à cytoplasme optiquement vide et au noyau faiblement nucléolé. Il peut également être retrouvé des calcifications [**26**].

L'évolution est favorable comparativement au CCC sous sa forme kystique.

G. Carcinome tubuleux mucineux à cellules fusiformes

Il survient chez la femme autour de 50 ans. L'aspect macroscopique est blanchâtre, l'examen histologique retrouve des longs tubes parallèles tapissés de cellules cubiques siégeant au sein d'un stroma mucineux. Le pronostic est favorable [**26**].

H. Différentiation sarcomatoide

La présence d'une différenciation sarcomatoide est retrouvée dans 1 à 5% des cas, préférentiellement en association avec les CCC et les carcinomes à cellules chromophobes [**27**]. Elle n'est plus considérée comme une entité à part entière, mais comme une différenciation associée aux autres types histologiques et représentant un facteur pronostique défavorable.

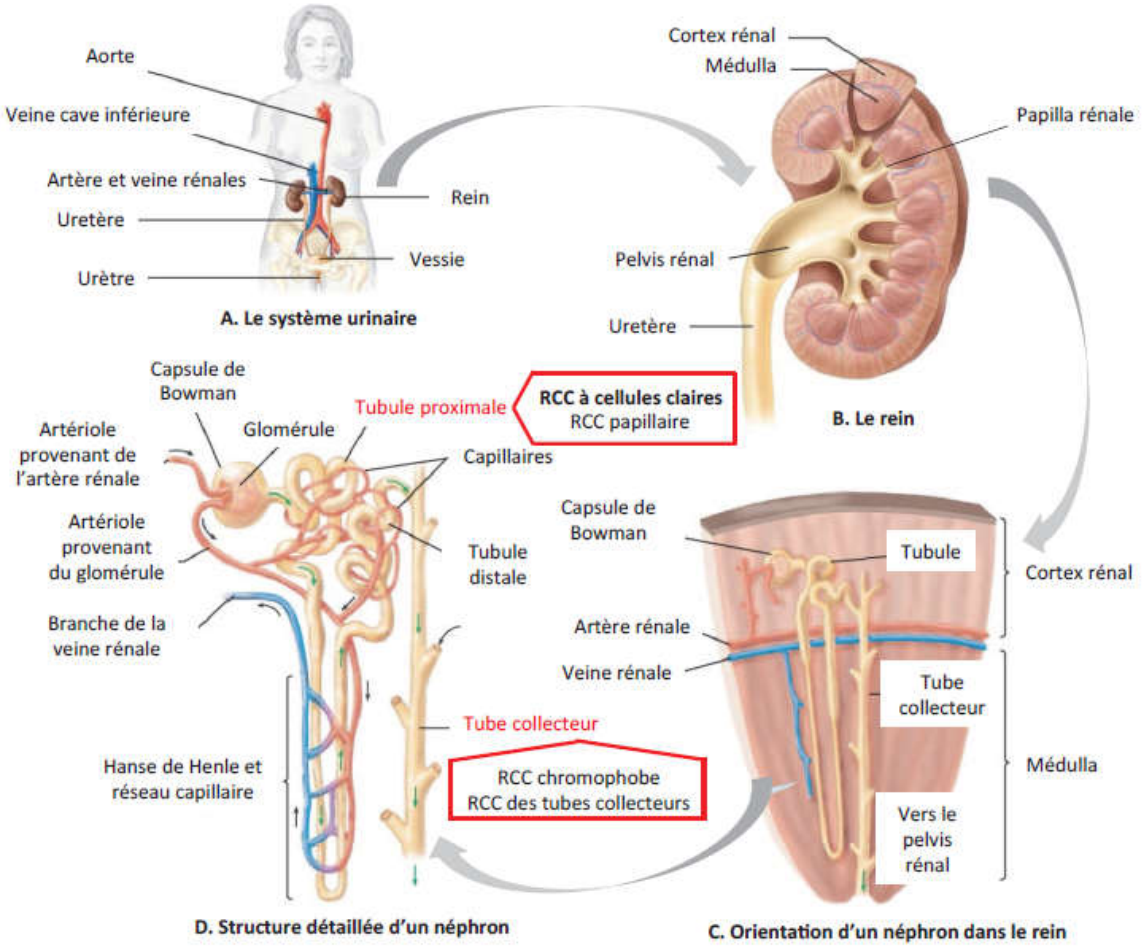


Figure 05 : Anatomie du rein et cellules à l'origine des carcinomes des cellules rénales RCC [**28**].

I. Types histologiques de l'enfant

Le néphroblastome ou tumeur de Wills est la plus fréquente des tumeurs rénales chez l'enfant (90% des cas). La survie à 5 ans est de 90%. Les tumeurs anaplasiques, sarcomes et tumeur rhabdomyoides sont de moins bon pronostic [**29**].

Les anomalies chromosomiques diffèrent pour chaque type histologique (**figure 05**).

Type histologique	Fréquence	Principales anomalies chromosomiques
Carcinomes à cellules claires	75%	Perte de matériel chromosomique en 3p, plus rarement 6q, 8q, 9q et 14q et gains chromosomiques en 5p22.

		60% des carcinomes à cellules claires sporadiques ont des mutations du gene VHL
Carcinomes papillaires	10%	Fréquement trisomies 7 et 17 ainsi qu'une perte de l'Y surtout dans les sous types 1
Carcinomes chromophobes	5%	Souvent hypodiploides en relation avec des pertes chromosomiques multiples non spécifiques (-1, -2, -6, -10, -13, -17, -Y)
Carcinomes des tubes collecteurs de Bellini	1%	/
Tumeurs rénales inclassées	4 à 6%	/

Tableau 01. Anomalies génétiques retrouvés pour les types histologiques les plus fréquents. D'après [**30**].

III.2 Classification TNM 2010 [**26**].

StadeT T1 : Tumeur limitée au rein de moins de 7 cm de grand axe.

T1a : ≤ 4cm

T1b : 4 – 7cm

T2 : Tumeur limitée au rein de plus de 7 cm de grand axe.

T2a : 7 - 10 cm

T2b : > 10 cm

T3 : Tumeur étendue aux vaisseaux rénaux ou à la graisse périrénale, sans atteinte de la glande surrénale ni du fascia de Gerota.

T3a : Envahissement de la veine rénale ou de ses branches segmentaires ou de la graisse périrénale ou de la graisse du hile.

T3b : Envahissement de la veine cave inférieure sous forme d'un thrombus s'étendant en dessous du diaphragme.

T3c : Envahissement de la paroi de la veine cave ou présence d'un thrombus s'étendant au dessus du diaphragme.

T4 : Tumeur s'étendant au-delà du fascia de Gerota ou envahissant la glande surrénalienne homolatérale.

StadeN Nx : Statut ganglionnaire non évaluable

N0 : Pas d'atteinte ganglionnaire

N1 : Présence d'une adénopathie

N2 : Présence de plus d'une adénopathie

StadeM Mx : Présence de métastase non évaluable

M1 : Présence d'une ou de plusieurs métastase(s) à distance

Regroupement des stades TNM [**26**]

Stade I : T1 N0 M0

Stade II : T2 N0 M0

Stade III : T3 N0 M0 et T1, T2, T3 N1 M0

Stade IV : T4 N0, N1 M0, tous les T N2 M0 et tous les T/N/M1

III.3 Grade histologique de Fuhrman

Les premières descriptions d'une association entre le degré de différenciation tumorale et le pronostic d'une tumeur ont été effectuées en 1932 par Hand et Broders et en 1949 par Griffiths et Thackray. Vingt ans plus tard, Skinner et al. établirent une méthode de grading tumoral basée sur les seules caractéristiques nucléaires qui permit de former 4 groupes de pronostic différents.

Le grade de Führman a été décrit en 1982 par Susan Führman à partir de celui décrit par Skinner. Initialement appliqué aux carcinomes à cellules claires, il est aussi utilisé pour les carcinomes papillaires du rein. Il existe 4 grades, séparés les uns des autres en fonction du pléomorphisme nucléaire et surtout de la taille du nucléole :

	Diamètre nucléaire	**Forme nucléaire**	**Nucléole**
grade 1	Petit (~10µm)	Rond, Uniforme	Absent
grade 2	Large (~15µm)	contours légèrement irréguliers	Visible à G*400
grade 3	Plus large (~20µm)	contours franchement irréguliers	Proéminant à G*100
grade 4	Comme le grade 3 avec des cellules bizarres aux noyaux multilobés		

Tableau 2. Critères du grade de Führman [**31].**

- Le grade 1 correspond à un noyau rond, uniforme, de moins de 10 µm, avec un nucléole absent ou peu visible.

- Le grade 2 correspond à un noyau aux contours légèrement irréguliers, d'environ 15 µm, avec un nucléole visible au grossissement x400.

- Le grade 3 correspond à un noyau aux contours franchement irréguliers, de 20 µm, avec un nucléole visible au grossissement x100.

- Le grade 4 est similaire au grade 3, mais avec des cellules bizarres au noyau multilobé, et +/- des cellules fusiformes.

Si la tumeur est composée de zones de grades différents, on ne retient au final que le grade le plus élevé, même si il est minoritaire. Trois groupes de pronostic différents ont été trouvés : le grade 1, les grades 2 et 3, qui représentent 75% des cas de l'étude de Führman, et le grade 4.

Bien que le grade de Führman soit un système qui ait actuellement été largement adopté, il comporte quelques limites [**32], [33]–[34]**. En particulier, la validité et la reproductibilité de cette méthode sont en questionnement. L'application pratique des critères du grade de Führman est en effet très subjective.
Cette variabilité dans la mesure des critères d'évaluation est mise en évidence par la grande variation des proportions de grade 1, 2, ou 3 retrouvée dans les différentes études portant sur ce sujet.

D'après la conférence de consensus [**35**], le principal facteur discriminant du grade de Führman est la proéminence nucléolaire. Le plus haut grade doit être reporté quel que soit le pourcentage qui le représente au sein de la tumeur. La présence d'une composante rhabdoïde ou sarcomatoïde doit toujours être indiquée dans le compte rendu. Les cellules géantes avec un pléomorphisme nucléaire et une chromatine hétérogène, même si elles ne répondent pas strictement à la définition d'un contingent rhabdoïde ou sarcomatoïde, doivent être considérées comme étant de grade 4.

IV. Oncogenèse et voies de signalisation impliquées :

Le CCR est issu de séries d'altérations génétiques au sein des cellules tubulaires du néphron. Le CCRcc a été le plus étudié du fait de sa fréquence et les principales voies de signalisation intracellulaire mises en cause dans la carcinogénèse de ces tumeurs ont été de fait les mieux caractérisées. La néoangiogenèse joue un rôle fondamental dans le développement de ces tumeurs. Ainsi, deux voies métaboliques sont particulièrement impliquées dans ce processus : la voie VHL/HIF/VEGF (*von Hippel-Lindau, Hypoxia Induced Factor, Vascular Endothelial Growth Factor*), et la voie de PI3K/AkT/mTOR (*Phospho-Inositide-3-Kinase, Mammalian Target of Rapamycine*). Une troisième voie a également été décrite, la voie de l'EGF/MAPKinases (*Epidermal Growth Factor, Mitogen Associated Protein Kinases*) [**36**].

IV.1 La voie VHL/HIF/VEGF

La voie VHL/HIF/VEGF présente une importance majeure dans le développement des cancers à cellules claires. Elle permet le développement d'une néoangiogénèse via la surexpression de facteurs pro-angiogéniques par les cellules tumorales. Ces facteurs activent les cellules endothéliales et la formation de néovaisseaux tumoraux (**Figure 06**).

Le gène *VHL* est situé sur le chromosome 3 (3p25.3) et joue un rôle prépondérant au sein de cette voie. Il s'agit d'un gène suppresseur de tumeur. Une altération du gène *VHL* est retrouvée chez 60 à 90 % des patients présentant un cancer du rein [**37**] principalement en rapport avec des délétions sur le bras court du chromosome 3 (3p) retrouvées dans 70 à 75 % des cas, ou encore des mutations [**38-39**]. Le produit du gène *VHL* est la protéine pVHL qui est un régulateur de HIF, qui est produit en continu au niveau cellulaire mais possède une demi-vie très courte. Il en existe deux formes : HIF 1 et 2 dont les modes de fonctionnement intra-cellulaires sont superposables et qui sont toutes deux régulées par pVHL et constituées de deux sous unités α et β. En présence d'oxygène, HIFα (codée par le gène *HIF1α* situé en 14q23.2 ou *HIF2α*, 2p21 p16) est hydroxylée sous l'action de la prolyl-hydroxylase puis reconnue par pVHL ce qui entraine une ubiquitination de HIFα qui est détruit par les protéasomes cellulaires. En revanche en l'absence d'oxygène ou de pVHL, il n'y a pas de

destruction de HIFα qui s'hétérodimérise avec HIFβ (1q21) au sein du noyau et joue alors le rôle de facteur de transcription des gènes cibles de HIF et entrainent ainsi la libération principalement de VEGF (en particulier VEGFα, 6p12), PDGFβ (*Platelet Derived Growth Factor β*, 22q13.1), TGFα (*Transforming Growth Factor α*, 2p13), et d'Erythropoïétine, **(Figure 06)**. Les profils d'expression de ces gènes vont différer selon HIF1 ou HIF2 et il est admis que HIF2 aurait un potentiel oncogénique supérieur à HIF1 [**40**].

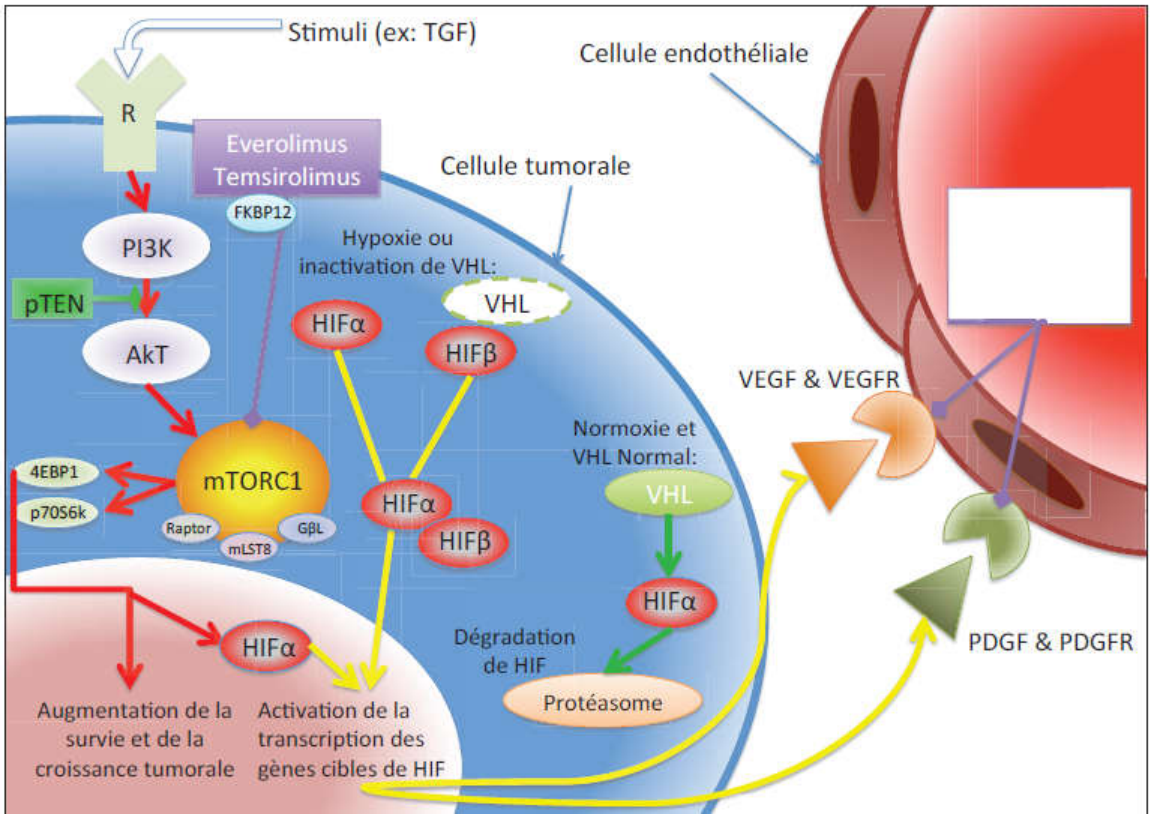


Figure 06 : Les principales voies de signalisation intracellulaire mises en jeu dans le cancer du rein : VHL/HIF/VEF et PI3K/AKT/mTOR ; et les sites d'actions sur ces voies des thérapies ciblées utilisées dans le cancer du rein métastatique

Le VEGFα et le PDGFβ favorisent la néoangiogénèse en stimulant la cellule endothéliale ainsi que les péricytes et cellules musculaires lisses de soutien via leurs récepteurs membranaires spécifiques. Le récepteur du VEGF (VEGFR) existe sous plusieurs formes : VEGFR1 (ou Flt-1, 13q12), VEGFR2 (ou KDR/FLK-1, 4q11-q12) et VEGFR3 (ou Flt-4, 5q35.3). Parmi eux, le VEGFR2 joue en rôle majeur sur l'angiogenèse en raison de sa

localisation sur les cellules endothéliales. Le récepteur au PDGFβ (PDGFRβ, 5q33.1) est situé au niveau des cellules périvasculaires (péricytes et cellules musculaires lisses) favorisant le soutien et le maintien des vaisseaux et néovaisseaux. Ces deux récepteurs possèdent une activité tyrosine kinase qui leur permet d'initier une fois activés la transduction du signal.

Enfin, le TGFα est un facteur de croissance jouant un rôle autocrine de stimulation et prolifération des cellules tumorales agissant sur leurs récepteurs membranaires EGFR (*Epidermal Growth Factor Receptor*, 7p12). En situation physiologique, cette voie permet de faciliter la survie cellulaire en cas d'hypoxie. En revanche en situation pathologique et d'activation constante et non réprimée, cette voie favorise la prolifération tumorale en stoppant l'entrée en apoptose des cellules et en stimulant la néoangiogénèse.

Au total, l'activation de cette voie est un événement précoce de la carcinogénèse dans le cancer du rein, la conséquence majeure étant l'hyper-expression des facteurs proangiogéniques [**40**].

IV.2 La Voie PI3K/AkT/mTOR

La Voie PI3K/AkT/mTOR est également incontournable dans la biologie du cancer du rein. Elle se situe en aval des récepteurs aux facteurs de croissance (ex : EGFR), qui ont le plus souvent une activité tyrosine kinase [**40**]. **Figure 06**. Dans cette voie, le récepteur active PI3K (3q26.3) qui active à son tour AkT (14q32.32) qui agit ensuite sur le complexe mTOR.

A ce niveau, il existe un système de régulation par l'intermédiaire de PTEN (16q23) qui est un inhibiteur de AkT [**40**].

Il existe deux types de complexes protéiques mTOR (mTORC1 et mTORC2). Le complexe mTORC1, constitué notamment des protéines mTOR (1p36.2), Raptor (17q25.3) et mLST8 (16p13.3), joue un rôle majeur dans la carcinogénèse en agissant sur la synthèse protéique par stimulation de la traduction des ARNm en protéines. En effet, l'activation du complexe mTORC1 entraine une augmentation globale de la synthèse protéique via ses médiateurs 4EBP1 (8p12) et p70S6k (17q23.1). Cependant, ce facteur initiateur de la synthèse protéique a une affinité variable selon les ARNm, celle-ci étant plus importante pour les

ARNm fortement régulés, en particulier ceux intervenant dans le contrôle du cycle cellulaire, la prolifération ou l'apoptose [**40**].

Ainsi pour la carcinogénèse rénale, la voie de mTOR joue un rôle à plusieurs niveaux :
-Interaction avec la voie VHL/HIF/VEGF, via l'augmentation de la traduction de *HIFα*. Cette action sur la néoangiogénèse est indépendante de VHL.
-mTOR a également une action sur la transduction du signal. Cette molécule est un acteur central des voies de signalisation intracellulaires en aval de la chaine de transduction et son activation favorise le métabolisme tumoral via une forte augmentation de la synthèse protéique. Ceci entraine une augmentation de la survie et de la croissance cellulaire [**40**].

IV.3 Les voies de L'EGF et des MAP Kinases

Une troisième voie a été décrite dans le cancer du rein. Comme décrit plus haut, le TGFα joue un rôle important en tant que ligand de l'EGFR. Ce dernier possède deux principales voies de signalisation intracellulaires : la voie PI3K/AkT/mTOR déjà décrite et la voie des MAPKinases. Dans cette voie, une activation en cascade de plusieurs kinases aboutit à une modification de l'expression de nombreux gènes qui aura pour conséquence une stimulation de la prolifération cellulaire. Le rôle de cette voie apparaît donc complémentaire de celui de PI3K/AkT/mTOR qui comme décrit ci-dessus stimule la croissance et la survie cellulaire [**40**].

D'autres voies de signalisation ont été décrites comme étant impliquées dans le CCRcc, mais à ce jour, au vu des connaissances actuelles, les trois voies décrites ci-dessus semblent être les plus importantes.

IV.4 Implications cliniques : Les thérapies ciblées et leurs cibles

La compréhension de ces différentes voies de signalisation intracellulaires régulant la carcinogénèse rénale a permis l'émergence des TC et ainsi l'amélioration significativement la prise en charge des patients présentant un CRM.

Ces molécules agissent sur des cibles clés des voies de signalisation mises en jeu dans le cancer du rein exposées ci-dessus. Les TKI agissent sur les récepteurs à activité tyrosine kinase des cellules endothéliales avec comme cibles principales : VEGFR 1 à 3 et PDGFRβ.

Cela permet d'inhiber l'angiogenèse stimulée par le VEGF et le PDGF dont l'expression est issue de la voie VHL/HIF/VEGF. En intracellulaire les molécules mTI se lient à FKBP12 (20p13) puis inhibent le complexe mTORc1 qui est activé par la voie PI3K/Akt/mTOR, [**41-42**]. Il n'existe pas de marqueurs pronostiques et/ou prédictifs validés de ces différentes TC. Dans ce contexte, l'étude des anomalies moléculaires responsables de l'altération de ces voies de signalisation ainsi que des cibles des TC représente un axe important dans le cancer du rein.

V. System immunitaire dans le cancer :

Le microenvironnement tumoral est constitué de nombreux types de cellules non tumorales appelées cellules stromales [**43**]. Ces cellules stromales peuvent être directement impliquées dans l'initiation et la progression tumorale. On compte ainsi les cellules endothéliales, les fibroblastes, et certaines cellules de la moelle osseuse tels que des granulocytes ou des macrophages, ou encore des cellules souches mésenchymateuses. Comme évoqué précédemment dans les différentes étapes de la tumorigenèse, le système immunitaire et son contrôle par les cellules tumorales fait partie intégrantes des processus qui peuvent affecter le développement tumoral. L'infiltration de leucocytes au sein des tumeurs est connue depuis bien longtemps.

Afin de former une tumeur primaire et d'effectuer les différentes étapes de la progression tumorale, un contrôle du système immunitaire est nécessaire. Les cellules cancéreuses vont donc devoir échapper à la surveillance du système immunitaire en empêchant sa mobilisation contre la tumeur. Elles peuvent de plus influer sur le système immunitaire afin de le rendre plus favorable.

V.1 Granulocytes neutrophiles :

Le rôle des granulocytes neutrophiles dans la progression tumorale est aujourd'hui controversé. Lors d'une réponse immunitaire les neutrophiles sont les premières cellules dépêchées sur le lieu de l'infection. Ils seraient notamment impliqués dans les rejets de greffons lors de transplantations [**44**]. Ils pourraient être considérés comme capables aussi de s'attaquer aux cellules tumorales. Dans certains types de cancers, les granulocytes neutrophiles ont tendance à être associés à un mauvais pronostic, ce serait le cas dans le carcinome bronchiolo-alvéolaire [**45**], de même, un haut ratio neutrophiles/lymphocyte est aussi associé à un mauvais pronostic dans le RCC [**46**]. Il semble néanmoins qu'un fort niveau de neutrophiles ayant infiltrés la tumeur soit un marqueur de meilleur pronostic dans le carcinome gastrique [**47**].

Les modèles d'étude murins ne semblent pas vouloir apporter un rôle clair à ces neutrophiles. En effet, deux études similaires dans un modèle de cancer du sein montrent des

résultats opposés. L'un d'entre eux tend à prêter un rôle pro-métastatique aux neutrophiles, [**48**] quand l'autre leur prête un rôle anti-métastatique [**49**]. Ces deux études partent d'une observation commune qui est une accumulation de neutrophiles au sein du poumon lors de la phase pré-métastatique, c'est-à-dire une phase où le poumon ne présente aucune cellule tumorale.

V.2 Axe lymphocytes T et Cellules NK :

Comme évoqué dans les traitements du RCC, l'axe Lymphocyte T / Cellules NK peut avoir un rôle dans le cancer. L'infiltration de ces cellules dans les tumeurs est souvent considérée comme un facteur de bon pronostic [**50**] **,** [**51**]. Bien que le rôle des cellules NK a été plutôt étudié dans l'optique de traitement anti-métastatiques, [**52**] **,** [**53**], et en particulier dans le modèle de RCC murin Renca [**54**], le contrôle des cellules NK semble important pour les cellules tumorales. L'efficacité des traitements à l'interleukine-2, stimulant l'axe Lymphocyte T / Cellules NK dans le RCC métastatique, soutient leur implication dans les processus anticancéreux, et ce, même si leur efficacité n'est pas aussi important qu'espéré.

V.3 Monocytes et Macrophages :

Les macrophages forment la population majeure de leucocytes présents dans le microenvironnement tumorale. Les macrophages sont des monocytes matures, que l'on retrouve dans les tissus. Le monocyte est la forme immature retrouvée essentiellement dans le sang. Les monocytes ont la faculté de pouvoir migrer au sein des tumeurs en réponse à certains facteurs attractants produits par la tumeur. Une fois activés, les macrophages sont une des sources de facteurs de croissance, de protéases, et de cytokines au sein de la tumeur [**55**].

Dans de nombreux cancer, ces macrophages associés aux cancers (TAMs) contribuent grandement à la croissance tumorale et à la formation de métastases. Ils sont de plus associés à un mauvais pronostic dans certains types de cancer tels que le cancer du sein, de la prostate, du poumon, ou encore dans le gliome [**56**]. De la même façon, la surexpression de facteurs pouvant attirer les macrophages au sein des tumeurs est souvent associée à un mauvais pronostic. C'est notamment le cas de CSF-1 dont la surexpression corrèle avec un mauvais pronostic dans le cancer du sein [**57**], ou dans le cancer de la prostate [**58**]. La survie et la

différenciation des macrophages semblent être médiées par CSF-1. L'un des effets reportés par le rôle de la stimulation des macrophages par le CSF-1 est l'expression du VEGF, provoquant ainsi la stimulation de processus pro-angiogéniques au sein de la tumeur [**59**].
D'autres facteurs tels que l'EGF, le TNFα, le TGFβ, des protéases, ou encore l'IL-6 sont connus pour être produits par les macrophages et peuvent participer à la dégradation de l'ECM, faciliter l'invasion et favoriser l'angiogenèse. Leur rôle peut ainsi passer par la croissance tumorale, l'angiogenèse et la motilité des cellules tumorales [**60**] **,** [**55**]. Récemment, une nouvelle interleukine a été découverte comme pouvant activer le même récepteur que le CSF-1 : CSF-1R. Cette interleukine a été appelée Interleukine-34 (IL-34).

V.4 L'interleukine-34 :

En 2008, une nouvelle cytokine appelée Interleukine-34 (IL-34) a été découverte par l'équipe de [**61**], suite à un criblage de protéines recombinantes. Leur a étude menée sur une large gamme de cellules n'a montré que des effets sur les monocytes [**61**]. Elle est capable de recruter des macrophages avec la même efficacité que le CSF-1, et peut lier le même récepteur (CSF-1R) [**61**] ainsi que le récepteur-type protéine-tyrosine phosphatase ζ (PTP- ζ) [**62**]. Ce sont à ce jour les deux seuls récepteurs connus pour l'IL-34. Ce dernier récepteur est exprimé notamment dans le cerveau [**62**]. Il peut de plus être par les cellules épithéliales tubulaires rénales [**63**].

Bien que liant le même récepteur, leurs effets ne se recoupent pas entièrement. L'IL-34 et le CSF-1 stimulent la survie et la croissance, mais n'ont pas les mêmes capacités d'induction de chimiokines sur des macrophages [**64**] **,** [**65**]. Le site de liaison sur le récepteur ne serait pas non plus le même [**65**]. Les effets induits par CSF-1 et IL-34 par le récepteur peuvent donc ne se recouper que partiellement. L'IL-34 peut être substitué au CSF-1 dans la production d'ostéoclastes [**66**]. Tout comme le CSF-1, IL-34 semble pouvoir réguler certaines cytokines présentes dans le sang, tels que l'interleukine 6, ou le TNFα [**67**]. L'IL-34 peut elle-même être détectée dans le sérum [**68**], ses effets directs et indirects pourraient ainsi avoir un rôle bien plus large qu'un rôle local dans les tumeurs. L'IL-34 favorise la différentiation de monocytes en macrophages ayant des capacités immunosuppressives (Macrophages de type M2 donc), notamment en limitant la prolifération des lymphocytes T, comme le fait le CSF-1 [**69**].

Le rôle d'IL-34 dans le cancer reste néanmoins peu connu, bien qu'il puisse être exprimé par les cellules tumorales [**66**] **,** [**70**]. Il participerait à la progression tumorale, en recrutant des macrophages et en induisant l'angiogenèse, ainsi qu'en favorisant les métastases pulmonaires [**70**]. Certaines cellules tumorales peuvent exprimer le récepteur CSF-1R [**66**], c'est notamment le cas des cellules de RCC [**71**]. L'IL-34 peut donc avoir un rôle direct sur les cellules tumorales.

V.5 Echappement au systèm immunitaire :

La surveillance immunitaire, en plus de combattre les agressions extérieures de l'organisme, est aussi responsable de la détection et de l'élimination des cellules cancéreuses. De ce fait, les cellules tumorales vont devoir éviter d'être détectées par le système immunitaire, ou vont devoir résister à l'action du système immunitaire [**72**].

Il est proposé que les cellules cancéreuses réussissent à éviter le système immunitaire qui a été stimulé afin de les éradiquer. Par exemple, les tumeurs peuvent secréter certains facteurs immunosuppressifs afin de limiter l'action des cellules immunitaires. Le TGFβ sécrété par les tumeurs peut empêcher l'action des lymphocytes T cytotoxiques ou des Lymphocytes NK (ou cellules NK pour « Natural Killers ») infiltrés dans la tumeur [**72**]. Une autre stratégie consiste en le recrutement de cellules immunitaires qui agissent directement comme des agent immunosuppresseurs tels que les lymphocytes T régulateur [**73**].

L'immunothérapie est utilisée dans le traitement anticancéreux, et notamment dans le RCC. L'interleukine-2 a la faculté de stimuler la production de deux types de cellules immunitaires : les lymphocytes T et les Lymphocytes NK. La détection des cellules tumorales par les lymphocytes T permet l'activation des Lymphocytes NK jouant ainsi le rôle de tueurs de cellules tumorales [**73**].

Les rôles de certains membres du système immunitaire dans le contrôle ou la promotion tumorale seront développés dans un chapitre traitant du microenvironnement tumoral [**73**].

VI. Diagnostic et taux de survie :

Les cancers du rein sont le plus souvent asymptomatiques, et découverts fortuitement lors d'examens d'imagerie médicale telle que l'échographie. Le scanner avec et sans injection de produits de contraste est l'examen de référence pour le diagnostic et l'évaluation de l'extension locale, régionale, et à distance du cancer. L'IRM peut constituer une alternative au scanner. Elle est aussi utilisée en cas de suspicion d'extension à la veine cave inférieure [68],[69].

Le diagnostic est en général confirmé sur la pièce opératoire. Une biopsie percutanée réalisée sous échographie ou scanner avec injection est effectuée dans certains cas particuliers : suspicion d'un autre diagnostic ayant un impact sur l'attitude thérapeutique (métastase, lymphome, néphroblastome, tumeur bénigne…), cancer non extirpable, patient à haut risque chirurgical, possibilité de traitement mini-invasif, volonté de préserver la fonction rénale, patient jeune [**74**] **&** [**75**]. Le bilan d'extension comporte un scanner thoracique.

La scintigraphie osseuse et le scanner cérébral ne sont effectués qu'en cas de point d'appel clinique.

La créatininémie permet d'évaluer la fonction rénale avant la chirurgie.

Taux de survie au diagnostic

En utilisant le stade clinique et en se reportant à la base de données nationale du cancer (**National Cancer Data Base**) aux Etats-Unis, il est possible d'obtenir une estimation du taux de survie des patients en fonction du stade de leur maladie (Tableau 3).

Stade	Survie à 5 ans
I	81%
II	74%
III	53%
IV	8%

Tableau 3 : Taux de survie en fonction du grade de cancer du Rein établi lors du diagnostic, en fonction de la classification TNM (tous types confondus) [**30**].

A partir du grade de la maladie lors du diagnostic, il est possible de déterminer les chances de survie à 5ans des patients. Il est intéressant de noter que la survie chute drastiquement au Grade IV, grade où soit des traces d'invasion locale ont été mises en évidence, soit que des métastases ont été identifiées. Ces taux ont été obtenus à partir du National Cancer Data Base (USA) (ces données peuvent potentiellement inclure des décès dues à des causes différentes du cancer du rein lui-même).

En utilisant cette classification, on observe que lorsqu'un cancer du rein de stade I ou II est décelé, c'est-à-dire qu'il reste localisé, les chances de survie des patients restent bonnes (74-81%) (**Tableau 3**). En revanche, lorsque les cellules tumorales ont envahi fortement au delà du rein ou que des métastases sont décelées, le taux de survie à 5 ans chute drastiquement à moins de 10% (**Tableau 3**).

VII. Biopsie rénale :

Initialement elle était indiquée en cas de doute diagnostique, et afin d'éliminer une cause infectieuse (abcès, tuberculose), une néoplasie d'origine extrarénale (métastase solide, lymphome), ou avant la réalisation traitement ablatif ou systémique.

Actuellement, les indications de biopsie se développent, et ce pour plusieurs raisons. Les lésions de découverte fortuite sont bénignes dans 20% des cas en moyenne, le taux diminuant lorsque la taille augmente [**76**]. Ainsi, une néphrectomie totale peut être réalisée à tort pour une lésion bénigne. La performance du scanner est effectivement insuffisante pour caractériser la malignité d'une lésion [**77**].

Par-ailleurs, 50% des lésions de découverte fortuite sont diagnostiquées chez des patients âgés de plus de 65 ans, et la nécessité d'une exérèse est parfois controversée. En effet la croissance annuelle moyenne des lésions rénales est de 0,28cm et les séries disponibles de surveillance active, rapportent un taux de survenue de métastases de l'ordre de 1% [**78**].

Ainsi, la prise en charge de lésions de petite taille peut actuellement faire appel à une surveillance active ou un traitement ablatif notamment percutané en alternative à la chirurgie, en particulier chez les patients fragiles. Les recommandations de *l'American Association of Urology* proposent ces traitements en options pour les patients à risque chirurgical mais également pour les patients en bon état général.

Enfin, l'amélioration de la technique de biopsie à permis d'optimiser la fiabilité du geste passant ainsi de 70 à 90% [**79**], et de limiter les risques de complications.

VIII. Pronostic :

Le facteur pronostique reflète le potentiel et les caractéristiques d'agressivité de la tumeur et de la maladie. Les méthodes de classification présentées précédemment sont utilisées pour poser des pronostics, mais elles sont néanmoins plus ou moins invasives et ne prennent pas en compte, certaines données biologiques qui pourraient se révéler utiles.

En analysant le système de stadification clinique, il apparait que le statut de la tumeur primaire n'est plus pris en compte, ou a moindre échelle, dans les stades cliniques avancés. Ainsi, quelque soit le statut de la tumeur (T), si le patient montre des signes de métastases (M1), le stade IV est automatiquement déclaré. Ainsi, dans des situations métastatiques, la classification anatomique clinique joue un rôle limité et l'impact pronostic de la tumeur primaire disparait.

Dans le RCC, certaines données cliniques et biologiques peuvent être associées à un mauvais pronostic. Parmi ces paramètres, on note par exemple le nombre et la localisation des métastases, le taux anormalement faible en hémoglobine, un taux de lactate déshydrogénase sérique élevé, ou encore un taux élevé de polynucléaires neutrophiles [**80**] **,** [**81**] **,** [**82**] **,** [**46**].

De nombreuses études sont menées afin de mettre en évidence l'intérêt pronostic, ou prédictif, du niveau de transcrit ou du niveau protéique de certaines cibles. Comme exemples de biomarqueurs pronostics proposés, il semble qu'un taux élevé d'anhydrase carbonique (CA9) tissulaire soit un facteur de bon pronostic [**83**], mais une étude plus récente tend à limiter son impact pronostic [**84**]. L'expression de la fibronectine dans le tissue tumorale de RCC humain semble être plus important que dans le tissue sain [**85**]. La fibronectine est souvent associée à la mobilité et l'invasion, elle pourrait donc être un bon candidat comme marqueur d'agressivité. Enfin, dernièrement il est proposé que l'augmentation d'expression du CSF-1 serait aussi un facteur de mauvais pronostic [**86**].

IX. Traitement + principe de prise en charge :

Les possibilités thérapeutiques sont la chirurgie, les thérapies ablatives, la radiothérapie, les traitements médicaux, et la surveillance active. Le choix du traitement dépend du stade localisé ou métastatique du cancer, et est discuté en réunion de concertation pluridisciplinaire [**75**].

Formes localisées

Tumeurs de moins de 4 cm

Le traitement de référence est la néphrectomie partielle par voie ouverte ou laparoscopique. Par rapport à la néphrectomie totale, cette technique permet en effet de conserver le capital néphronique du patient tout en ayant les mêmes résultats carcinologiques [**74**] **&** [**75**].
Une marge minimale de tissu sain est suffisante pour ne pas aggraver le taux de récidive locale.

L'énucléation de la tumeur ne semble pas accroître ce taux non plus. Une marge chirurgicale positive n'a qu'un impact oncologique à moyen terme, justifiant une surveillance initiale accrue.

Pour les tumeurs de moins de 4 cm, la néphrectomie partielle est préférée, sauf en cas de tumeur à développement hilaire.

Les traitements ablatifs (radiofréquence, cryothérapie, ultrasons focalisés, thermothérapie micro-onde, ou ablation laser) ont les avantages d'être mini-invasifs, d'épargner le capital néphronique, et d'avoir peu de risque de complications post-opératoires. Le risque de récidive locale peut être contrôlé par des traitements de rattrapage en cas de récidive. Une preuve histologique de la malignité de la tumeur est impérative avant tout traitement ablatif. Actuellement, les deux méthodes les plus fréquemment employées sont la radiofréquence et la cryothérapie. Les indications sont les petites tumeurs corticales chez les patients âgés, les patients avec comorbidités et risque chirurgical élevés mais conservant une bonne espérance de vie, les patients à risque génétique de tumeurs multiples, les tumeurs bilatérales, et les tumeurs sur rein unique. Les contre-indications sont peu nombreuses :

troubles de coagulation, espérance de vie courte, tumeurs de plus de 4 cm, tumeurs hilaires ou proches des cavités [**74**] **&** [**75**].

La surveillance active (par scanner à intervalles de temps réguliers) est discutée chez les patients de plus de 75 ans avec des comorbidités élevées, et ayant une tumeur solide du rein de moins de 4 cm.

Une biopsie est indispensable avant toute surveillance active afin d'éviter un protocole contraignant en cas de tumeur bénigne. Les critères de traitement sont un volume tumoral calculé doublé sur une période de 1 an, une taille tumorale de plus de 4 cm, et l'apparition de symptômes liés au cancer [**74**].

Tumeurs de plus de 4 cm (T1b, T2)

La néphrectomie partielle a des résultats carcinologiques similaires à ceux de la néphrectomie élargie, sous réserve d'obtention de marges saines. En raison d'un taux de complications supérieur à la néphrectomie totale, cette chirurgie n'est cependant pas indiquée chez des patients en mauvais état général, à espérance de vie faible, ou lorsque la localisation de la tumeur rend le geste impossible à effectuer [**74**]. Dans ces derniers cas, une néphrectomie totale par voie laparoscopique est effectuée.

En l'absence de facteurs de risques d'atteinte surrénalienne (tumeur au pôle supérieur du rein, de grande taille) et en présence d'une imagerie surrénalienne normale par scanner, la surrénalectomie n'est pas effectuée.

Si le scanner préopératoire ne montre pas d'adénopathie suspecte, le curage ganglionnaire n'est pas recommandé.

Formes localement avancées

Les tumeurs du rein localement avancées sont définies par les tumeurs qui ne sont ni intra-capsulaires (pT1, pT2), ni métastatiques (M1). Le traitement chirurgical est réalisé en intention de traitement curatif. La néphrectomie totale élargie par voie ouverte est le traitement de référence [**74**].

En cas de thrombus cave, une néphrectomie élargie avec thrombectomie cave avec ou sans cavectomie (+/- reconstruction) est recommandée en fonction de l'envahissement local. Cette chirurgie doit être effectuée par une équipe chirurgicale pluridisciplinaire ayant accès à un plateau technique adapté (possibilité de circulation extracorporelle et de cardioplégie).

La surrénalectomie en bloc avec la néphrectomie est recommandée en cas d'atteinte surrénalienne homolatérale découverte lors de la chirurgie ou sur le scanner préopératoire.
Le curage ganglionnaire est réalisé en cas de suspicion d'atteinte ganglionnaire radiologique ou peropératoire. Il permet de préciser le stade de la maladie. L'utilité oncologique et l'étendue du curage sont discutées.

Formes métastatiques

Les patients métastatiques sont séparés en différents groupes pronostiques grâce à la classification de Heng. La biopsie de la métastase est indispensable en cas de difficultés diagnostiques, et avant tout traitement médical ou ablatif pour rattacher histologiquement la métastase à la tumeur rénale primitive [**74**].

La néphrectomie est actuellement recommandée dans les cancers du rein d'emblée métastatiques chez les patients en bon état général, avec une masse tumorale rénale représentant plus de 80% de la masse tumorale globale. Elle n'est pas réalisée chez les patients en mauvais état général.

La place des traitements ablatifs étant encore incertaine, ces techniques ne sont pas recommandées dans le traitement des métastases du cancer du rein. La chirurgie est à discuter en fonction de critères pronostiques en cas de métastase unique.

En cas de métastases multiples, peu de données sont disponibles, mais la chirurgie est une option envisageable.

Les traitements médicaux sont représentés par l'immunothérapie (cytokines comme l'interféron alpha et l'interleukine 2) et les thérapies ciblées. Ces dernières contiennent les anticorps monoclonaux à visée anti-angiogénique ciblant le VEGF (bevacizumab) qui sont

associés à l'interféron, les inhibiteurs de tyrosine kinase (sunitinib, sorafenib, pazopanib, et axitinib), et les inhibiteurs de sérine/thréonine kinase (mTOR) (temsirolimus, everolimus) [**74**] **&** [**75**]. Ces traitements ont surtout été évalués dans les carcinomes à cellules claires.

Dans les autres types histologiques, même si plusieurs études suggèrent que l'utilisation des inhibiteurs de mTOR est possible, aucun standard n'existe, et les anti-VEGF restent donc le traitement de référence.

La radiothérapie est envisagée à titre palliatif en cas de métastases cérébrales ou osseuses.

Suivi :

Le suivi des patients vise à détecter les récidives (locales, sur le rein controlatéral, ou métastatique) et les effets secondaires des traitements [**74**] **&** [**75**]. Il repose sur l'examen clinique, l'évaluation de la fonction rénale (créatininémie), et l'imagerie (TDM ou IRM abdomino-thoracique). Le rythme de surveillance varie en fonction du stade tumoral : tous les ans pendant 5 ans en cas de forme localisée, tous les 6 mois pendant 3 ans puis tous les ans pendant 5 ans en cas de forme localement avancée, et tous les 2 à 3 mois en cas de forme métastatique.

X. Dépistage :

Le dépistage du CCR est individuel et réservé aux malades à risque en particulier les familles ayant présenté des cancers du rein et les insuffisants rénaux. Le rôle de l'hérédité est déterminant [**87**].

IX.1 INDICATIONS [87] :

A. Le dépistage génétique

B. Dans le cadre de la maladie de Von Hippel Lindeau

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

Les sujets atteints

Les sujets prédisposés dans la famille du sujet atteint.

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

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

D. 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 en raison de la faible incidence du cancer dans la population générale.

IX.2 LES MOYENS [87] :

A. Dans le cadre de la maladie de VHL :

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

Une échographie, une TDM ou une IRM des reins et des surrénales

Un fond d'œil tous les 5 ans

Une IRM cérébrale et médullaire

B. Dans le cadre des cancers du rein familiaux :

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

C. Cancer du rein chez un sujet de moins de 45 ans :

La surveillance reposera sur une échographie tous les 2 ans.

D. Les insuffisants rénaux dialysés et les transplantés :

Cette population nécessite une surveillance échographique annuelle.

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

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

La partie pratique

Matériel & Méthodes :

1.1 Cadre d'étude :

Notre étude anatomopathologique et épidémiologique sont déroulées au service d'anatomie pathologique et de la cytologie et au service d'épidémiologie et de médecine préventive de l'établissement populaire hospitalière de la wilaya de Médéa (EPH Médéa) durant quatre mois. Ainsi ces deux études leurs but est de toucher le plus possible des cas qui sont disponibles au niveau des deux services.

1.2 Populations étudiées :

La population étudiée en anatomopathologie est constituée de 20 patients (10 hommes et 10 femmes) présentant un cancer du rein entre 2007-2017. L'autre population étudiée en épidémiologie est constitué de 28 cas de patients atteints de cette maladie (17 hommes et 11 femmes) collectés du registre du cancer de la wilaya des trois dernières années.

La compilation des données sur dossiers nous a permis d'établir les critères d'inclusion et d'exclusion :

_ Les critères d'inclusion

- tout patient présentant un cancer du rein.
- tout patient âgé entre 23 et 87 ans, présentant un cancer du rein prouvé histologiquement.

_ Les critères d'exclusion

- tout patient présentant d'autres types de cancers associés ou des métastases dont l'origine est ignoré.

2.1 Etude anatomopathologique :

L'examen anatomopathologique (ou encore examen histopathologique) est tout ce qui est prélevé d'une opération chirurgicale - comme dans notre étude - une pièce opératoire contenant un rein entier (néphrectomie totale), est ensuite envoyé dans le laboratoire d'anatomopathologie pour être analysé au microscope.

Seul l'examen anatomopathologique permet de conclure de façon définitive si les lésions prélevées sont cancéreuses ou non ; On parle donc de preuve histologique.

Il permet non seulement d'analyser un échantillon de tissus, mais d'examiner la totalité de la tumeur, ainsi d'évaluer de façon plus précise l'étendue du cancer.

Le clinicien adaptera le protocole thérapeutique selon la réponse du pathologiste.

2.2 Préparation des échantillons :

Etape 01 : l'étude macroscopique et la fixation

Le préleveur doit étiqueter les récipients contenant l'échantillon biologique au moment du prélèvement, de façon à éviter toute erreur sur l'identité de la personne. L'étiquette doit comporter un numéro de série du malade, le nom, le prénom, la date de naissance du patient.
Les prélèvements tissulaires des échantillons analysés au laboratoire obtenus, sont préalablement fixés 48 heures dans le formol tamponné à 10%.

La macroscopie est un diagnostic à l'œil nu où le médecin prélève un échantillon suspect et le met directement dans une cassette préalablement étiquetée ; cette étape se fait dans la salle de macroscopie où tous les prélèvements reçus se préparent sous la hôte.

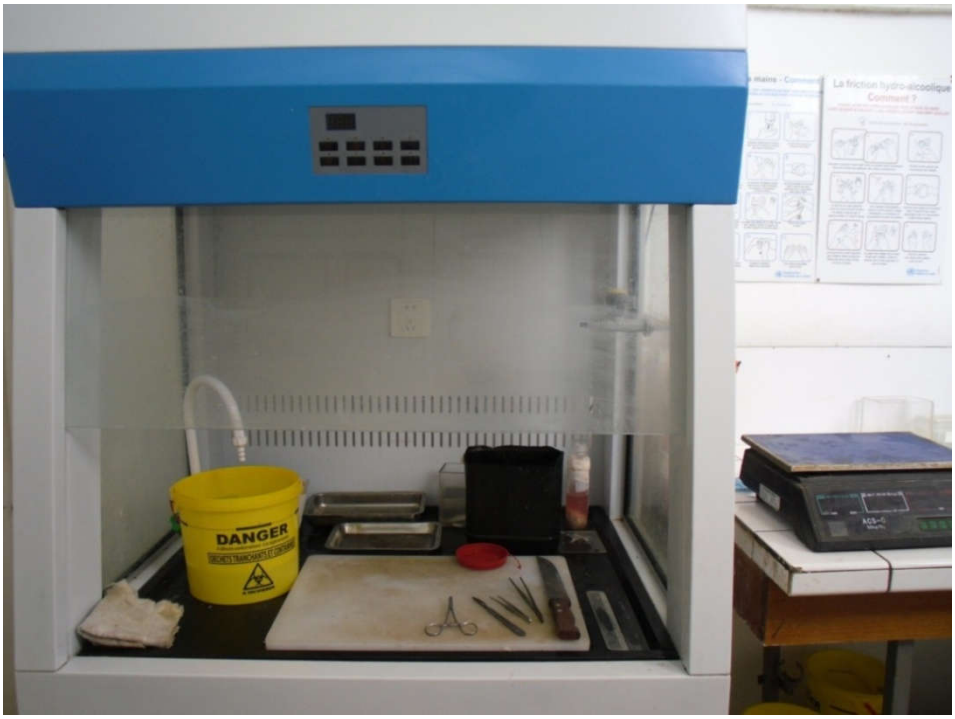


Photo 01 : la hôte c'est ou se passe l'examen macroscopique

La fixation :

La fixation est un traitement qui a pour effet d'immobiliser les composantes cellulaires d'un tissu dans un état aussi proche que possible de l'état vivant, tout en assurant d'abord sa conservation et en facilitant ensuite la confection de préparations permanentes en vue de l'examen microscopique de ce tissu. La fixation est la seule étape de la technique histologique qui soit définitive et irréversible.

En cas de pièce opératoire de néphrectomie totale.

Peser le rein

Mesurer le rein dans ces trois démentions (hauteur, largueur, et diamètre antéropostérieur), la larguer de l'uretère et la surrénale si présente.

Repérer les recoupes vasculaires et cathétériser la veine rénale si possible.

Ouvrir le rein en 2 sur le plan frontal en passant par la convexité.



Photo 02 : Pièce de néphréctomie totale au cours d'examen macroscopique **MAMI M. 2017**.

Description de la tumeur :

Siège.

Taille tumorale dans ces 3 dimensions.

Limitation, présence d'une capsule ou non.

Couleur, remaniement nécrotique ou hémorragique.

Encrer les zones indurées en périphérie.

Vérifier s'il existe un thrombus tumoral dans la veine rénale ou ses branches.

Rapport tumeur – capsule rénale et graisse périrénale (distinguer l'infiltration tumorale de la graisse du simple refoulement par bombement) et rapport tumeur – graisse hilaire.

Rapport tumeur – cavité pyélocalicielles.

Congélation puis fixation.

Etape 02 : la déshydratation

Les tissus fixés sont inclus dans la paraffine. Cette dernière n'est pas miscible à l'eau, la pièce anatomique doit être entièrement déshydratée avant l'inclusion dans la paraffine. La déshydratation se fait à l'aide d'un appareil : le technicum qui contient 12 baquets.

Les cassettes, contenant les échantillons dans le flacon, sont placées dans le technicum durant 17 heures 30 minutes. Au cours de cette période de déshydratation, toutes les cassettes qui se trouvent dans le flacon vont se déplacer d'un baquet à un autre (les 12 baquets) :

_ 1 baquet de formol (pour 2 heures) ; pour une meilleure fixation pour l'échantillon.

_ 5 baquets d'éthanol de concentration croissante de 50% jusqu'à 70% (1heure 30 minutes pour chaque baquet) ; pour la déshydratation.

_ 2 baquets d'éthanol de 96% (2 heures pour chaque baquet) ; pour une bonne déshydratation.

_ 2 baquets de xylène (1heure 30 minutes pour chaque baquet) ; pour nettoyage

_ 2 baquets chauds à 56°c de paraffine (1heure 30 minutes pour chaque baquet) préparation à l'inclusion.



Photo 03 : le technicum ; appareil de déshydratation.

Étape 03 : l'inclusion dans la paraffine

Le principe de l'inclusion consiste à donner une consistance solide au tissu à examiner pour faciliter la coupe et pour donner une forme à l'échantillon. L'inclusion permet la réalisation de coupes fines et régulières, elle ne se fera de façon satisfaisante que si la pièce à couper ne contient ni eau ni solvant intermédiaire.

L'inclusion se fait via un appareil spécial suivant les différentes étapes :

1_ On fait sortir les cassettes de l'automate de déshydratation et on les mettre dans le coté thermique (thermal console) de l'appareil d'inclusion.

2_ On prélève les échantillons à l'aide d'une pince à partir des cassettes ;

3_ On place les échantillons puis on les fixer à l'aide de paraffine chaude (liquide) dans les moules métalliques ;

4_ On Couvre les moules contenants les échantillons par la partie de la cassette qui contient le numéro de la pièce, et les laisser refroidir sur le coté froid de l'appareil (cryo console) ;



Photo 04 : appareil d'inclusion

5_ On met les blocs issus des moules précédents dans le congélateur à (-54°C), pour renforcer leur solidité et faciliter leur coupe.



Photo 05 : Congélateur

Etape 04 : la coupe et l'étalement

Les coupes du bloc de paraffine réalisées à l'aide d'un microtome, permettent d'obtenir des tranches de section (Photo **06**) :

1_ On doit fixer les blocs dans le microtome avant de commencer la coupe.
2_ On élimine l'excès de paraffine ; la coupe est démarrée à 30µm, le microtome est ensuite réglé à 4µm pour l'obtention des coupes tissulaires fines.
3_ On met les films obtenus dans le bain marie pour faciliter leur étalement.
4_ On plonge les lames dans le bain marie pour repêcher les films ; les lames doivent être marquées par le même numéro du bloc qui leur correspond.
5_ On met les lames contenant les films sur la plaque chauffante pour faire coller l'échantillon et le sécher de l'eau.

6 _ On met les lames dans la porte lame et les placer dans une étuve à 100°C pendant 10 minutes pour faire sortir toute la paraffine existante.



Photo 06 : Microtome



Photo 07 : Plaque chauffante



Photo 08 : Etuve

L'étalement :

L'étalement permet de redonner au tissu sa forme initiale avant de le récupérer sur une lame pour l'examiner au microscope. Le mode d'étalement le plus répandu est l'étalement sur bain d'eau chaude.

Etape 05 : La coloration des lames

La coloration hématoxyline éosine (HE) des lames repose sur 2 colorants essentiels : l' hématoxyline et l'éosine. Le premier est une substance basique, qui colore les noyaux en violet donc il colore les acides nucléiques. L'éosine est une substance acide, qui colore les cytoplasmes (en rose) donc elle colore les protéines. Le protocole est le suivant :
On place le port lame contenant les lames contenants les tissus déjà fixées et déshydratées dans l'automate de coloration, ce dernier contient 20 baquets dont :

_ 3 baquets de xylène (03 minutes pour chaque baquet) ; pour éliminer l'excès de paraffine.

_ 3 baquets d'éthanol (02 minutes pour chaque baquet) ; pour réhydrater les tissus.

_ 1 baquet d'eau distillée (02 minutes) ; pour lavage.

_ 1 baquet d'hématoxyline de HARRIS (10 minutes) ; pour colorer les noyaux.

_ 1 baquet d'eau courante (02 minutes) ; pour lavage.

_ 1 baquet d'HCl (20 secondes) ; pour fixer le premier colorant (hématoxyline).

_ 1 baquet d'éthanol à 96% (02 minutes) ; pour déshydrater les tissus.

_ 1 baquet de carbonate de lithium (03 minutes) ; pour nettoyer le cytoplasme.

_ 1 baquet d'eau courante (02 minutes) ; pour lavage.

_ 1 baquet d'éosine à 2% (12 minutes) ; pour colorer le cytoplasme.

_ 1 baquet d'eau courante (03 minutes) ; pour lavage.

_ 2 baquets d'éthanol (02 minutes pour chaque baquet) ; pour réhydrater les tissus.

_ 3 baquets de xylène (03 minutes pour chaque baquet) ; pour éliminer l'excès de paraffine.



Photo 09 : Appareil de coloration

Etape 06 : le montage

Le montage entre lame et lamelle est nécessaire pour l'examen au microscope ; la coupe colorée est protégée par une lamelle de verre à l'aide d'une résine (Eukitt®).

Les lames sont montées pour préserver les colorations. Cette étape permet de conserver les préparations pendant plusieurs dizaines voire plusieurs centaines d'années.

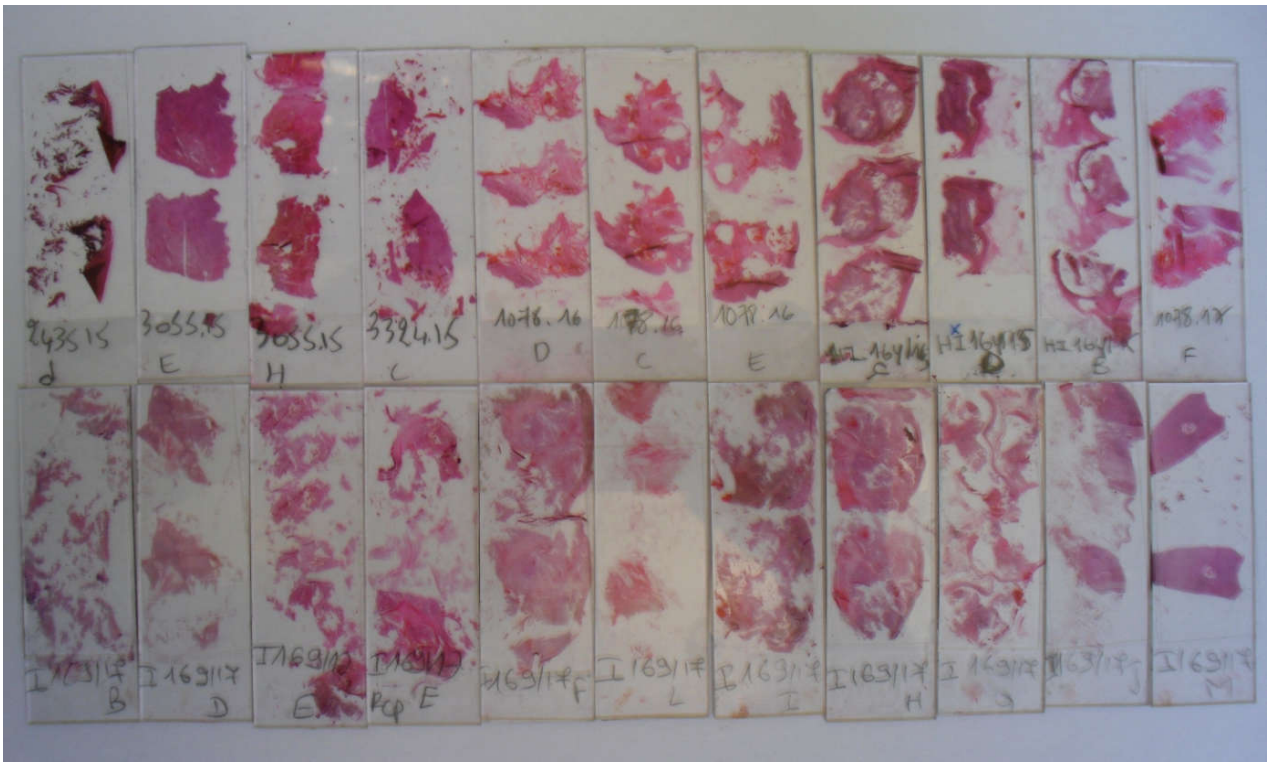


Photo 10 : Lames couvertes par lamelles et prêtes pour l'examen microscopique

Etape 07 : L'étude microscopique

La lecture des lames se fait avec un microscope photonique (lié à un ordinateur) permettant de visualiser et d'enregistrer l'image observée. Elle se fait d'abord au faible grossissement en utilisant impérativement des objectifs plans pour avoir une bonne vue d'ensemble de la tumeur puis au plus fort grossissement pour mieux analyser les détails cellulaires et nucléaires. Cette lecture permet de poser la rédaction du compte rendu descriptif avec précision du stade et du grade de la maladie.

Cette étude permet de définir :

- S'il s'agit d'une tumeur ou non.
- S'il s'agit d'une tumeur maligne ou non.
- De classer cette tumeur maligne.

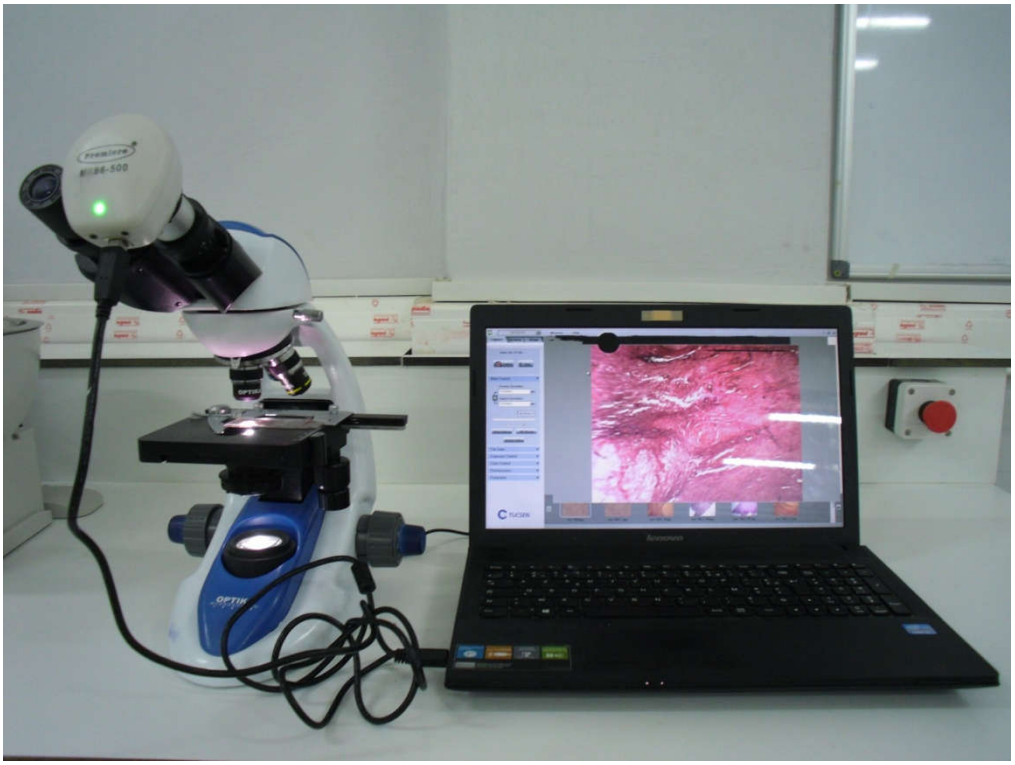
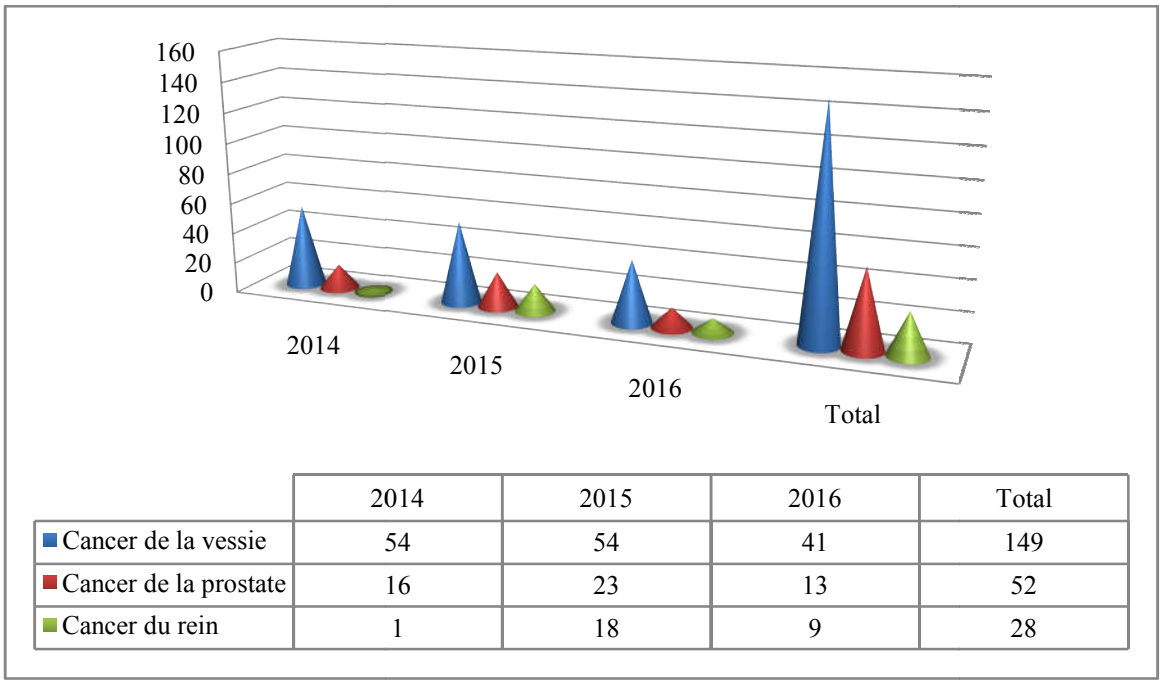


Photo 11 : Microscope optique

Résultat épidémiologique :

Selon le registre de cancer de la wilaya de Médéa des trois années successives 2014, 2015 et 2016 et sur un total de 229 cas de cancer urologique répertoriés, nous avons observé que le cancer de la vessie a enregistré 149 cas suivi par celui de la prostate 52 cas. Le cancer rénal a enregistré 28 cas (**Figure 07**).

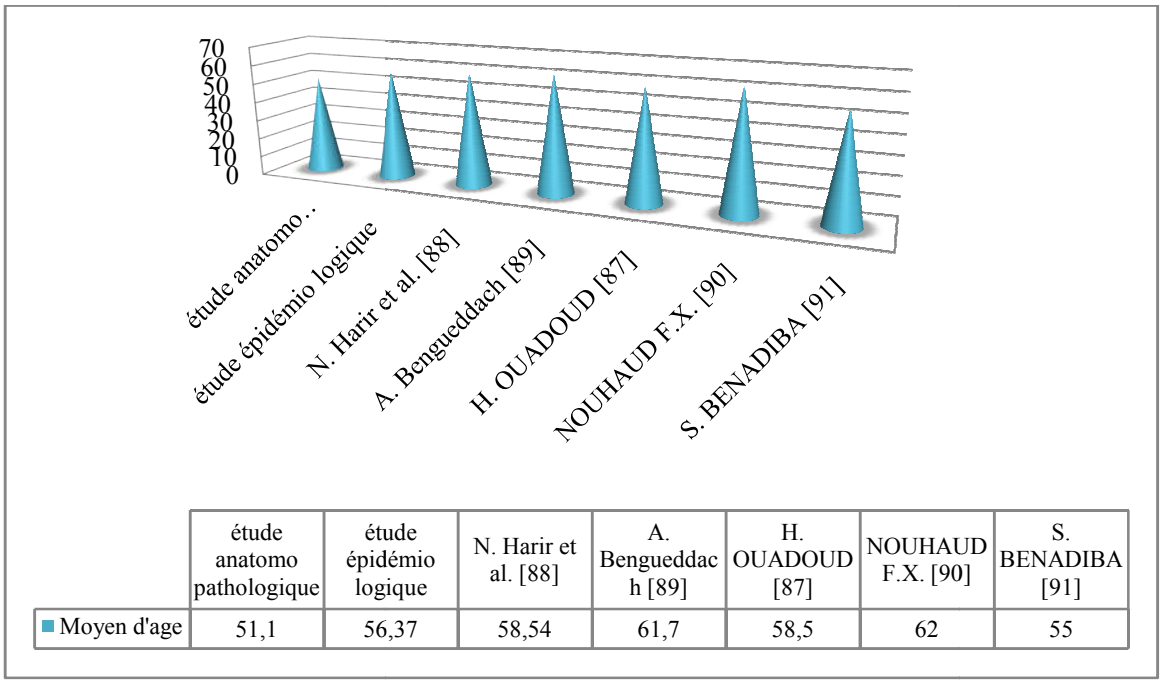


	2014	2015	2016	Total
Cancer de la vessie	54	54	41	149
Cancer de la prostate	16	23	13	52
Cancer du rein	1	18	9	28

Figure 07 : Répartition des cancers urologiques selon le registre de cancer de la wilaya de Médéa

Au cours de notre période d'étude au service d'anatomopathologie, nous avons trouvé 20 cas de cancers rénaux avec une moyenne d'âge de 51 ans et demi. La plus jeune patiente avait 23 ans et le plus âgé avait 73 ans. Si on fait une comparaison avec ce qu'on a trouvé au service d'épidémiologie, on a noté 28 cas de cancers rénaux inclus 4 cas pour enfant (ce sont des patients de moins de 15 ans ayant touchés par cette maladie). La moyenne d'âge des patients adultes a été de 56.37 ans avec des extrêmes d'âge de 23 et 87 ans.

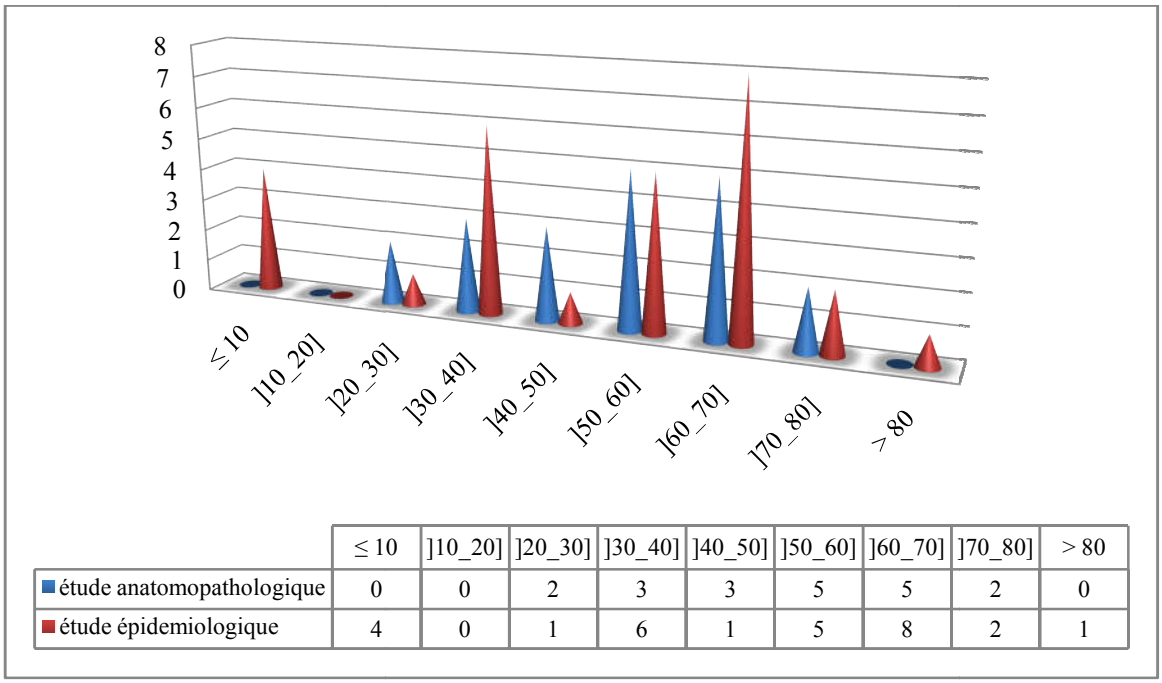
Pour donner plus des détailles sur ce résultats nous avons montré les moyennes d'âge des études similaires : **N. Harir et al. [88], A. Bengueddach [89], H. OUADOUD [87], NOUHAUD F.X. [90], et S. BENADIBA [91]** (**Figure 08**).



	étude anatomo pathologique	étude épidémio logique	N. Harir et al. [88]	A. Bengueddach [89]	H. OUADOUD [87]	NOUHAUD F.X. [90]	S. BENADIBA [91]
Moyen d'age	51,1	56,37	58,54	61,7	58,5	62	55

Figure 08 : la moyenne d'âge des patients.

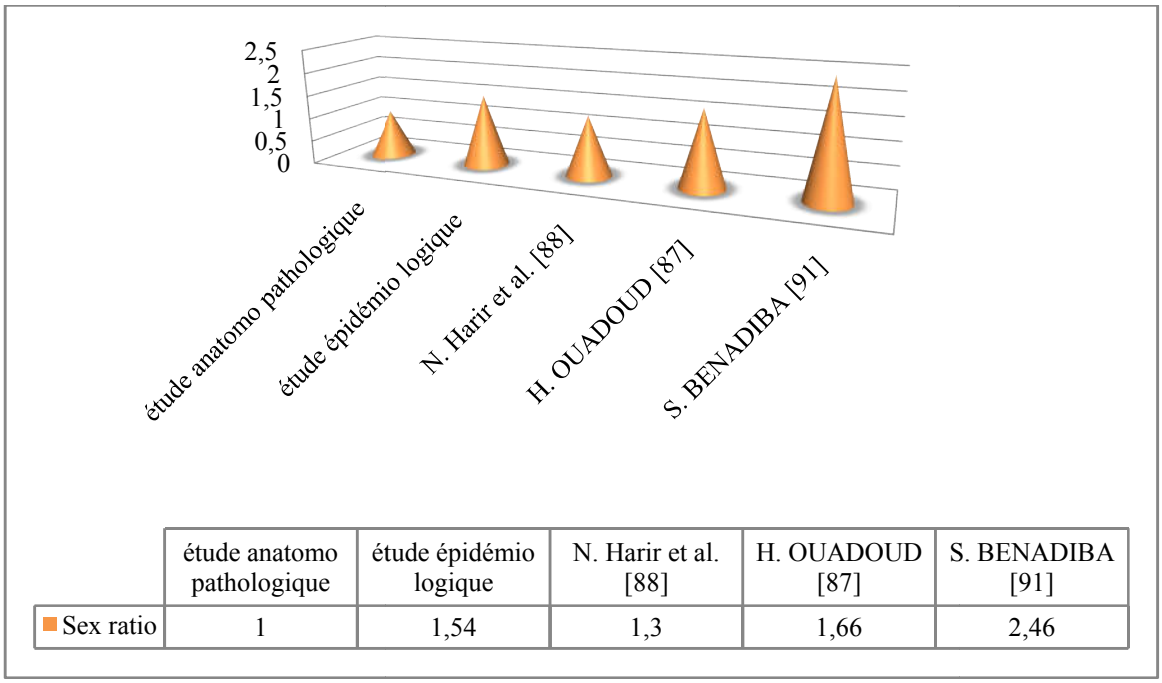
Nous avons noté une nette progression de l'incidence du cancer rénal par rapport à l'âge. Cette progression était plus remarquable à partir de l'âge de 50 ans et atteignait son pic de fréquence chez les patients âgés entre 50 et 70 ans soit à (50 %), suivi par la tranche d'âge (30 - 50 ans) soit à (30 %). Les patients âgés de moins de 30 ans étaient de faible proportion soit à (10 %) suivi par les patients âgés de (70 - 80 ans) soit à (10 %) aussi. En comparant avec ce qu'on a trouvé au service d'épidémiologie la tranche d'âge la plus touchée a été celle qui ce trouve entre 50 et 70 ans (54.16%), au deuxième place c'est celle qui ce trouve entre 30 et 50 ans (29.16%), au troisième place c'est celle qui ce trouve entre 70 et 80 ans (8.33%). Les patients âgés de moins de 30 ans étaient de faible proportion suivi par les patients âgés plus de 80 ans soit à (4.16 %) pour chacun (**Figure 09**).



	≤ 10	]10_20]	]20_30]	]30_40]	]40_50]	]50_60]	]60_70]	]70_80]	> 80
étude anatomopathologique	0	0	2	3	3	5	5	2	0
étude épidemiologique	4	0	1	6	1	5	8	2	1

Figure 09 : Répartition des cas selon la tranche d'âge

Nous avons constaté une équivalence entre les deux sexes ; soit à (50 %) pour chacun, avec un sex-ratio de 1/1. Le registre de cancer nous donne un sex-ratio de 1.54. nous avons montré les résultats des études similaires : **N. Harir et al. [88], H. OUADOUD [87], et S. BENADIBA [91]** (**Figure 10**).

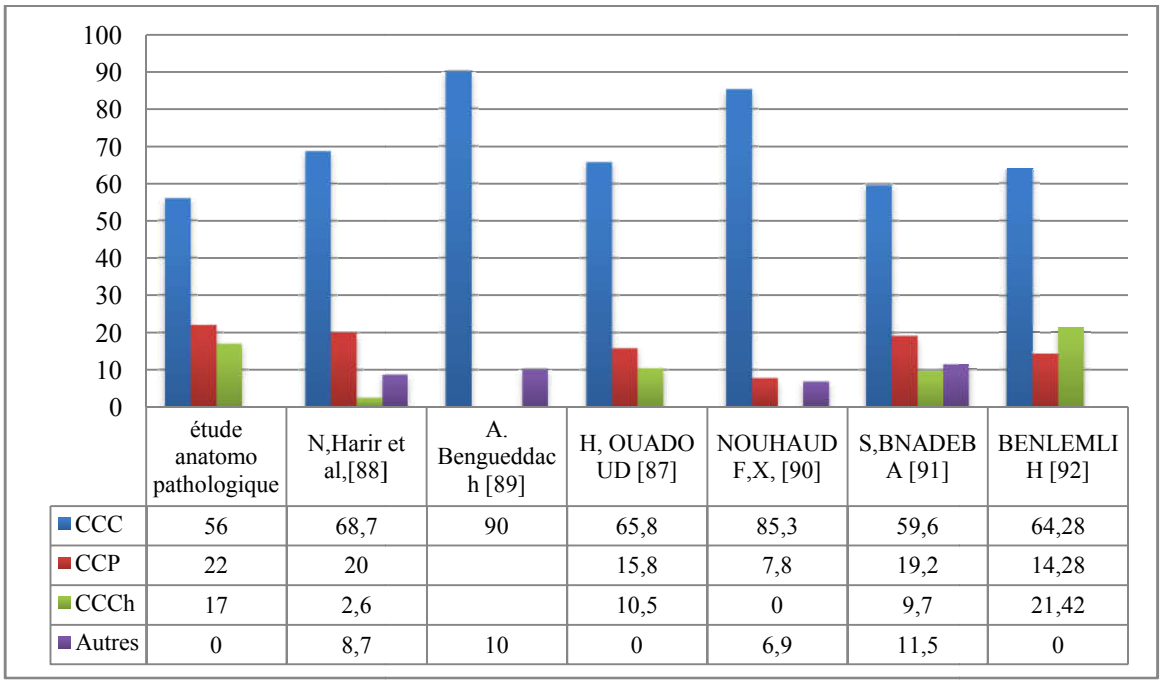


	étude anatomo pathologique	étude épidémio logique	N. Harir et al. [88]	H. OUADOUD [87]	S. BENADIBA [91]
Sex ratio	1	1,54	1,3	1,66	2,46

Figure 10 : le sex-ratio des patients des différentes études.

Résultats histologique :

Les types histologiques les plus fréquemment notés dans notre étude anatomopathologique étaient le carcinome à cellules claires a 56 %, suivie par le carcinome à cellules papillaires à 22 %, en fin le carcinome à cellules chromophobes était de 17%. Nous avons montré les résultats des études similaires : **N. Harir et al. [88], A. Bengueddach [89], H. OUADOUD [87], NOUHAUD F.X. [90], S. BENADIBA [91] et BENLEMLIH [92]** (**Figure 11**).



	étude anatomo pathologique	N,Harir et al,[88]	A. Bengueddach [89]	H, OUADOUD [87]	NOUHAUD F,X, [90]	S,BNADEBA [91]	BENLEMLIH [92]
CCC	56	68,7	90	65,8	85,3	59,6	64,28
CCP	22	20		15,8	7,8	19,2	14,28
CCCh	17	2,6		10,5	0	9,7	21,42
Autres	0	8,7	10	0	6,9	11,5	0

Figure 11 : présentation des différents types tumoraux rencontrés par notre étude anatomopathologique et aussi par des études similaires.

Durant notre étude au service d'anatomie pathologique, nous avons récupéré tous les blocs de paraffine existants dans l'archive concernant un cancer du rein, nous avons les recoupés à nouveaux, recolorés et montés, pour bien définir les types histologiques les plus dominants par un examen microscopique et fournir une description détaillée des lésions.

Nous avons décrire les critères histologiques de chaque type rencontré par un commentaire pour la photo correspondante. Chaque type est définie par deux photos de différents grossissement x400 et x1000 (**Photos : 12, …,17**).

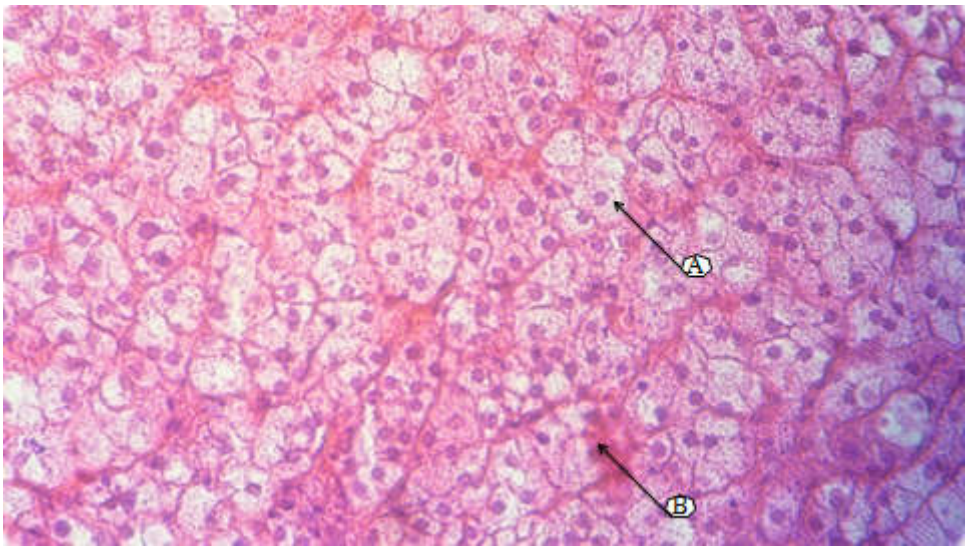


Photo 12 : prise par Microscope optique. Grossissement = 40*10. Coloration : Hématoxyline Éosine. Carcinome à cellules claires : (A) : cytoplasme transparent entouré de membranes cellulaires distinctes, (B) : cytoplasme éosinophile = tumeurs de haut grade + zones de nécrose ou d'hémorragie **MAMI M. 2017**.

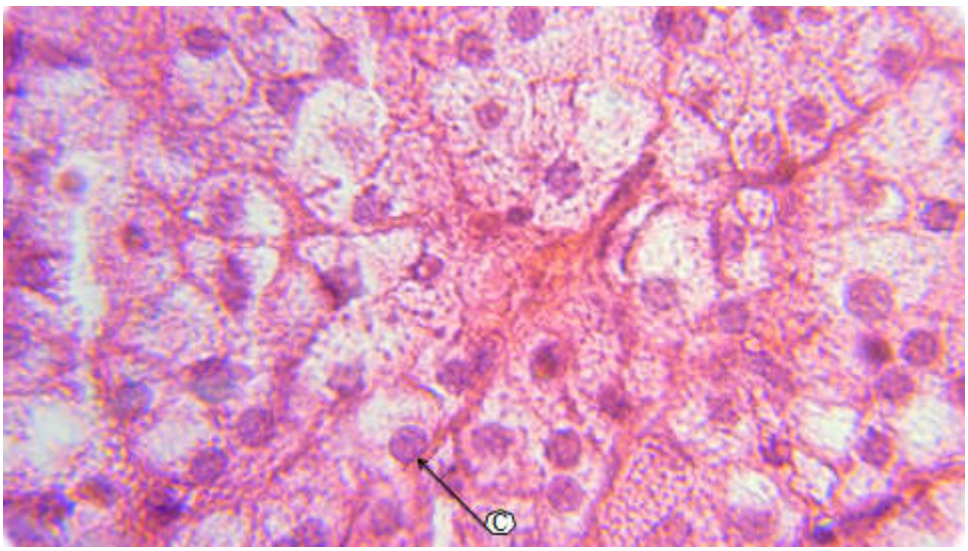


Photo 13 : prise par Microscope optique. Grossissement = 100*10. Coloration : Hématoxyline Éosine. Carcinome à cellules claires : (C) : les noyaux se prêtent à la chromatine uniformément répartie **MAMI M. 2017**.

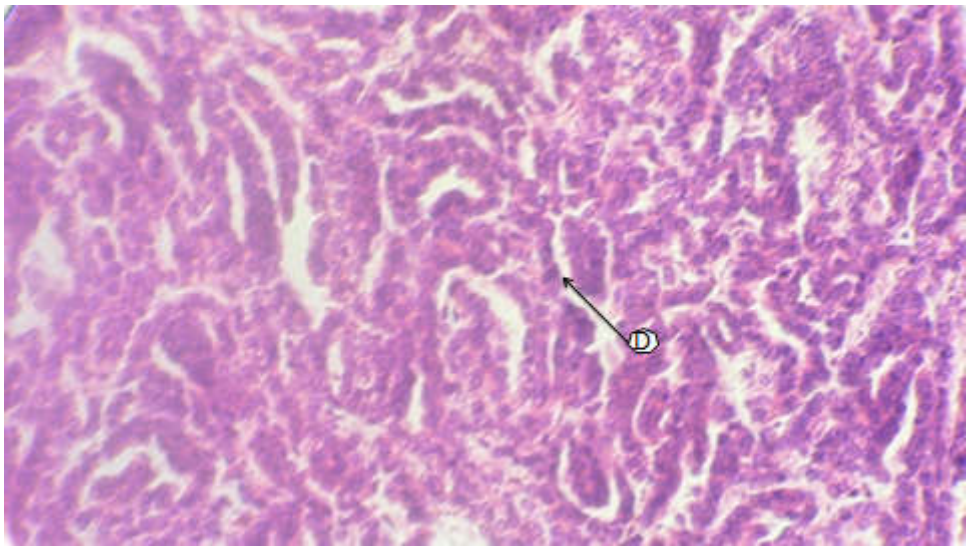


Photo 14 : prise par Microscope optique. Grossissement = 40*10. Coloration: Hématoxyline Éosine. Carcinome papillaire : (D) : Les carcinomes de type 1 ont des papilles recouvertes de cellules avec des noyaux disposés en une seule couche sur les noyaux papillaires, souvent avec un peu de cytoplasme pâle. Les carcinomes de type 2 se caractérisent par la présence de nucléation pseudostratifiée **MAMI M. 2017**.

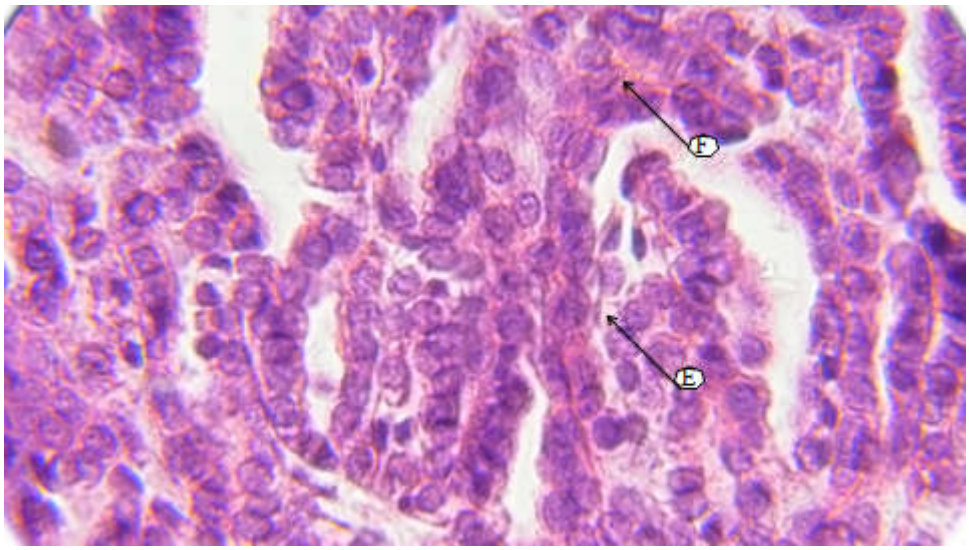


Photo 15 : prise par Microscope optique. Grossissement = 100*10. Coloration : Hématoxyline Éosine. Carcinome papillaire : (E) et (F) : La nécrose et l'hémorragie sont fréquentes, et des granules d'hémosidérine peuvent être présents dans le cytoplasme des cellules tumorales, en particulier dans les tumeurs de type 1 **MAMI M. 2017**.

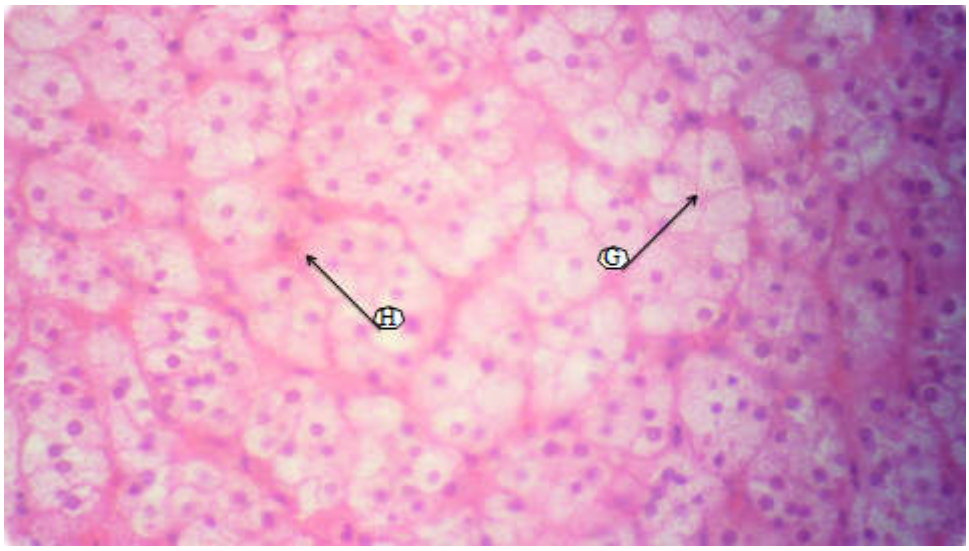


Photo 16 : prise par Microscope optique. Grossissement = 40*10. Coloration: Hématoxyline Éosine. Carcinome à cellules chromophobes : (G) : Plus grandes cellules pâles avec le cytoplasme réticulaire et les membranes cellulaires proéminentes (cellules végétales). (H) : La variante éosinophile du ChRCC montre la prédominance de cellules plus petites avec granularité oxyphile fine. Les noyaux ordinaires ronds ne sont pas rares, en particulier dans les cellules éosinophiles. Les cellules éosinophiles habituellement disposées au centre et les cellules pâles à la périphérie **MAMI M. 2017**.

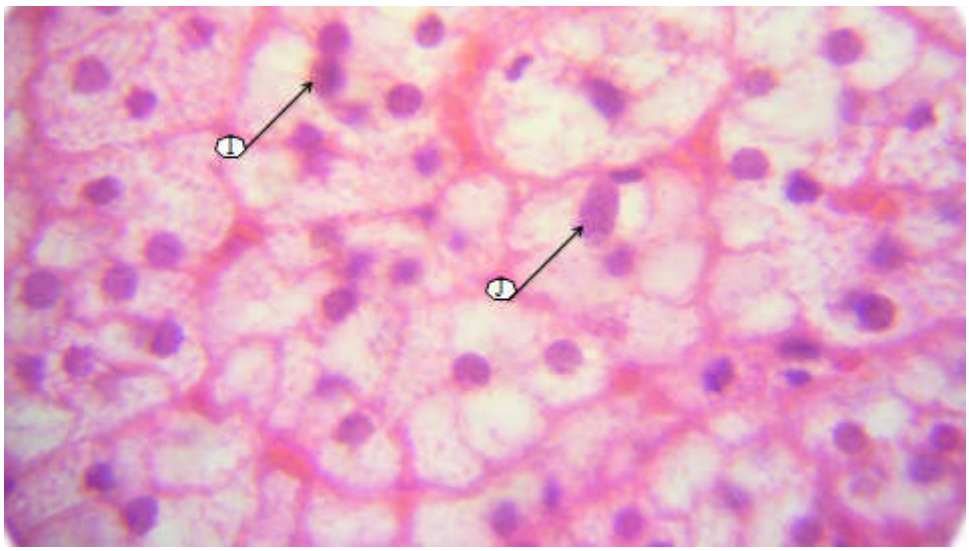
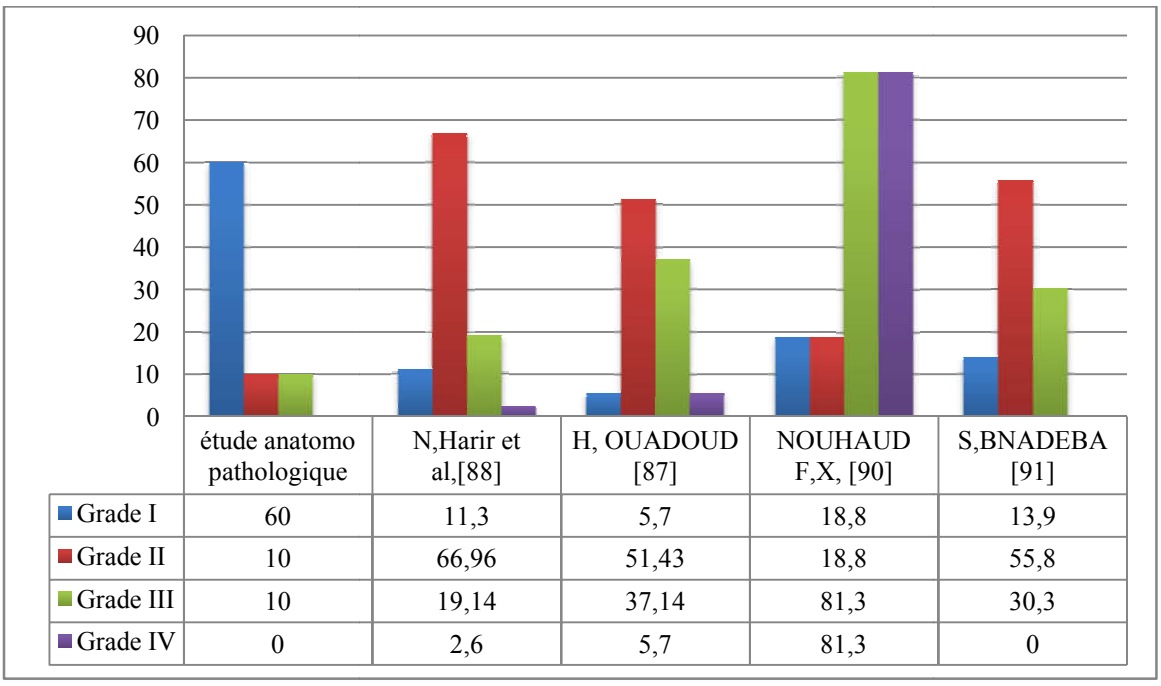


Photo 17 : prise par Microscope optique. Grossissement = 100*10. Coloration : Hématoxyline Éosine. (I) et (J) : Les noyaux ont souvent une apparence distincte irrégulière (appelée raisinoïde), avec une chromatine grossière **MAMI M. 2017**.

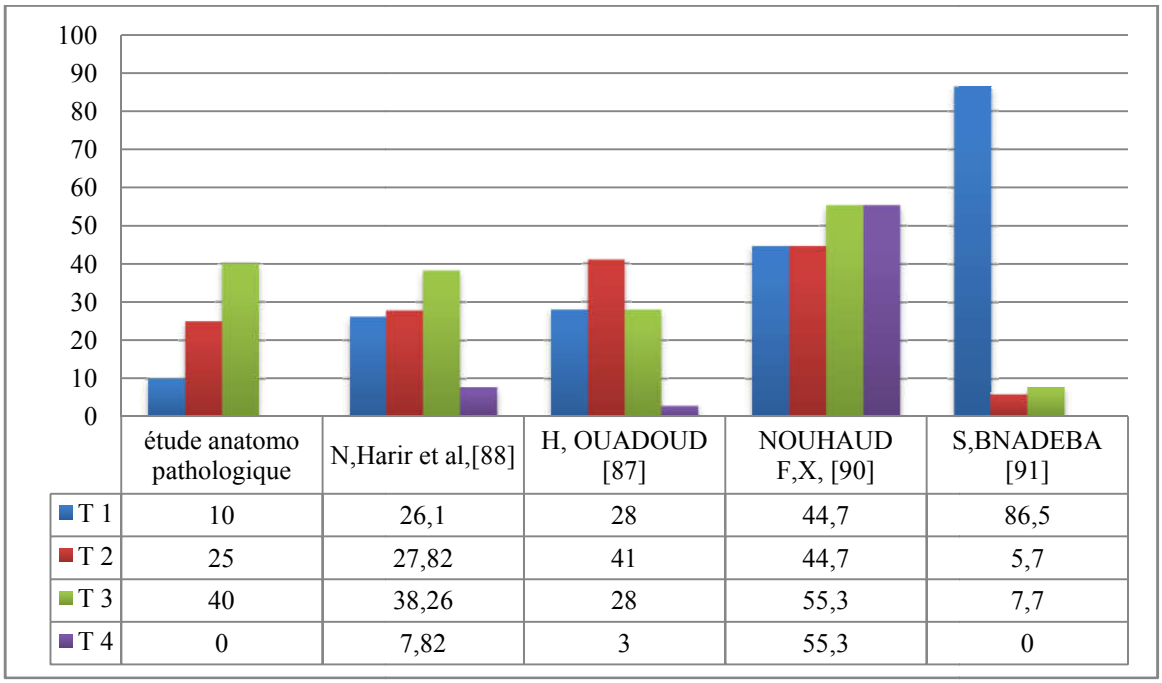
Dans notre étude anatomopathologique nous avons constaté que 12 cas de tumeurs soit 60 % étaient de bas grade (3 de Grade I et 9 de Grade II) cependant deux tumeurs (10 %) étaient de Grade III, et deux autres (10 %) de Grade IV. Les résultats des études similaires : **N. Harir et al. [88], H. OUADOUD [87], NOUHAUD F.X. [90], et S. BENADIBA [91]** sont affichés avec les notre (**Figure 12**).



	étude anatomo pathologique	N,Harir et al,[88]	H, OUADOUD [87]	NOUHAUD F,X, [90]	S,BNADEBA [91]
Grade I	60	11,3	5,7	18,8	13,9
Grade II	10	66,96	51,43	18,8	55,8
Grade III	10	19,14	37,14	81,3	30,3
Grade IV	0	2,6	5,7	81,3	0

Figure 12 : présentation des différents grades nucléaires rencontrés par notre étude anatomopathologique et aussi par des études similaires.

Dans notre étude anatomopathologique nous avons constaté que les stades tumoraux T2 (25 %) et T3 (40 %) étaient les plus fréquents. Les résultats des études similaires : **N. Harir et al. [88], H. OUADOUD [87], NOUHAUD F.X. [90], et S. BENADIBA [91]** sont affichés avec les notre (**Figure 13**).

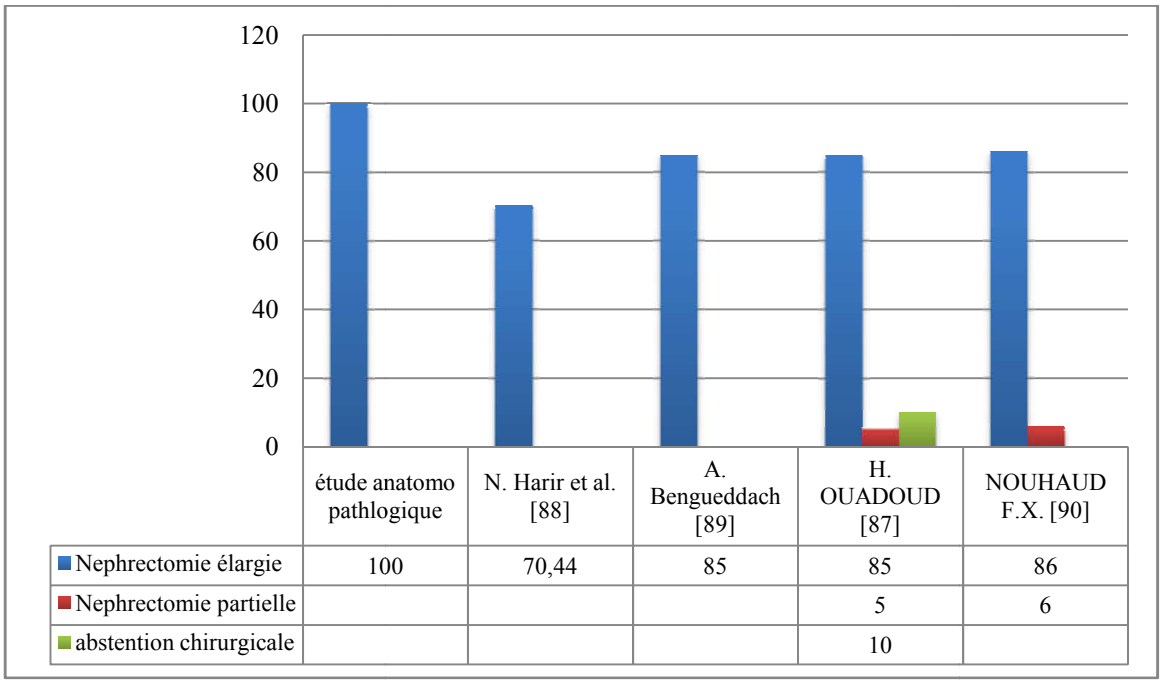


	étude anatomo pathologique	N,Harir et al,[88]	H, OUADOUD [87]	NOUHAUD F,X, [90]	S,BNADEBA [91]
T 1	10	26,1	28	44,7	86,5
T 2	25	27,82	41	44,7	5,7
T 3	40	38,26	28	55,3	7,7
T 4	0	7,82	3	55,3	0

Figure 13 : présentation des différents stades nucléaires rencontrés par notre étude anatomopathologique et aussi par des études similaires.

La chirurgie est le traitement standard des formes localisées et une option préférentielle des formes métastatiques en association avec les thérapies ciblées.

La conduite thérapeutique dans notre étude anatomopathologique était principalement basée sur la néphrectomie totale (100%). Les résultats des études similaires : **N. Harir et al. [88], A. Bengueddach [89], H. OUADOUD [87], et NOUHAUD F.X. [90]** sont affichés avec le notre (**Figure 14**).



	étude anatomo pathlogique	N. Harir et al. [88]	A. Bengueddach [89]	H. OUADOUD [87]	NOUHAUD F.X. [90]
Nephrectomie élargie	100	70,44	85	85	86
Nephrectomie partielle				5	6
abstention chirurgicale				10	

Figure 14 : présentation des différentes conduites à tenir établis par notre étude anatomopathologique et aussi par des études similaires.

Discussion :

Suite à l'observation des différents cas de cancer urologique, le cancer rénal dans la wilaya de Médéa occupe la troisième place après celui de la vessie et de la prostate ; ce qui rejoint les précédentes informations épidémiologiques de la littérature.

Les résultats de notre étude épidémiologique ne sont pas très loin de ceux de la littérature en terme de moyenne d'âge, de la tranche d'âge la plus touchée et du sex-ratio des patients. En effet, dans notre étude épidémiologique l'âge moyen de découverte était prés de la soixantaine (56,37 ans).

Chez plus de 50% de nos patients ; le cancer du rein survenait le plus souvent au cours de la cinquième et la sixième décennie. Cette tranche d'âge qui représente plus de 50% de la population touchée est aussi la tranche qui a enregistré un grand nombre d'incidence.

Le sex-ratio estimée à 1.54 ; Cette prédominance masculine est en rapport direct avec la consommation tabagique insignifiante voire inexistante dans notre population féminine.

Plusieurs facteurs de risque sont associés à cette pathologie, notamment le tabagisme, l'obésité et hypertension **[93]**.

Une étude rétrospective en 2016 de 115 tumeurs malignes du rein colligées durant une période de huit ans au sein des services d'oncologie et d'anatomopathologie du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Sidi Bel Abbes et de l'Hôpital Militaire Régional Universitaire d'Oran (HMRUO) entre Janvier 2006 et Décembre 2013 a objectivé presque les mêmes résultats, avec un âge moyen de découverte de 58.54 ans, des extrêmes de 20 et 88 ans, et avec un sex-ratio estimée à 1.30 [**88**].

Une autre étude menée à l'ouest algérien en 2016, sur 20 cas de cancer rénal colligés durant une période de quatre ans au sein des services d'Oncologie Médicale d'Etablissement Hospitalier Universitaire d'Oran, de Mostaganem, de Témouchent, et de Saida, entre l'année 2012 et 2016.

Ses résultats étaient proches des nôtres, avec un âge moyen de découverte de 61.7 ans avec des extrêmes de 16 et 91 ans [**89**].

Une autre étude menée au Maroc en 2015 sur 40 cas de cancer rénal colligés durant une période de sept ans au sein des services d'Urologie au Centre Hospitalier Universitaire Hassan II de Fès. Entre l'année 2007 et 2013.
Ses résultats étaient proches des nôtres, avec un âge moyen de découverte de 58 ans et demi, et avec un sex-ratio estimée à 1.66 [**87**].

Une autre étude menée a France en 2014 sur 102 cas de cancer rénal colligés durant une période de sept ans. Entre janvier 2006 et juin 2012.
Ses résultats étaient proches des nôtres, avec un âge moyen de découverte de 62 ans [**90**].

Une dernière étude menée a France en 2014 sur 52 cas de cancer rénal colligées durant une période de trois ans au sein de service d'urologie du Kremlin Bicêtre. Entre juin 2010 et juin 2013.
Ses résultats étaient très proches des nôtres, avec un âge moyen de découverte de 55 ans, et un sex-ratio estimée à 2.46 [**91**].

Dans notre étude anatomopathologique, le carcinome rénal à cellules claires (CCC) ou encore le carcinome conventionnel était le type histologique le plus fréquent avec un pourcentage de 56 %, le deuxième en termes de fréquence était le carcinome papillaire (CCP) présent dans 22 % des cas. Le troisième était le carcinome rénal à cellules chromophobes (CCCh) avec un pourcentage de 17 %.
En comparent avec les autres études : **N. Harir et al. [88], A. Bengueddach et al [89], H. OUADOUD [87], NOUHAUD F.X. [90] et S. BENADIBA [91]** le carcinome rénal à cellules claires (CCC) était toujours la tumeur majoritairement représentée, et le carcinome papillaire en deuxième rang (sauf pour l'étude de **BENLEMLIH [92]** où il a été en troisième position après le carcinome chromophobe), avec des fréquences différentes comme le montre le tableau de la figure 11.

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

Dans notre étude anatomopathologique, le grade nucléaire de Furhman était dans la majorité des cas grade I (il représente 60 % des cas), le grade II et III (représentent 10 % des cas pour chacun des deux).
Pour les autres études **N. Harir et al. [88], H. OUADOUD [87], et S. BENADIBA [91]** le grade nucléaire de Furhman était dans la majorité des cas de grade II et grade III respectivement ce qui rejoint les proportions de la littérature.

Pour la classification TNM, le stade pT2 et pT3 sont les plus représentés, l'envahissement métastatique a été noté dans 65 % des cas. Ces chiffres retrouvés rejoignent ceux des études de **N. Harir et al. [88] et H. OUADOUD [87]** et témoignent du stade avancé du néoplasme au moment du diagnostic.

A noter que, même si la classification TNM et les critères histologiques comme le grade nucléaire restent les bases des systèmes pronostiques dans le cancer du rein localisé, il n'est pas de même pour le cancer du rein métastatique ou le pronostic est fonction du degré de progression métastatique qui fait appel à des variables biologiques et moléculaires qui peuvent constituer un paramètre pronostic prédictif de la réponse 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 [**94**].

La néphrectomie élargie effectuée chez 100 % des patients opérés, elle est le traitement de référence du cancer du rein. Elle est indiquée aussi bien dans le cadre d'un traitement radicale que dans celui d'une réduction du volume tumorale dans les stades métastatiques. Ce qui rejoint l'étude de **N. Harir et al. [88], A. Bengueddach et al [89], H. OUADOUD [87], et NOUHAUD F.X. [90]** où la néphrectomie élargie a été pratiquée chez 70.44 %, 85 %, 85 %, et 86 % respectivement des patients opérés.

La néphrectomie partielle ou encore la chirurgie conservatrice du rein est le traitement logique des tumeurs unifocales, périphériques, et d'une taille inferieure à 4 Cm. Plusieurs auteurs ont rapporté d'excellents résultats, avec des taux de survie allant de 78 à 100% à 5 ans. Il est établi qu'à condition d'une sélection rigoureuse, les taux de survie sans récidive à 5 ans sont identiques à ceux de la néphrectomie élargie.

L'abstention chirurgicale a été justifiée par le stade évolué localement ou métastatique et ou le mauvais état général avec syndrome paranéoplasique.

La prise en charge des cancers métastatiques doit être multimodale avec un rôle clé à la néphrectomie cytoréductrice. En effet plusieurs études ont confirmé l'intérêt de cette néphrectomie cytoréductrice chez les patients présentant un cancer du rein métastatique traités par immunothérapie [**95,96**]. Elle peut induire une régression spontanée des métastases chez un petit nombre de patients [**97**]. Parmi les cancers métastatiques, les meilleurs candidats à cette néphrectomie cytoréductrice sont ceux ayant une bonne performance de statuts, 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. Par ailleurs, cette néphrectomie cytoréductrice doit être suivie chez les patients de bon pronostic d'un traitement systémique [**95,97**].

Du fait de leur profil clinique les patients peuvent bien intégrer les études multicentriques en cours sur l'utilisation de ces thérapies ciblées (en adjuvant, en neoadjuvant …). 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 à éradiquer des micrométastases à la suite d'une néphrectomie élargie.

Conclusion :

Le cancer du rein en fait un problème de santé publique important en dépit de son incidence relativement faible comparé aux autres cancers. C'est le troisième cancer urologique après celui de la prostate et de la vessie.

Malgré les limites et la qualité des données associés au caractère rétrospectif de l'enquête dans la wilaya de Médéa, notre étude a permis de souligner que le cancer rénal était une pathologie surtout de sujets âgés (au cours de la cinquième et la sixième décennie), avec une prédominance masculine.

Comme dans la majorité des pathologies oncologiques, plus le diagnostic est précoce, la survie est meilleure.

Le traitement était essentiellement chirurgical (néphrectomie totale), le traitement médical s'est fait après l'examen histologique surtout pour les formes métastatiques.

Le carcinome rénal à cellules claires était le type histologique le plus dominant suivi par le carcinome papillaire et le carcinome rénal à cellules chromophobes. Les grades (I et II) et les stades (T2, T3) sont les plus répandus.

Références bibliographiques

1_Brookman-May S, Langenhuijsen JF, Volpe A, Minervini A, JoniauS, Salagierski M, et al. Management of localized and locally advanced renal tumors A contemporary review of current treatment options. Minerva Med 2013;104:237.

2_ALMA DEMIROVIC, DAVOR TOMAS, KARLA TOMIC, BORISLAV SPAJIC, AMIR IBUKIC, HRVOJE CUPIC 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 ; 48: 3440

3_A. Qarro, A. Ammani, K.Bazine, M.Asseban, M.Najoui, S.Jamaleddine, A.Beddouch, M. Lezrek, M. Alami. Chirurgie conservatrice dans le cancer du rein. Département d'urologie, hopital militaire Moulay Ismail, Meknès, Maroc**.** African Journal Of Urology (2013) 19, 205-210

4_M.Peycelon, R.Renard-Penna, M. Rouprêt. Tumeurs du rein, 2011 Elsevier Masson SAS, 5-0620 (EMC)

5_Globocan : Estimated Cancer Incidence Mortality andPrevalence Worldwide in 2012 http://globocan.iarc.fr/Pages/fact sheets population.aspx.

6_Navai N, Wood CG. Environmental and modifiable risk factors in renalcell carcinoma. Urologic Oncology: Seminars and Original Investiga-tions 2012;30:220–4.

7_Theis RP, Dolwick Grieb SM, Burr D, Siddiqui T, Asal NR. Smoking, environmental tobacco smoke and risk of renal cell cancer: apopulation-based case-control study. BMC Cancer 2008;8:387.

8_Khalid LMEZGUIDI. Référentiels sur le cancer du Rein. UNIVERSITE MOHAMMED V - SOUISSI FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE -RABAT- ANNEE : 2013

9_http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMHT0022156/.

10_Bouchet A, Cuilleret J, Beaune P, Foray D. Anatomie topographique, descriptive et fonctionnelle. 4, 4,. Paris: Simep; 1991.

11_Noël L-H. Atlas de pathologie rénale. Paris : médecine-sciences Flammarion; 2008.

12_Société américaine du cancer 2017

13_Société canadienne du cancer 2017

14_Bureau national des statistiques UK, Juin 2016. Des données similaires peuvent être trouvés

ici: http://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/healthandsocialcare/conditionsanddiseases/bulletins/cancerregistrationstatisticsengland/previousReleases(lien externe est) .

15_Registre du Cancer Irlande du Nord sur demande, mai 2016. Des données similaires peuvent être trouvés ici: http://www.qub.ac.uk/research-centres/nicr/ (lien externe est) .

16_Bureau national des statistiques sur demande, Novembre 2015. Des données similaires peuvent être trouvés ici:https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/birthsdeathsandmarriages/deaths/bulletins/deathsregistrationsummarytables/previousReleases(lien externe est) .

17_l'Agence de la statistique et de la recherche Irlande du Nord sur demande, Novembre 2015. Des données similaires peuvent être trouvés ici: http://www.nisra.gov.uk/demography/default.asp2.htm (lien externe est) .

18_Institut national du cancer 2017 (France).

19_InfoCancer 2017

20_Valentin ARNOUX. Création et exploitation d'une base de données sur les tumeurs du rein. 2012. UNIVERSITE JOSEPH FOURIER FACULTE DE MEDECINE DE GRENOBLE.

21_Blaha Larbaoui Premières journées internationales d'onco-urologie à Oran ; Cancer du rein: actualités et perspectives ANNEE : 2016.

22_Bouzid k. Premières journées internationales d'onco-urologie à Oran ; Cancer du rein: actualités et perspectives ANNEE : 2016.

23_Lopez-Beltran, A., M. Scarpelli, R. Montironi and Z. Kirkali (2006). "2004 WHO classification of the renal tumors of the adults." Eur Urol **49**(5): 798-805.

24_Patard J-J RECOMMANDATIONS EN ONCO-URO LOGIE 2010 : CANCER DU REIN. Progrès En Urol. 2010;20:S319-339.

25_Onishi T, Oishi Y, Goto H, Tomita M, Abe K, Sugaya S. Cyst-associated renal cell carcinoma: clinicopathologic characteristics and evaluation of prognosis in 27 cases. Int J Urol Off J Jpn Urol Assoc. juin 2001;8(6):268-274.

26_Campbell-Walsh urology / editor-in-chief, Alan J. Wein ; [editors, Louis R. Kavoussi ... et al.]. 10th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2012.

27_ Sarcomatoid Renal Cell Carcinoma: An Examination of Underlyi... : **The American Journal of Surgical Pathology** [Internet]. [cité 5 août 2013]. Disponible sur: http://journals.lww.com/ajsp/Fulltext/2004/04000/Sarcomatoid_Renal_Cell_Carcinoma__An_Examination.2.aspx

28_http://www,pearsoned,co,uk

29_ Dome JS, Fernandez CV, Mullen EA, Kalapurakal JA, Geller JI, Huff V, et al. Children's Oncology Group's 2013 blueprint for research: Renal tumors. Pediatr Blood Cancer. 2013;60(6):994-1000.

30_Patard, J. J., H. Baumert, J. M. Correas, B. Escudier, H. Lang, J. A. Long, Y. Neuzillet, P. Paparel, L. Poissonnier, N. Rioux-Leclercq, M. Soulie and U. Oncology Committee of the French Association of (2010). "[Recommendations Onco-Urology 2010: Kidney cancer]." Prog Urol 20 Suppl 4: S319-339.

31_Delahunt B. Advances and controversies in grading and staging of renal cell carcinoma. Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc. 2009 Jun;22 Suppl 2:S24–36.

32_Kim T, Zargar-Shoshtari K, Dhillon J, Lin H-Y, Yue B, Fishman M, et al. Using Percentage of Sarcomatoid Differentiation as a Prognostic Factor in Renal Cell Carcinoma. Clin Genitourin Cancer. 2014 Dec 9;

33_Klatte T, Anterasian C, Said JW, de Martino M, Kabbinavar FF, Belldegrun AS, et al. Fuhrman grade provides higher prognostic accuracy than nucleolar grade for papillary renal cell carcinoma. J Urol. 2010 Jun;183(6):2143–7.

34_Delahunt B, Cheville JC, Martignoni G, Humphrey PA, Magi-Galluzzi C, McKenney J, et al. The International Society of Urological Pathology (ISUP) grading system for renal cell carcinoma and other prognostic parameters. Am J Surg Pathol. 2013 Oct;37(10):1490–504.

35_Rioux-Leclercq N, Ferran A, Mahul A, Argani P, Billis A, Bonsib S, et al. [Renal tumors: The International Society of Urologic Pathology (ISUP) 2012 consensus conference recommendations]. Ann Pathol. 2014 Dec;34(6):448–61.

36_ Linehan WM, Srinivasan R, Schmidt LS. The genetic basis of kidney cancer: a metabolic disease. Nat Rev Urol. 2010 May;7(5):277–85.

37_ Sudarshan S, Karam JA, Brugarolas J, Thompson RH, Uzzo R, Rini B, et al. Metabolism of Kidney Cancer: From the Lab to Clinical Practice. Eur Urol. 2013;63(2):333–40.

38_ Junker K, Ficarra V, Kwon ED, Leibovich BC, Thompson RH, Oosterwijk E. Potential Role of Genetic Markers in the Management of Kidney Cancer. Eur Urol. 2013;63(2):244–51.

39_ Sato Y, Yoshizato T, Shiraishi Y, Maekawa S, Okuno Y, Kamura T, et al. Integrated molecular analysis of clear-cell renal cell carcinoma. Nat Genet. 2013 Aug;45(8):860–7.

40_ Edeline J, Vigneau C, Patard J-J, Rioux-Leclercq N. [Signalling pathways in renal-cell carcinoma: from the molecular biology to the future therapy]. Bull Cancer (Paris). 2010;97:5–15.

41_ Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Rixe O, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. N Engl J Med. 2007 Jan 11;356(2):115–24.

42_ Hudes G, Carducci M, Tomczak P, Dutcher J, Figlin R, Kapoor A, et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. N Engl J Med. 2007 May 31;356(22):2271–81.

43_ Tlsty, T. D. and L. M. Coussens (2006). "Tumor stroma and regulation of cancer development." Annu Rev Pathol **1**: 119-150.

44_ Surquin, M., S. Buonocore, A. Le Moine, V. Flamand, M. Goldman and D. Abramowicz (2005). "[The role of neutrophils during allograft rejection]." Nephrol Ther **1**(3): 161-166.

45_ Bellocq, A., M. Antoine, A. Flahault, C. Philippe, B. Crestani, J. F. Bernaudin, C. Mayaud, B. Milleron, L. Baud and J. Cadranel (1998). "Neutrophil alveolitis in bronchioloalveolar carcinoma: induction by tumor-derived interleukin-8 and relation to clinical outcome." Am J Pathol **152**(1): 83-92.

46_ Hu, K., L. Lou, J. Ye and S. Zhang (2015). "Prognostic role of the neutrophil-lymphocyte ratio in renal cell carcinoma: a meta-analysis." BMJ Open **5**(4): e006404.

47_ Caruso, R. A., R. Bellocco, M. Pagano, G. Bertoli, L. Rigoli and C. Inferrera (2002). "Prognostic value of intratumoral neutrophils in advanced gastric carcinoma in a high-risk area in northern Italy." Mod Pathol **15**(8): 831-837.

48_ Kowanetz, M., X. Wu, J. Lee, M. Tan, T. Hagenbeek, X. Qu, L. Yu, J. Ross, N. Korsisaari, T. Cao, H. Bou-Reslan, D. Kallop, R. Weimer, M. J. Ludlam, J. S. Kaminker, Z. Modrusan, N. van Bruggen, F. V. Peale, R. Carano, Y. G. Meng and N. Ferrara (2010). "Granulocyte-colony stimulating factor promotes lung metastasis through mobilization of Ly6G+Ly6C+ granulocytes." Proc Natl Acad Sci U S A **107**(50): 21248-21255.

49_ Granot, Z., E. Henke, E. A. Comen, T. A. King, L. Norton and R. Benezra (2011). "Tumor entrained neutrophils inhibit seeding in the premetastatic lung." Cancer Cell **20**(3): 300-314.

50_ Coca, S., J. Perez-Piqueras, D. Martinez, A. Colmenarejo, M. A. Saez, C. Vallejo, J. A. Martos and M. Moreno (1997). "The prognostic significance of intratumoral natural killer cells in patients with colorectal carcinoma." Cancer **79**(12): 2320-2328.

51_ Ishigami, S., S. Natsugoe, K. Tokuda, A. Nakajo, X. Che, H. Iwashige, K. Aridome, S. Hokita and T. Aikou (2000). "Prognostic value of intratumoral natural killer cells in gastric carcinoma." Cancer **88**(3): 577-583.

52_ Hanna, N. and R. C. Burton (1981). "Definitive evidence that natural killer (NK) cells inhibit experimental tumor metastases in vivo." J Immunol **127**(5): 1754-1758.

53_ Whiteside, T. L., N. L. Vujanovic and R. B. Herberman (1998). "Natural killer cells and tumor therapy." Curr Top Microbiol Immunol **230**: 221-244.

54_ Salup, R. R., R. B. Herberman and R. H. Wiltrout (1985). "Role of natural killer activity in development of spontaneous metastases in murine renal cancer." J Urol **134**(6): 1236-1241.

55_ Lin, E. Y. and J. W. Pollard (2004). "Role of infiltrated leucocytes in tumour growth and spread." Br J Cancer **90**(11): 2053-2058.

56_ Bingle, L., N. J. Brown and C. E. Lewis (2002). "The role of tumour-associated macrophages in tumour progression: implications for new anticancer therapies." J Pathol **196**(3): 254-265.

57_ Kacinski, B. M. (1997). "CSF-1 and its receptor in breast carcinomas and neoplasms of the female reproductive tract." Mol Reprod Dev **46**(1): 71-74.

58_ Richardsen, E., R. D. Uglehus, J. Due, C. Busch and L. T. Busund (2008). "The prognostic impact of M-CSF, CSF-1 receptor, CD68 and CD3 in prostatic carcinoma." Histopathology **53**(1): 30-38.

59_ Curry, J. M., T. D. Eubank, R. D. Roberts, Y. Wang, N. Pore, A. Maity and C. B. Marsh (2008). "M-CSF signals through the MAPK/ERK pathway via Sp1 to induce VEGF production and induces angiogenesis in vivo." PLoS One **3**(10): e3405.

60_ Coussens, L. M. and Z. Werb (2002). "Inflammation and cancer." Nature **420**(6917): 860-867.

61_ Lin, H., E. Lee, K. Hestir, C. Leo, M. Huang, E. Bosch, R. Halenbeck, G. Wu, A. Zhou, D. Behrens, D. Hollenbaugh, T. Linnemann, M. Qin, J. Wong, K. Chu, S. K. Doberstein and L. T. Williams (2008). "Discovery of a cytokine and its receptor by functional screening of the extracellular proteome." Science **320**(5877): 807-811.

62_ Nandi, S., M. Cioce, Y. G. Yeung, E. Nieves, L. Tesfa, H. Lin, A. W. Hsu, R. Halenbeck, H. Y. Cheng, S. Gokhan, M. F. Mehler and E. R. Stanley (2013). "Receptor-type protein-tyrosine phosphatase zeta is a functional receptor for interleukin-34." J Biol Chem 288(30): 21972- 21986.

63_ Baek, J. H., R. Zeng, J. Weinmann-Menke, M. T. Valerius, Y. Wada, A. K. Ajay, M. Colonna and V. R. Kelley (2015). "IL-34 mediates acute kidney injury and worsens subsequent chronic kidney disease." J Clin Invest **125**(8): 3198-3214.

64_ Chihara, T., S. Suzu, R. Hassan, N. Chutiwitoonchai, M. Hiyoshi, K. Motoyoshi, F. Kimura and S. Okada (2010). "IL-34 and M-CSF share the receptor Fms but are not identical in biological activity and signal activation." Cell Death Differ **17**(12): 1917-1927.

65_ Nakamichi, Y., N. Udagawa and N. Takahashi (2013). "IL-34 and CSF-1: similarities and differences." J Bone Miner Metab **31**(5): 486-495.

66_ Baud'huin, M., R. Renault, C. Charrier, A. Riet, A. Moreau, R. Brion, F. Gouin, L. Duplomb and D. Heymann (2010). "Interleukin-34 is expressed by giant cell tumours of bone and plays a key role in RANKL-induced osteoclastogenesis." J Pathol **221**(1): 77-86.

67_ Eda, H., J. Zhang, R. H. Keith, M. Michener, D. R. Beidler and J. B. Monahan (2010). "Macrophage-colony stimulating factor and interleukin-34 induce chemokines in human whole blood." Cytokine **52**(3): 215-220.

68_ Moon, S. J., Y. S. Hong, J. H. Ju, S. K. Kwok, S. H. Park and J. K. Min (2013). "Increased levels of interleukin 34 in serum and synovial fluid are associated with rheumatoid factor and anticyclic citrullinated peptide antibody titers in patients with rheumatoid arthritis." J Rheumatol **40**(11): 1842-1849.

69_ Foucher, E. D., S. Blanchard, L. Preisser, E. Garo, N. Ifrah, P. Guardiola, Y. Delneste and P. Jeannin (2013). "IL-34 induces the differentiation of human monocytes into immunosuppressive macrophages. antagonistic effects of GM-CSF and IFNgamma." PLoS One **8**(2): e56045.

70_ Segaliny, A. I., A. Mohamadi, B. Dizier, A. Lokajczyk, R. Brion, R. Lanel, J. Amiaud, C. Charrier, C. Boisson-Vidal and D. Heymann (2015). "Interleukin-34 promotes tumor progression and metastatic process in osteosarcoma through induction of angiogenesis and macrophage recruitment." Int J Cancer **137**(1): 73-85.

71_ Menke, J., J. Kriegsmann, C. C. Schimanski, M. M. Schwartz, A. Schwarting and V. R. Kelley (2012). "Autocrine CSF-1 and CSF-1 receptor coexpression promotes renal cell carcinoma growth." Cancer Res **72**(1): 187-200.

72_ Yang, L., Y. Pang and H. L. Moses (2010). "TGF-beta and immune cells: an important regulatory axis in the tumor microenvironment and progression." Trends Immunol **31**(6): 220-227.

73_ Nishikawa, H. and S. Sakaguchi (2010). "Regulatory T cells in tumor immunity." Int J Cancer **127**(4): 759-767.

74_Patard J-J, Baumert H, Bensalah K, Bernhard J-C, Bigot P, Escudier B, et al. [CCAFU Recommendations 2013: Renal cancer]. Prog En Urol J Assoc Fr Urol Société Fr Urol. 2013 Nov;23 Suppl 2:S177–204.

75_FRANK I, BLUTE ML, CHEVILLE JC, LOHSE CM, WEAVER AL, ZINCKE H. Solid Renal Tumors: An Analysis of Pathological Features Related to Tumor Size. J Urol. déc 2003;170(6, Part 1):2217 2220.

76_Remzi M, Katzenbeisser D, Waldert M, Klingler H-C, Susani M, Memarsadeghi M, et al. Renal tumour size measured radiologically before surgery is an unreliable variable for predicting histopathological features: benign tumours are not necessarily small. BJU Int. 2007;99(5):1002 6.

77_Chawla SN, Crispen PL, Hanlon AL, Greenberg RE, Chen DYT, Uzzo RG. The Natural History of Observed Enhancing Renal Masses: Meta-Analysis and Review of the World Literature. J Urol. févr 2006;175(2):425 431.

78_Remzi M, Marberger M. Renal Tumor Biopsies for Evaluation of Small Renal Tumors: Why, in Whom, and How? Eur Urol. févr 2009;55(2):359 367.

79_HAS, INCa. Guide affection longue durée: tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique - Cancer du rein de l'adulte. 2010.

80_Motzer, R. J., J. Bacik, B. A. Murphy, P. Russo and M. Mazumdar (2002). "Interferon-alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma." J Clin Oncol **20**(1): 289-296.

81_Negrier, S., B. Escudier, F. Gomez, J. Y. Douillard, A. Ravaud, C. Chevreau, M. Buclon, D. Perol and C. Lasset (2002). "Prognostic factors of survival and rapid progression in 782 patients with metastatic renal carcinomas treated by cytokines: a report from the Groupe Francais d'Immunotherapie." Ann Oncol **13**(9): 1460-1468.

82_Volpe, A. and J. J. Patard (2010). "Prognostic factors in renal cell carcinoma." World J Urol **28**(3): 319-327.

83_Bui, M. H., D. Seligson, K. R. Han, A. J. Pantuck, F. J. Dorey, Y. Huang, S. Horvath, B. C. Leibovich, S. Chopra, S. Y. Liao, E. Stanbridge, M. I. Lerman, A. Palotie, R. A. Figlin and A. S. Belldegrun (2003). "Carbonic anhydrase IX is an independent predictor of survival in advanced renal clear cell carcinoma: implications for prognosis and therapy." Clin Cancer Res **9**(2): 802-811.

84_Leibovich, B. C., Y. Sheinin, C. M. Lohse, R. H. Thompson, J. C. Cheville, J. Zavada and E. D. Kwon (2007). "Carbonic anhydrase IX is not an independent predictor of outcome for patients with clear cell renal cell carcinoma." J Clin Oncol **25**(30): 4757-4764.

85_Waalkes, S., F. Atschekzei, M. W. Kramer, J. Hennenlotter, G. Vetter, J. U. Becker, A. Stenzl, A. S. Merseburger, A. J. Schrader, M. A. Kuczyk and J. Serth (2010). "Fibronectin 1 mRNA expression correlates with advanced disease in renal cancer." BMC Cancer **10**: 503.

86_Yang, L., Q. Wu, L. Xu, W. Zhang, Y. Zhu, H. Liu, J. Xu and J. Gu (2015). "Increased expression of colony stimulating factor-1 is a predictor of poor prognosis in patients with clear-cell renal cell carcinoma." BMC Cancer **15**: 67.

87_H. OUADOUD LES TUMEURS MALIGNES DU REIN CHEZ L'ADULTE ; (Apropos de 40 cas). Année 2015 Thèse N° 110/15

88_N. Harir, S. Zeggai, H.L. Sabri, Z. Mehani, A. Tou Caractéristiques épidémiologiques, cliniques, histo-pathologiques et thérapeutiques du Cancer du rein dans l'Ouest Algérien: à propos de 115 cas. African Journal of Urology (2016) **22**, 249–252

89_A. Bengueddach, H.Benabdelah, H.Khellafi, N. Aoufi, A. Benkhalfoun, S. Negadi, A. Tabet Zatla, H. Elhouari, M. Kaid, H. Kehili, C. Mersali, M. Baghdad, M. Allaoui, Y. Beldjilali, M,Yamouni : Journal de la Société Algérienne d'Oncologie Médicale N° 10 - Octobre 2016 Publication officielle de la Société Algérienne d'Oncologie Médicale ISSN 2392-5027. http // www.SAOMDZ.org

90_F X. NOUHAUD Etude des facteurs pronostiques cliniques, biologiques et moléculaires du carcinome rénal métastatique traité par thérapies ciblées. ANNEE 2014.

91_S. BENADIBA RENAL NEPHROMETRY SCORE : EVALUATON DE LA REPRODUCTIBILITE INTER-OBSERVATEUR ENTRE RADIOLOGUE ET UROLOGUE ET IMPLICATION CLINIQUE. ANNEE : 2013-2014 N° 1048

92_Benlemlih Amal. Adénocarcinome rénal à propos de 15 cas. USMBA. Faculté de Médecine et de Pharmacie de Fès. 2007.

93_European Association of Urology (EUA) guidelines, 2011.

94_M. Benjelloun, A. Nouri, Y. Ghannam, T. Karmouni, K. El Khader, A. Koutani,A. Ibn Attya et M. Hachim. Le cancer du rein chez l'adulte. Etude rétrospective à propos de 155 cas. African Journal of Urology, vol 15, N.O 4, 2009

95_ Patard JJ, Verhoest G, Culine S. Systèmes pronostiques des cancers du rein localisés et métastatiques. Prog Urol 2007 ; 17: 912 6.

96_ 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 metas-tases (stage T4N0 renal cell carcinoma). BJU Int 2009 ; 104: 795 9.

97_Reijke TM, Bellmunt J, Poppel HV, Marreaud S, Aapro M. EORTC- GU group expert opinion on metastatic renal cell cancer. Eur J Cancer 2009 ; 45: 765 73.

98_M. MOKHTARI. Bulletin épidémiologique des cancers a la wilaya de Médéa (P. 6 _ 7) 2017

Annexes