



REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POLPULAIRE
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche
Scientifique
Université Constantine 3 Salah Boubnider
Faculté De Médecine



Thèse pour l'obtention Du Diplôme De Doctorat en Sciences Médicales

**TUMEURS PARENCHYMATEUSES DU REIN CHEZ L'ADULTE:
ÉTUDE ANATOMO CLINIQUE, IMMUNO-HISTOCHIMIQUE ET STATUT DU
GÈNE VHL DANS LE CARCINOME RÉNAL À CELLULES CLAIRES**

Présentée par le DOCTEUR FATIHA ZERKOUT
Maitre-assistante en Anatomie Et Cytologie Pathologiques
Soutenance publique le 26.01.2025

Directrice de Thèse le Pr BENSACI SABAH

Les membres du jury :

Pr BENAHSENE KARIMA	Présidente du jury	Faculté de Médecine de Constantine
Pr BEDDAR LEILA	Examinatrice	Faculté de Médecine de Constantine
Pr BOUSSOUF NADIR	Examineur	Faculté de Médecine de Constantine
Pr SAYOUD RIAD	Examineur	Faculté de Médecine de Constantine
Pr HAMDUCHE SOUAD	Examinatrice	Faculté de Médecine de Constantine
Pr OUHIDA SORAYA	Examinatrice	Faculté de Médecine de Sétif

ANNEE UNIVERSITAIRE 2024-2025

"Aucun chapitre de l'histoire des tumeurs n'est plus confus que celui des tumeurs dont le rein peut être le siège, tant est grande la variété de leur aspect et de leur comportement".

Pr F.CABANNE.



REMERCIEMENTS



**Je remercie Dieu, le tout puissant de m'avoir
donné la force et le courage de mener cette
étude.**



REMERCIEMENTS



À CEUX QUI M'ONT AIDÉ ET ENCOURAGÉ

Ma maman

Chère, brave, précieuse et adorable yemyouma, je ne te remercierai jamais assez pour les sacrifices que tu as consentis pour notre instruction et notre bien-être.

Puisse Dieu te prêter bonne santé.

A la mémoire de mon PAPA

ALLAH yarahmou, décédé trop tôt, il nous a toujours motivé, encouragé et aidé dans nos études, j'ai toujours prié pour toi : ابى ربي يرحمك ويسكنك الجنة ابئبئبئ

Mes adorables frères, sœurs et à la mémoire de ma sœur jumelle.

Mon cher époux.

Mes enfants, ma vie.

Mes chères amies, consœurs et confrères.



REMERCIEMENTS



A la Directrice de thèse

Madame le Professeur SABAH BENSACI

Je vous remercie de la confiance que vous m'avez accordée en me proposant cette étude. Vos qualités humaines seront pour nous un exemple dans l'exercice de notre profession. Je vous suis très reconnaissante pour votre encouragement pour la réalisation de ce travail. Soyez assurée de mon respect et de ma profonde gratitude.

À notre Présidente du Jury

Madame le Professeur KARIMA BENAHSENE

Vous nous faites l'honneur de présider notre jury de thèse. Nous vous admirons pour vos qualités pédagogiques et vos connaissances. Veuillez trouver ici l'expression de notre sincère reconnaissance et de notre profond respect.

Aux membres du jury

Madame le Professeur LILA. BEDDAR

Nous vous remercions d'avoir accepté de juger cette thèse. Nous admirons vos connaissances, votre rigueur dans le travail, et vos qualités pédagogiques que nous avons pu apprécier durant des années.



REMERCIEMENTS



Monsieur le Professeur N. BOUSSOUF

Nous sommes honorés de votre présence parmi notre jury et sommes très honorés de votre expertise. Nous espérons pouvoir par la suite développer avec vous une collaboration fructueuse.

Monsieur le Professeur R. SAYOUD

Nous vous remercions d'avoir accepté de juger ce travail. Votre expérience et votre travail font toute notre admiration. Nous espérons pouvoir développer avec vous une collaboration stimulante en urologie.

Madame le Professeur S.HAMDOUCHE

C'est un plaisir pour nous de vous avoir parmi notre jury pour évaluer notre étude grâce à votre expérience. Nous souhaitons mieux collaborer dans nos travaux.

Madame le Professeur S. OUHIDA

Nous sommes honorés de votre présence parmi notre jury nous vous sommes très reconnaissants d'avoir porté intérêt à ce travail et vous remercions pour votre encouragement et soutien.



REMERCIEMENTS



À nos maitres et enseignants :

Le Professeur Z. TEBBI : Notre référence en anatomie et cytologie pathologiques.

À la mémoire du **Professeur H. ACHOUR**, que son âme repose en paix.

Le **Dr M.BRIKA** qui nous a toujours encadré et conseillé durant nos années de résidanat, merci beaucoup et que dieu te bénisse.

Aux responsables, docteurs et ingénieurs du **CRBT**, que je ne remercierai jamais assez pour l'aide, l'encadrement et le respect qu'ils m'ont procuré pour donner de l'innovation à mon travail de recherche.

Monsieur, le Dr R KIRATI

Merci pour votre aide et encouragement, pour la réalisation de notre travail.

À TOUTES LES PERSONNES QUI ME RESPECTENT ET QUI M'AIMENT

SOMMAIRE

CHAPITRE I

INTRODUCTION

I-Introduction.....	1
II-Historique.....	2
III- problématique	4
IV- objectifs	6

CHAPITRE II

RAPPELS

I-Anatomie.....	7
II-Histologie.....	8
III-Physiologie.....	8

CHAPITRE III

EPIDEMIOLOGIE

I-Épidémiologie descriptive	9
A-Incidence	9
B-Mortalité.....	10
C-Survie.....	11
II-Épidémiologie analytique.....	12
A-Étiologies et Facteurs de risque	12
1-Obésité.....	12
2-Le tabac	13
3-L'HTA et son traitement	13
4-La maladie kystique acquise.....	13
5-L'exposition au trichloréthylène.....	13
6-Les facteurs démographiques.....	13
7- Prédilection génétique	14
8- L'âge.....	14
9- Le genre.....	14

CHAPITRE IV

CLINIQUE ET IMAGERIE

I- Clinique :.....	15
A-Symptomatologie.....	15
B-Prise en charge.....	15

SOMMAIRE

C-Pronostic.....	16
III-Imagerie :.....	16
A-Echographie.....	17
B-Tomodensitométrie.....	17
C-Imagerie par Résonnance Magnétique.....	17

CHAPITRE V CLASSIFICATION HISTOPATHOLOGIQUE ET MOLECULAIRE

I-Introduction	19
III-Aspects histopathologique.....	22
A- Les tumeurs à cellules rénales	22
1-Les tumeurs rénales à cellules claires	22
a-Carcinome rénal à cellules claires.....	22
b-Néoplasie kystique multiloculaire de faible potentiel de malignité.....	23
2-Tumeurs rénales papillaires	24
A -Adénome papillaire.....	24
b-Carcinome papillaire.....	24
3-Tumeurs rénales oncocytaires et chromophobes	25
a-Oncocytome rénal	25
b-Carcinome rénal à cellules chromophobe.....	26
c-Autres tumeurs oncocytaires.....	26
4-Tumeurs des canaux collecteurs.....	27
a-Carcinome des canaux collecteurs	27
5-Autres tumeurs rénales	28
a-Carcinome papillaire à cellules claires.....	28
b-Carcinome tubuleux mucineux et à cellules fusiformes.....	28
c-Carcinome rénal tubulo-kystique.....	29
d-Carcinome rénal associé à une maladie kystique acquise.....	29
e-Carcinome rénale solide et kystique éosinophile.....	30
f-Carcinome rénal non spécifique.....	30
6-Carcinomes rénaux à définition moléculaire	31
a-Carcinome rénal à réarrangementTFE3.....	31
b-Carcinome rénal avec altération TFEB	32
c-Carcinome rénal avec mutation ELOC.....	32
d-Carcinome rénal avec déficience en Fumarate hydratase	32
e-Carcinome rénal déficient en succinate déshydrogénase	33

SOMMAIRE

f-Carcinome rénal avec réarrangement ALK	33
g-Carcinome médullaire déficient en SMARCB1	34
B-Tumeurs rénales métanéphriques.....	35
1-Adénome métanéphrique.....	35
2-Adénofibrome métanéphrique.....	36
3-Tumeur stromale métanéphrique	36
C-Tumeurs rénales mixtes épithéliale et stromale	36
1-Tumeur mixte épithéliale et stromale du rein.....	36
D-Tumeurs rénales mésenchymateuses.....	37
1-Angiomyolipome/PECOME du rein.....	37
2-Angiomyolipome épithélioïde.....	37
3-Hémangiomyoblastome rénal.....	38
4-Tumeur juxta glomérulaire.....	38
5-Tumeur rénomédullaire interstitielle.....	38
III-Profil immunohistochimique	39
IV-Le statut du gène VHL dans le carcinome rénal à cellules claires.....	44
A-Mécanisme de la perte de la fonction du gène VHL.....	44
B-Conséquences de la perte du VHL.....	45

CHAPITRE VI

MATERIEL ET METHODES

II-PROTOCOLE DE L'ETUDE.....	46
1-Critères d'inclusion.....	47
2-Critères de non inclusion.....	47
II-PATIENTS.....	48
III -METHODES	50
A-SAISIE ET ANALYSE DES DONNEES	50
B-ETUDE EPIDEMIOLOGIQUE ET CLINIQUE.....	52
C-ETUDE MACROSCOPIQUE	53
a- Pièce de néphrectomie totale.....	54
b- Pièce de néphrectomie partielle.....	59
c- biopsie de la tumeur rénale.....	62
d- Examen extemporané.....	63
e-Technique de préparation des prélèvements.....	64
-Fixation.....	64
-Déshydratation.....	64
-Inclusion en paraffine.....	65

SOMMAIRE

-Coupes et étalements	66
-Coloration.....	66
-Montage.....	67
D- ETUDE MICROSCOPIQUE.....	67
-Technique standard	67
E- ETUDE IMMUNOHISTOCHIMIQUE.....	70
1-Technique.....	70
a-Manuelle.....	70
b-Automatisée.....	71
2-Anticorps utilisés	71
a-Définitions	71
b -Intérêt et limites.....	73
3- Interprétation.....	74
a-Choix du témoin.....	74
b-Lecture et évaluation.....	74
F- ETUDE DE BIOLOGIE MOLECULAIRE DU GENE VON HIPPEL-LINDAU (VHL)	75
1-Généralités.....	75
2-Recherche de la délétion du gène VHL.....	75
3-Prélèvements.....	76
4-Méthode d'extraction d'ADN.....	76
5-Quantification.....	77
6- PCR qualitative	78
a-Introduction.....	78
b- Les éléments de la PCR.....	78
c- Application.....	79
d- Déroulement de la PCR qualitative	80
7- Électrophorèse à PCR.....	81
8- Visualisation	82
9- Interprétation	82

CHAPITRE VII

RESULTATS

I-SERIE RETROSPECTIVE.....	85
A-Etude descriptive.....	85
1-Fréquence des tumeurs rénales parmi les cancers urologique.....	85
2-Répartition selon les circonstances de découverte.....	86
3-Répartition des tumeurs rénales selon le genre.....	87
4-Répartition des tumeurs rénales selon les tranches d'âge.....	87

SOMMAIRE

5-Répartition selon le côté atteint.....	88
6-Répartition selon le type de prélèvement.....	89
7-Répartition selon la taille tumorale.....	90
8-Répartition selon le type histologique.....	91
9-Répartition selon le type de carcinome.....	92
10-Répartition selon le grade nucléolaire.....	93
11 Répartition selon le stade pTNM.....	94
B-Étude Analytique.....	96
1-Corrélation entre la taille tumorale et l'âge.....	96
2-Corrélation tumeur maligne /taille tumorale.....	96
3-Corrélation type histologique/ genre.....	98
4-Corrélation type de carcinome/ grade.....	99
5-Corrélation Taille tumorale/grade.....	99
6-Corrélation stade pTNM/grade.....	100
7-Corrélation type de carcinome /stade.....	101
II-SERIE PROSPECTIVE	103
A-Étude descriptive	103
1-Répartition des tumeurs rénales parmi les cancers urologiques	103
2-Répartition selon le type de prélèvement.....	103
3- Répartition selon les circonstances de découverte.....	104
a- Les différents aspects radiologiques.....	106
4- Répartition selon le genre.....	107
5-Répartition selon les tranches d'âge	107
6-Répartition selon le côté atteint.....	108
7- Répartition selon le siège dans le rein.....	109
8- Répartition selon la taille tumorale.....	110
9- Répartition selon le type histologique.....	111
10- Répartition selon le type de carcinome.....	113
a- Les différents aspects morphologiques	114
11-Répartition selon la présence de nécrose tumorale.....	127
12-Répartition selon la présence d'effraction capsulaire.....	127
13-Répartition selon le grade	128
14-Répartition selon le stade pathologique	129
15-Association avec d'autres cancers	131
6-Etude immunohistochimique.....	132
a-Tumeurs d'aspect à cellules claires prédominant.....	133
b-Tumeurs avec une importante composante papillaire.....	134
c-Tumeurs d'aspect oncocytaire et/ou éosinophile.....	135
d-Tumeurs d'aspect sarcomatoïde prédominant.....	136

SOMMAIRE

B-Étude analytique	139
1-Corrélation Type histologique/taille tumorale.....	139
2-Corrélation taille tumorale / âge du patient	141
3-Corrélation Type histologique/genre.....	141
4-Corrélation taille/grade nucléolaire.....	143
5-Corrélation stade/grade.....	143
6- Corrélation type de carcinome/ stade pTNM	145
C-Étude des délétions du gène VHL	146
1-Répartition des différentes délétions.....	146
2-Répartition des délétions selon l'âge	149
3-Répartition des délétions selon le genre	150
4-Délétions VHL et grade nucléaire.....	150
5-Délétions VHL selon le stade.....	151
6- Le profile évolutif des patients ayant fait l'objet de l'analyse VHL	152

CHAPITRE VIII

DISCUSSION

II-Limite de l'étude.....	153
III-Résultats épidémiologiques et cliniques	154
A-Incidence	154
1- Dans le monde.....	154
2- Incidence en Afrique.....	155
3- Incidence des cancers rénaux parmi les cancers urologiques.....	155
B- Le sexe ratio H/F.....	156
C-Manifestations cliniques et circonstances de découverte.....	157
D-Selon le côté atteint	160
III-Analyse des critères pronostiques et prédictifs.....	160
1-Le type de prélèvement.....	161
2-L'âge.....	161
3-La taille tumorale.....	162
4- Comparaison des types histologiques les plus fréquents.....	165
5-comparaison des stades.....	168
6- Comparaison des grades.....	171
7- La nécrose tumorale.....	172
8-Les métastases.....	173
IV-Comparaison des résultats immunohistochimiques.....	174
A- Les tumeurs avec une composante à cellules claires.....	174
B-Tumeurs avec une composante papillaire.....	176

SOMMAIRE

C-Tumeurs d'aspect oncocytaire et/ou éosinophiles.....	178
D-Tumeurs à cellules fusiformes ou d'aspect sarcomatoïde.....	181
E-Le carcinome indifférencié.....	183
V-Résultats de biologie moléculaire.....	184
a-Comparaison des différents types de délétions	185
b-Comparaison des délétions selon le grade et le stade.....	187
CONCLUSION.....	190
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	195
LISTE DES ANNEXES	

LISTE DES ABREVIATIONS

1. AC : Anti Corps.
2. ADN : Acide Désoxyribo Nucléique.
3. ADK : Adéno Carcinome.
4. AFIP: Armed Forces Institut of Pathology.
5. AFM : AdénoFibromeMétanéphrique.
6. AG : AntigèneAC.
7. AJCC: American joint commity against cancer.
8. AM : Adénome Métanéphrique.
9. AMACR: Alpha-Methylacyl-CoA Racemase= p504s.
10. AML : Angiomyolipome.
11. AP : Adénome Papillaire.
12. ARN : Acide Ribo-Nucléique.
13. ASR : age-standardised rate
14. B: Biopsie.
15. BHD: Birt-Hogg-Dubé.
16. C ALK : Carcinome Rénal avec réarrangement de l'Anaplasia Lymphoma –Kinase.
17. CA IX: Carbonic Anydrase IX.
18. CCR : le Carcinome à Cellules Rénales.
19. Cchr : Carcinome Chromophobe.
20. CD 10 : Cluster Differentiation 10.
21. CD 117 : Cluster Differentiation 117.
22. CDSH : Carcinome rénal avec Déficit en succinate déshydrogénase.
23. CEA : Carcino Embryonic Antigen
24. C ELOK muté: Carcinome rénal avec mutation du gène codant la proteine Elongin C ou TCEB
25. CK 7: Cytokératine 7.
26. CK : CytoKératine.
27. CFH : Carcinome rénal avec déficit en Fumarate Hydratase.
28. CM : Carcinome Médullaire.
29. CM SMARCB1 : Carcinome rénal Médullaire déficient en SMARB1.
30. CMK : Carcinome rénal associé à la Maladie kystique Acquise.
31. CNS : Carcinome Non Spécifique.
32. CP : Carcinome Papillaire.
33. CP BG : Carcinome Papillaire de Bas Grade.

LISTE DES ABREVIATIONS

34. CP HG : Carcinome Papillaire de Haut Grade.
35. CR : Carcinome Rénal.
36. CRCC S : Carcinome rénal à cellules claires Sarcomatoïde.
37. CRCC : Carcinome Rénal à Cellules Claires.
38. CRI : Carcinome Rénal Inclassé.
39. CRIBGCE : Carcinome Rénal de Bas Grade à Cellules Eosinophiles.
40. CRTK : Carcinome Rénal Tubulo-Kystique.
41. CRx : Carcinomes Rénaux.
42. CRs : Carcinome Rénal sarcomatoïde.
43. CSKE : Carcinome rénal Solide et Kystique éosinophile.
44. CTC : Carcinome des Tubes Collecteurs.
45. CTCEB: Carcinome à mutation du facteur de Transcription du Complexe Elongin B.
46. CTFE3 : Carcinome à Translocation (Mit) famille.
47. CTFEB : Carcinome avec altération du Facteur de Transcription EB ou TFEB
48. CTK : Carcinome Tubulo-Kystique
49. CTMCF : Carcinome Tubuleux Mucineux et à Cellules Fusiformes.
50. CU : Carcinome Urothélial.
51. Dgx : Diagnostic.
52. ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status, Indice de performance de l'OMS.
53. EHS DAKSI : Etablissement Hospitalo-universitaire Spécialisé Daksi.
54. EMA: Epithelial Membrane Antigène.
55. FFPE: Formalin- Fixed Paraffine-Embedded.
56. Fig: Figure.
57. FISH: Fluorescence In situ Hybridization.
58. GATA3: Gène GATA3, situé sur le chromosome 10.
59. GLOBOCAN : Global Cancer Observatory.
60. GUPS: GenitoUrinary Pathology Society.
61. Gx10 ou 40: Grandissement X.....
62. HIF: hypoxia inductible factor.
63. HMWCK: High Molecular Weight CytoKeratin.
64. HTA : Hypertension Artérielle
65. IARC: International Agency for Research on Cancer.
66. IHC : Immunohistochimie.

LISTE DES ABREVIATIONS

67. IMC : Indice de Masse Corporelle.
68. IRM : Imagerie par Raisonance Magnétique.
69. ISUP: International Society of Uro-Pathology.
70. LNH: Lymphome Non Hodgkinien.
71. Macro : Macroscopie.
72. MET : Mesenchymal Epithelial Transition.
73. Micro : Microscopie
74. MiT: Microphthalmia transcription factor (MiT).
75. MiTF: Microphthalmia gene family Translocation.
76. MAPK: Mitogen-Activated Protein Kinases
77. MKCT : Maladie Kytique Chronique Terminale.
78. mTOR : Mammalian Target of Rapamycin
79. NG : carcinome à ne pas grader.
80. NKMFm : Néoplasie Kystique Multiloculaire de Faible Potentiel de Malignité.
81. NP : Néphrectomie Partielle.
82. NT : Néphrectomie Totale.
83. OMS : Organisation Mondiale de la Santé.
84. Onc K : Oncocytome Kystique.
85. Onc: Oncocytome.
86. PAX8 ou2: Paired box gene.
87. PBS : Phosphate-Buffered Saline.
88. PCR : Polymerase Chain Reaction.
89. PDGF: Platelet-Derived Growth Factor.
90. PNA : Peanut Lectin Agglutinin.
91. pVHL : Proteine VHL.
92. RCC : Renal Cell Carcinoma.
93. RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire.
94. RO : Recepteur oestrogénique.
95. RON : Recepteur d'Origine Nantais
96. RP : Recepteur de la Progestérone.
97. SNC : Système Nerveux Central.
98. Tab : Tableau.
99. TBE : Tris Acide borique EDTA.

LISTE DES ABREVIATIONS

100. TDM: Tomo Densito Métrie
101. TGF β : Tumor Growth Factor.
102. TM : Tumeur.
103. TMES ou TES : Tumeur Mixte Epithéliale et Stromale.
104. TNM : Tumor Node Metastasis.
105. TPCC : Tumeur rénale Papillaire à Cellules Claires
106. TR : Tumeurs Rénales.
107. TRMI : Tumeur Réno-Médullaire à cellules interstitielles.
108. TSM : Tumeur Stromale Métanéphrique.
109. TVE : Tumeur des Voies Excrétrices Supérieures.
110. U N TR : Uro-néphrologie et transplantation rénale.
111. UEA-1 : Ulex Europaeus Agglutinin 1 lectin.
112. UICC: Union for International Cancer Control.
113. USA: United States of America.
114. VEGF: Vascular-endothelial Growth Factor.
115. VHL: Von Hippel-Lindau.
116. WHO: World Health Organization.
117. WT1: Wilms Tumor protein.

LISTE DES TABLEAUX

Numéro	INTITULÉ	Page
1	Caractéristiques génétiques des tumeurs rénales	20
2	La liste des anticorps les plus utilisés	73
3	Les amorces ou primer pour PCR : séquence, position et longueur.	79
4	Différents types de prélèvements et leur pourcentage	85
5	Fréquence des tumeurs rénales par rapport à la pathologie tumorale rénale	85
6	Répartition des carcinomes à cellules rénales parmi les cancers urologiques.	86
7	Répartition selon les circonstances de découverte	86
8	Répartition selon les différents types d'imagerie	87
9	Corrélation taille tumorale/âge du patient	96
10	Corrélation Tumeur maligne/taille tumorale	97
11	Corrélation type histologique/genre	98
12	Corrélation type de carcinome/grade	99
13	Corrélation taille tumorale/grade	100
14	Corrélation stade/grade	101
15	Corrélation type de carcinome/stade	102
16	Répartition des tumeurs rénales et des carcinomes parmi les cancers urologiques	103
17	Répartition selon l'effraction capsulaire et infiltration de la graisse péri rénale et/ou hilare.	128
18	Association carcinome rénal et un autre cancer	131
19	Etude IHC : Tumeurs d'aspect à cellules claires prédominant	133
20	IHC : Tumeurs avec une importante composante papillaire	134
21	IHC : Tumeurs d'aspect oncologique et/ou éosinophile	135
22	IHC : Tumeur avec aspect sarcomatoïde prédominant	136
23	Corrélation type histologique/taille tumorale	140
24	Corrélation taille tumorale/âge	141
25	Corrélation Type histologique/genre	142
26	Corrélation taille tumorale/grade	143
27	Corrélation stade p TNM /grade nucléolaire	144
28	Corrélation type de carcinome/stade p TNM	145
29	Répartition de différentes délétions	146
30	Répartition des délétions VHL selon l'âge	149
31	Répartition des délétions VHL selon le genre	150
32	Répartition des délétions VHL selon le grade	151
33	Répartition des délétions VHL selon le stade	151
34	Profil évolutif des patients aux exons VHL étudiés.	152
35	Incidence et risque cumulatif du cancer du rein en Afrique.	155
36	Comparaison des fréquences des CR avec les données de la littérature	156
37	Comparaison du sexe ratio avec les données de la littérature	157
38	Comparaison des circonstances de découverte	159
39	Comparaison selon le côté atteint	160
40	Comparaison de la moyenne d'âge	162

41	Fréquence des cas d'extension au sinus et en extra rénale selon la taille	165
42	Comparaison des types histologiques les plus fréquents	167
43	Comparaison des différents stades	170
44	Comparaison de la répartition des grades	172
45	Comparaison de la fréquence de la nécrose tumorale dans les carcinomes les plus fréquents	173
46	Comparaison des AC pour différencier les tumeurs à cellules claires	175
47	Comparaison des tumeurs avec une composante papillaire	177
48	Comparaison des tumeurs d'aspect éosinophile	180
49	Mutation et délétion du gène VHL obtenue par PCR quantitative	185
50	Comparaison des différentes délétions VHL	186
51	Génotype et phénotype dans des familles de VHL	187
52	Association grade-délétions VHL dans le CRCC	188
53	Association stade p TNM-délétions VHL dans le CRCC	189

LISTE DES GRAPHES

Graphe N°=	INTITULÉ	Page
ETUDE RETROSPECTIVE		
1	Répartition des tumeurs rénales selon le genre	87
2	Répartition selon la tranche d'âge	88
3	Répartition selon le côté atteint	89
4	Répartition selon le type de prélèvement	90
5	Répartition selon la taille tumorale	91
6	Répartition selon le type histologique	92
7	Répartition selon le type de carcinome	93
8	Répartition selon le grade	94
9	Répartition selon le stade pathologique	95
ETUDE PROSPECTIVE		
10	Répartition des tumeurs rénales selon le type de prélèvement	104
11	Répartition selon les circonstances de découverte	105
12	Répartition selon le genre	107
13	Répartition selon la tranche d'âge	108
14	Répartition selon le côté atteint	109
15	Répartition selon le siège dans le rein	110
16	Répartition selon la taille tumorale	111
17	Répartition selon le type histologique	112
18	Répartition selon le type de carcinome	113
19	Répartition selon le grade	129
20	Répartition selon le stade pathologique	130

LISTE DES FIGURES

Figure No=	INTITULE	Page
1	Anatomie du rein	7
2	Coupe frontale, Structures internes du rein	8
3	Taux d'incidence du cancer du rein GLOBOCAN	11
4	Le risque cumulatif de l'incidence et de la mortalité par régions	11
5	Comparaison type histologique et profil génétique	21
6	Macro : Volumineuse tumeur déformant le rein et graisse péri rénale.	54
7	Macro : Tumeur infiltrant la graisse périrénale avant et après fixation	56
8	Macro : Capsule rénale infiltrée et kystes associées	56
9	Macro : Infiltration de la surrénale et de la zone hilaire	57
10	Macro : Infiltration de la graisse hilaire et effraction capsulaire	57
11	Macro : Ganglion lymphatique métastatique	58
12	Macro : Thrombose veineuse et infiltration massive de la graisse périphérique	58
13	Macro : Néphrectomie totale, tumorale à surface multi kystique	59
14	Macro : Néphrectomie partielle (NP) avec graisse péri rénale	59
15	Macro : Orientation et enclage de la NP	60

16	Macro : Section d'une NP après encrage	61
17	Biopsie de la tumeur rénale	62
18	Enregistrement et organisation des prélèvements	64
19	Technicon	65
20	Inclusion et enrobage	65
21	Coupe et étalement sur lame	66
22	Automate de coloration	66
23	Montage des lames	67
24-27	Micro : Les grades nucléolaires	68
28-29	Quantification de l'ADN et résultats	77
30	Amorces et mini centrifugeuse	79
31	Le thermocycleur	80
32	Le bac à électrodes	82
33	Visualisation de l'électrophorèse à PCR	84
34	Echantillons utilisés avec l'exon 3	84
35	Échographie : Tumeur oncocytaire	106
36	TDM CRCC et Cchr	106
37	IRM Cchr et Oncocytome	106
38	Macro : CRCC Tm rénale polaire supérieure	114
39	Micro : CRCC + CD 10+	114
40	Macro + Micro CRCC HG, masse médiane	115
41	Macro : CRCC sarcomatoïde	115
42	Micro : CRCC rhabdoïde	116
43	Micro : CRCC sarcomatoïde + nécrose	116
44	Micro : métastase ganglionnaire d'un CRCC	117
45	Micro : thrombose tumorale de veine du sinus rénal	117
46	Néoplasie kystique multiloculaire de faible potentiel de malignité	118
47	Micro : NKMFM GX40	118
48	Macro, micro : Carcinome papillaire de bas grade (CP BG)	119
49	Macro, Micro : CP HG	119
50	Macro : Oncocytome	120
51	Micro : Oncocytome	120
52	Macro : Carcinome chromophile (Cchr) masse volumineuse	121
53	Macro et Micro: Cchr nodule corticale	121
54	Micro : Cchr	122
55	Macro Micro : Tumeur oncocytaire	122
56	Macro, Micro : Carcinome papillaire éosinophile	122
57	Macro, Micro : Tumeur papillaire à cellules claires	123
58	Carcinome tubuleux mucineux et à cellules fusiformes CTMCF	123
59	Carcinome à translocation TFE3 (CTFE3)	123
60	Carcinome rénale à cellules claires de haut grade	124
61	Carcinome à cellules claires et éosinophiles	124
62	Macro, Micro : Adénome métanéphrique AM	125
63	Macro, Micro : Tumeur épithéliale et stromale	126
64	Macro, Micro : Angiomyolipome (AML)	126
65	IHC : CRCC	132

66	IHC : Carcinome oncocytaire	132
67	IHC : Carcinome papillaire	132
68	IHC : NKMF	133
69	IHC : Carcinome chromophile (Cchr)	134
70	IHC : Tumeur Oncocytaire	135
71	IHC : CRCC sarcomatoïde + CTMCF	136
72	Angiomyolipome épithélioïde AMLe	137
73	IHC CTMCF	137
74	Carcinome avec une composante papillaire à cellules claires	138
75	Carcinome biphasique oncocytaire solide et alvéolaire	138
76	PCR, exon3	147
77	PCR, exon1 et 3	147
78	PCR, exon 1,2 et 3	148
79	PCR, exon 3	148

I-INTRODUCTION :

Chez l'adulte, les tumeurs parenchymateuses du rein dominées par les carcinomes à cellules rénales (CCR) représentent la 6^{ème} cause de mortalité par cancer dans le monde [1], estimée à 143.000 morts en 2012 [1]. Le cancer du rein est le troisième cancer urologique par ordre de fréquence après celui de la prostate et de la vessie et il survient aussi bien chez l'homme que chez la femme [1,2].

La fréquence des tumeurs rénales est plus élevée aux Etats Unis d'Amérique (USA) et en Europe [3].

En Algérie la fréquence est faible par rapport aux pays occidentaux, mais son incidence est en constante augmentation [4] du fait de l'accès facile à l'imagerie comme l'échographie et la tomodensitométrie (TDM) ayant permis la détection précoce des tumeurs de petite taille [5]. Ainsi chez nous, également les tumeurs rénales dominées par les carcinomes à cellules rénales, occupent la troisième place parmi les cancers urologiques après ceux de la prostate et de la vessie [6]. Ces tumeurs, essentiellement les carcinomes d'entre eux ont un impact sur la santé publique vu, le traitement radical indiqué dans la grande majorité des cas sacrifiant ainsi un organe noble.

De nombreux progrès thérapeutiques ont été élaborés jusqu'à nos jours dans la prise en charge du cancer du rein métastatique, essentiellement la thérapie ciblée [7]. Cependant des échecs sont toujours observés reflétant l'hétérogénéité histopathologique et moléculaire de ces tumeurs qui existe parfois au sein du même type histologique [8].

La classification des types histologiques des tumeurs rénales en perpétuelle modification [9] a été grâce à l'étude de la biologie moléculaire enrichie par de nouveaux types de cette classe, comme les carcinomes : TFE3, TFEB, SMARCB1, DFH, DSDH..... [1,10].

Les altérations génomiques sont nombreuses dans la pathologie tumorale rénale représentées essentiellement par la mutation du gène Von Hippel-Lindau (VHL) localisé sur le chromosome 3p25 [11], celle-ci est une caractéristique « de marque » du carcinome rénal à cellules claires (CRCC) [12,13]. Par ailleurs, les tumeurs rénales quel que soit leurs types peuvent faire partie de nombreux syndromes héréditaires comme [14]:

Le syndrome de Von Hippel-Lindau (VHL), maladie héréditaire autosomique dominante associant des lésions rénales kystiques et/ou CRCC bilatéral ou multifocale [15] et l'atteinte des autres organes à type d'hémangioblastomes cérébelleux et rétiniens, les kystes du

pancréas et du foie, le cystadénome papillaire de l'épididyme et le phéochromocytome [16,17].

-Le carcinome rénal papillaire héréditaire à transmission autosomique dominante lié à la mutation activation de l'oncogène MET (prototype du récepteur de la tyrosine-kinase) situé sur le chromosome 7q31 [18].

Pour une meilleure prise en charge thérapeutique, l'amélioration de la qualité de la biopsie d'une petite tumeur rénale solitaire guidée par l'imagerie est indispensable [19,20], surtout pour celles dont la taille est inférieure à 4 cm [21].

La stadification est également d'une grande importance, car les modalités thérapeutiques en dépendent directement [22], ainsi le comité Américain sur le cancer (AJCC) et l'union internationale pour le contrôle du cancer (UICC) collaborent pour l'élaboration d'une stadification du cancer à l'échelle mondiale [23].

II- Historique des tumeurs du rein :

La classification des tumeurs rénales a beaucoup changé durant les cinq dernières années.

Le premier cas du cancer du rein a été publié en 1810, de découverte autopsique chez une femme enceinte âgée de 35 ans [24]. Pierre François Olive Rayer a proposé la première classification en 1841 [25]. Von Hippel ophtalmologue allemand a fait sa première description d'un hémangioblastome rétinien en 1864.

Les premiers travaux de la chirurgie carcinologique sur le rein ont été initiés en 1882 et les bases de la néphrectomie élargie ayant vu le jour en 1905 évoquées par Grégoire sont toujours en vigueur aujourd'hui auxquelles Vermooten ajoute celles de la néphrectomie partielle en 1950 [25].

En 1968 Robson proposa une classification anatomopathologique qui a été remplacé en 1968 par la classification TNM [24].

Alors que les deux catégories les plus importantes des tumeurs rénales étaient le carcinome et l'angiolipome publiés dans les secondes séries de l'AFIP en 1975, deux autres importants articles ont étudié les néoplasies développés à partir de l'épithélium bordant les tubules rénaux [24].

L'avènement de la biologie moléculaire du XIXème siècle a modifié le profil thérapeutique du cancer du rein et Morgan a découvert en 1976 l'interleukine 2 ayant été pendant plusieurs années le traitement de choix du cancer du rein [24].

En 1981 a eu lieu la première publication WHO intitulée « types histologiques des tumeurs rénales » sous forme de livre « bleu » [26].

Les travaux de ZBAR débutés en 1990 concernant le clonage du gène de la maladie de Von Hippel-Lindau ont été à la base des nouveaux traitements antiangiogéniques constituants, ainsi un espoir thérapeutique pour les cancers du rein métastatiques [27].

En 1993 on a décrit la voie laparoscopique pour la première fois.

L'ère moderne de la classification des tumeurs rénales a débuté en 1996 avec un consensus d'un groupe d'experts à Heidelberg [28]. C'était la première fois où on introduisait les altérations génétiques avec les critères morphologiques et que les aspects sarcomatoides étaient reconnus comme une indifférenciation de tous les types des carcinomes rénaux au lieu d'un type morphologique à part [26].

En 2004, la néphrectomie partielle voit ses indications s'élargir et est devenue un standard dans la prise en charge des tumeurs inférieures à 4 cm [29,30].

La classification OMS 2004 [31] a introduit d'autres entités à partir de la catégorie des carcinomes rénaux inclassés établies dans le consensus [26,32]. En effet, dans cette classification plusieurs types de tumeurs ont été introduits comme le carcinome tubuleux mucineux et à cellules fusiformes (CTMCF), le carcinome médullaire (CM), l'angiomyolipome épithélioïde (l'AMLe) et pour la première fois la tumeur basée sur l'altération moléculaire : le carcinome rénal à translocation Xp 11 [33].

L'OMS 2016 a introduit plusieurs types morphologiques et moléculaires et un groupe des tumeurs inclassées, toute la liste a comporté 55 différentes entités.

L'OMS 2022 et grâce aux études de génétique et de biologie moléculaire a ajusté plusieurs entités avec un diagnostic précis [34] ; un groupe des tumeurs à classification moléculaire est introduit, dont certaines ont été définies à partir des tumeurs préalablement inclassées (OMS 2016).

Actuellement les types de carcinomes rénaux les plus fréquents, ayant des aspects histologiques et génétiques différents sont au nombre de trois : le carcinome rénal à cellules claires (CRCC) 80-90%, le carcinome papillaire (CP) 10-15% et le carcinome chromophile (Cchr) 4-5% [35].

III- Problématique

Les tumeurs à cellules rénales, représentées essentiellement par les carcinomes surtout ceux à cellules claires (CRCC) [36] posent un problème de diagnostic vu leurs aspects morphologiques très variés [37] aussi bien au niveau du site primaire qu'au niveau des métastases [38,39]. Ces carcinomes s'accompagnent souvent par un taux élevé de métastases et de mortalité et sont radio- chimio résistants [40,41].

Ces dernières années, malgré les grands progrès accompli dans le développement des inhibiteurs de la tyrosine kinase et du point de contrôle immunitaire [42] de nombreux patients arrivés au stade avancé ou métastatique décèdent par insensibilité ou intolérance à ces drogues [43,44].

Le diagnostic précoce et le traitement chirurgical à temps restent donc les meilleurs clés dans la prise en charge du carcinome rénal localisé [45, 46, 47] ; cependant 15% de ces derniers progressent ou métastasent à distance rendant nécessaires des analyses et des études plus approfondies et complètes des bio marqueurs pronostiques et prédictifs, ainsi que le contrôle et le suivi sur le plan biologique chez ces patients [48].

Les différents types identifiés il ya plusieurs années : CRCC, CP, Cchr et les carcinomes indifférenciés, pourraient avoir des aspects morphologiques (cytologique et architectural) intriqués, rendant ainsi le diagnostic difficile, aussi bien sur une pièce opératoire que sur un matériel exigü comme la biopsie [1, 49,50]. Cette méthode en performance dans la prise en charge des métastases de ces tumeurs [51], nécessite l'utilisation d'un panel d'AC comme : l'AMACR, CD10, CK7, CD117, CAXI, CCR, EMA, E-cadhérine, la Vimentine..... [52, 53,54].

En plus, depuis 1980 jusqu'à nos jours beaucoup de changement sont été portés dans la classification des tumeurs à cellules rénales [55, 56,57]. Alors que seulement 8 entités étaient connues il ya 3 décennies, actuellement l'organisation mondiale de la santé (OMS) a établi une liste de 55 types et sous types grâce à la pratique de l'immunohistochimie, l'analyse génétique et l'étude moléculaire [58,59].

Les carcinomes à cellules rénales classés selon les aspects morphologiques dans les syndromes familiaux de tumeurs rénales [60,14], plus fréquents au jeune âge, sont multifocaux et bilatéraux, montrant des lésions précoces et dispersées dans le parenchyme adjacent avec souvent des caractéristiques morphologiques spécifiques.

Ainsi dans le syndrome VHL, les tumeurs rénales ont un aspect morphologique typiquement composé de cellules claires [61].

Est-t-il possible d'envisager un suivi adapté au profil génétique des patients atteints par cette maladie ? [62].

-Le carcinome rénal héréditaire caractérisé par le carcinome papillaire de bas grade.

-Le syndrome Birt-hogg-Dubé présente des aspects associés de carcinome chromophile (Cchr) [63], de carcinome chromophile-oncocytaire et de l'oncocytaire [64].

-Les tumeurs rénales associées à la sclérose tubéreuse [65] sont souvent des angiomyolipomes avec parfois des carcinomes à cellules claires [66,67]. C'est un syndrome génétique rare causé par des mutations germinales dans le gène de la folliculine [68] et la majorité des carcinomes rénaux associés à ce syndrome sont moins agressifs que le CRCC sporadique et multifocal [69].

-Le cancer rénal associé à la leiomyomatose héréditaire est un syndrome de prédisposition tumorale caractérisé par le développement de léiomyomes cutanés et utérins liés à l'âge [70], les carcinomes peuvent correspondre aux CRCC, CP, CTC ou à une tumeur oncocytaire [71].

Les rares études cliniques, pathologiques et moléculaires démontrent qu'un diagnostic précoce avec un dépistage des personnes prédisposées est la meilleure prévention de ce syndrome prédisposant au cancer hautement agressif [72].

-Le carcinome rénal associé à une maladie kystique du rein (l'insuffisance rénale chronique terminale) ou en cas d'hémodialyse prolongée [73] est une tumeur d'architecture complexe dont le diagnostic différentiel se pose avec le carcinome rénal papillaire où seul le gain du chromosome 3, 16 et Y (Tableau1) permet de les distinguer [74, 75,76].

-Le carcinome à translocation TFE3 atteint les sujets jeunes avant l'âge 30 ans dans les deux tiers des cas et dont l'imagerie est proche de celle du carcinome à cellules claires, mais possèdent des anomalies génétiques spécifiques et les métastases sont présentes au moment du diagnostic dans 30 à 80% des cas avec une survie à 03 ans dans 14% [77,78].

-L'angiomyolipome (AML) a toujours été considéré comme une tumeur bénigne voir même un hamartome, il comporte des cas d'évolution agressive surtout celui avec une composante épithélioïde [79,80].

-Comment diagnostiquer les tumeurs biphasiques associant deux contingents de pronostics différents ?

-Comment détecter les rares carcinomes, mais hautement agressifs qui surviennent avant l'âge de 40 ans, ainsi que les formes sarcomatoides qui sont à la fois agressives et résistantes à la thérapie ciblée [81]?

- Est-il possible de surveiller tous les patients de stade localisé afin de détecter à temps une éventuelle métastase ?

IV- OBJECTIFS :

Notre travail possède des objectifs principaux et secondaires :

A- les objectifs principaux :

1-Etudier les aspects anatomopathologique des tumeurs parenchymateuses tout en précisant les facteurs pronostiques pour une meilleure prise en charge thérapeutique.

2- Etudier le statut du gène VHL dans 25 cas de carcinome rénal à cellules claires.

B- Les objectifs secondaires :

1- Etudier les aspects cliniques et épidémiologiques tout en rappelant les nouveautés concernant les modifications de la classification OMS 2016 et 2022.

2-Comparer nos résultats à ceux de l'OMS et des données de la littérature et tenter des explications en cas de divergences.

I- Anatomie [82] :

Organe paire, droit et gauche situés de part et d'autre de la colonne vertébrale (donc aux rapports différents). Organes rétro-péritonéaux coiffés chacun d'une glande surrénale. Il est entouré par une capsule fine, fibreuse et présente un bord externe convexe et un bord interne concave d'où se détache le Hile (Fig1) composé de l'artère rénale, la veine rénale et l'uretère qui respectivement ramène le sang, draine le sang veineux et l'urine. La coupe frontale d'un rein permet de distinguer sous la capsule fibreuse mince le parenchyme rénal composé d'une zone externe périphérique : la corticale et une partie centrale : la médulla.

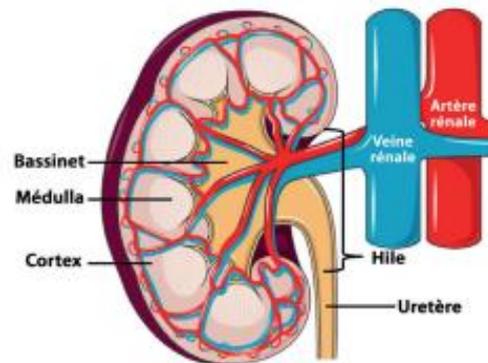


Fig 1 [82] : Anatomie du rein

Les reins sont localisés dans la partie postérieure de l'abdomen, de part et d'autre de la colonne vertébrale sous les dernières côtes et est relié à l'artère aorte et à la veine cave inférieure par l'artère et la veine rénale.

La médulla comporte 6 à 9 formations pyramidales : pyramides de Malpighi dont la base est dirigée vers la corticale. Elles sont séparées les unes des autres par les colonnes de Bertin qui sont en continuité avec la corticale. Des pyramides de Malpighi partent des formations étroites et longues à sommet tourné vers la capsule : les pyramides de Ferrein. La Corticale est située entre la capsule et les pyramides de Malpighi et se prolonge par les colonnes de Bertin.

-Lobe rénal : une pyramide de Malpighi et le parenchyme rénal qui l'entoure.

-Lobule rénal : une pyramide de Ferrein et le parenchyme qui l'entour.

-Cavités excrétrices intra-parenchymateuses : sont des petits calices situés au sommet des pyramides de Malpighi, les grands calices sont formés par la confluence des petits calices, qui forment le bassin qui se prolonge par l'extrémité supérieure de l'uretère, l'unité anatomique du rein composant le tube urinaire [83].

II- Histologie :

Le rein comporte deux régions distinctes : le cortex, où se trouvent les glomérules (rôle clé dans la filtration des déchets) et la médullaire composée essentiellement de tubules et de vaisseaux (Fig2) [84].

Chaque rein est composé d'environ un million de néphrons (glomérule et tubule).

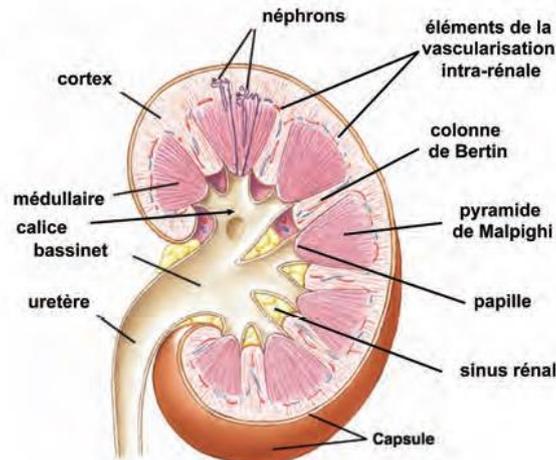


Fig 2 [84] : Coupe frontale du rein, structures internes .

- Le néphron : partie filtrante où se déroulent les étapes de la formation de l'urine : corpuscule ou glomérule de Malpighi, tube contourné proximal, anse de Henlé et tube contourné distal.
- Les tubes collecteurs : partie excrétrice, font suite aux tubes contournés distaux. Ils se déversent dans les petits calices au sommet des pyramides de Malpighi, au niveau de l'area cribosa [84].

III-Physiologie :

Les reins normaux assurent trois groupes de fonctions [85,86]:

- Élimination des déchets et l'excrétion des produits de dégradation du métabolisme cellulaire (déchets azotés) et des substances étrangères grâce aux néphrons.
- Le maintien de la composition du milieu intérieur donc de l'homéostasie de l'eau et des électrolytes (osmorégulation).
- La fonction endocrine par les synthèses de la rénine, de l'érythropoïétine et du calcitriol. L'érythropoïétine stimule la production de l'hémoglobine et des globules rouges par la moelle osseuse, la rénine avec l'angiotensine et l'aldostérone régulent la tension artérielle et le calcitriol qui stimule la réabsorption tubulaire du phosphore et du calcium [85].

I-Épidémiologie descriptive :

Les analyses descriptives de l'incidence des carcinomes rénaux à travers le monde et le taux de mortalité par ces cancers ont été récupérés à partir de la version récente de la base des données GLOBOCAN 2022, IARC 2018 [87,88].

Les aspects géographiques et temporels ont été analysés avec le taux d'âge standardisé (ASR) ajusté au standard de la population mondiale et exprimé par 100 000 avec le risque cumulatif de la probabilité de développer la maladie ou mourir de ses suites durant la vie (définie de 0-70ans) et en l'absence d'autres causes de la mort [87].

Le taux du cancer du rein est en augmentation considérable à l'échelle internationale, de répartition très variée selon la géographie, l'âge et le sexe [88].

A-Incidence :

Le cancer du rein était le 14^{ème} cancer des plus fréquents dans le monde [89] (Fig3), son Incidence globale était estimée à 273 518 en 2008. Le taux d'incidence d'âge standardisé globale était de 4 par 100 000 habitants par an [90].

Son incidence la plus élevée est en Europe, en Amérique du nord, ensuite en Australie où l'augmentation est estimée à 400 000 nouveaux cas par an [91]. Le taux le plus bas plus bas est en Inde, au Japon, en Afrique et en Chine.

L'incidence aux USA était de 15,3 par 100 000 habitants et par an entre 2006 et 2010, mais elle est 0,9-2,35/100 000 pour les hommes et de 0,5-1,7/100 000 pour les femmes en Afrique et au Moyen Orient (excepté au Liban qui est à 4,3/100 000) [92].

Les tumeurs rénales chez l'adulte, dominées par les carcinomes à cellules claires, représentent 2-3% des cancers et se situent au 3^{ème} rang des cancers urologiques après celui de la prostate et de la vessie.

Ces tumeurs, se caractérisent par une prédominance masculine avec un sexe ratio M/F qui était de 1,24 : 1 en 1990, est passé à 1,58 :1 en 2017 [1,2].

Les cancers rénaux occupent le 7^{ème} rang des cancers chez l'homme et le 9^{ème} chez la femme, ils se rencontrent au-delà de 50 ans en Europe et un peu plus précocement en Afrique [1].

Il est donc de plus en plus fréquent dans la pathologie urologique, en rapport avec l'amélioration des techniques de diagnostic et probablement le changement du mode de vie.

Il est essentiellement représenté par les carcinomes à cellules rénales qui représentent 85 à 90% des tumeurs du rein chez l'adulte, dont la majorité est à cellules claires (75%).

Dans notre pays, le nombre des cas des cancers urologiques en général et celui du rein plus précisément augmente d'année en année comme le confirme les données du registre du cancer (Sétif, Est Algérien) de 1986 à 2008 ; ils représentent 19% de l'ensemble des cancers [4,5].

En Algérie, les données GLOBOCAN 2022 révèlent 729 nouveaux cas de cancers rénaux par ans représentant 1,1% de l'ensemble des cancers, le classant au 20^{ème} rang avec un risque cumulatif de 0,18. Cette augmentation est surtout associée à la forte consommation du tabac et à d'autres facteurs émergents comme le régime alimentaire, le mode de vie et surtout les facteurs génétiques et ceux liés à l'environnement avec l'augmentation de l'espérance de vie de la population en général [93]. La prévalence sur 05ans est à 2263 cas avec une proportion de 5,0 par 100.000 habitants (GLOBOCAN 2022).

Il représente un problème majeur de santé publique qui nécessite une sensibilisation et une prise en charge adéquate.

B-Mortalité

Le taux de mortalité globale par cancer du rein est en constante augmentation dans le monde. En effet, il était de 68 140 en 1990 est passé à 72 019 en 2008 [35] et à 138 530 en 2017 [1]. En 2017 le taux de mortalité par cancer du rein était de 89 620 chez les hommes et de 48 910 chez les femmes (OMS 2022) [1].

Le cancer du rein occupe la 16^{ème} cause de mortalité par cancer à travers le Monde.

Le ratio mortalité /incidence est de 0,4 dans les pays industrialisés alors qu'il est de 0,5 dans les autres pays [94]. On rapporte 35 000 morts par ans en Europe [87,95], passés à 39 000 en 2022 [96], il se rapproche de 175 000 par an en 2024 [91].

En Afrique, en général le risque cumulatif d'incidence et de mortalité est le plus bas (Fig4)

Le taux de mortalité le plus élevé, dans ce continent est retrouvé en Égypte (2,4), La Libye (2,3), le Mali (1,8) et la Tunisie (1,7) [87].

En Algérie, selon GLOBOCAN 2022, le cancer du rein est classé au 20^{ème} rang selon le nombre des nouveaux cas parmi l'ensemble des cancers avec le risque cumulatif estimé à 0,18.

Le taux de mortalité par ce cancer est estimé à 371 par ans, représentant 1,0% des mortalités par cancer, le classant ainsi au 18^{ème} rang.

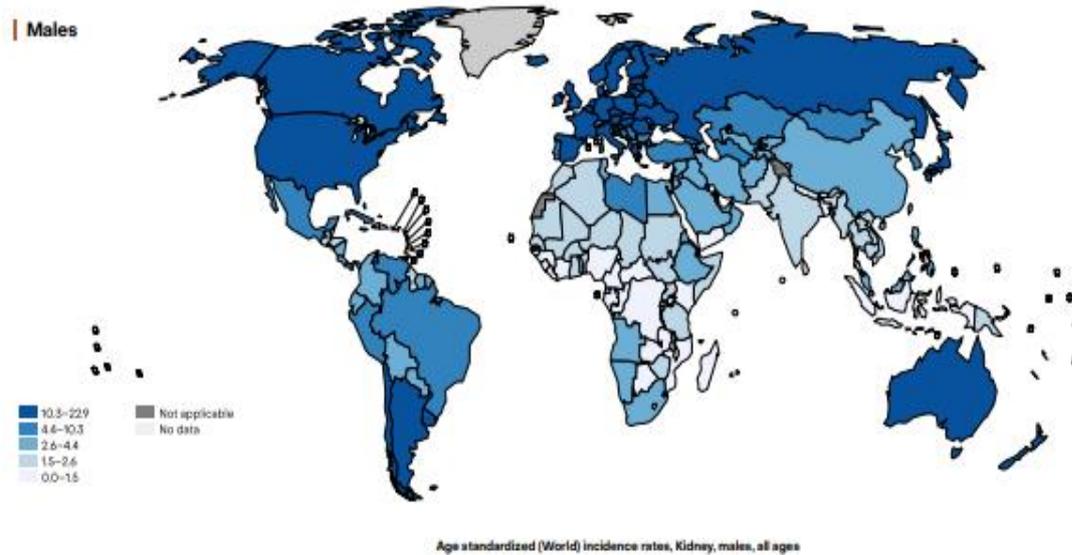


Fig 3 [4,89] : Taux d’incidences du cancer rein dans le monde. The Global Cancer Observatory Globocan 2022

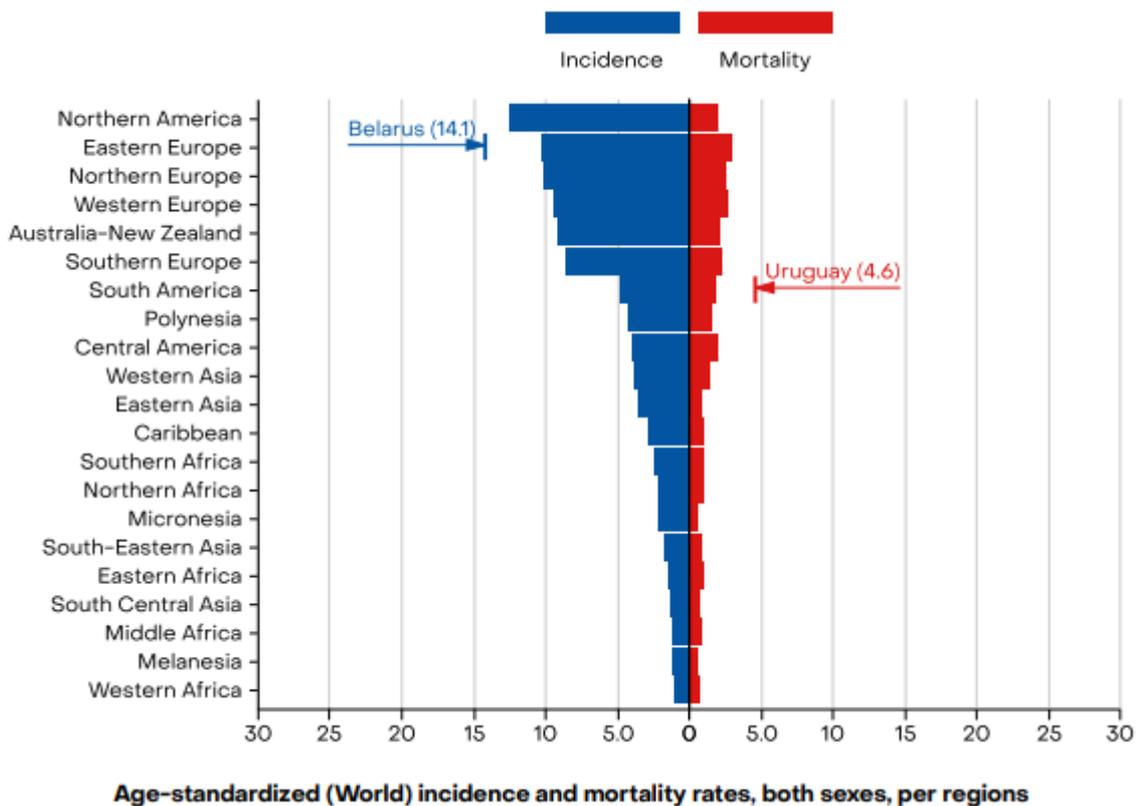


Fig 4 [89]: Age-Standardized Rate (World) per 100 000, Incidence and Mortality, Both sexes, in 2022 Kidney UN Regions

C-Survie :

Les résultats d’études de surveillance, d’épidémiologie et du résultat final indiquent qu’aux USA le taux de survie relative sur 05 ans des carcinomes rénaux chez les patients diagnostiqués entre 1983 et 1987 était de 56,4% est passé à 71,8% entre 2003 et 2009 [97].

Les données d'analyse, selon la taille tumorale et sur la période s'étalant de 1983 au 2002 indiquent que le taux de survie relative à 5 ans était plus important pour les tailles tumorales inférieures à 2 cm, comparé à celui de 2 à 4 cm.

Ainsi le taux de survie relative à 5 ans était bien meilleur, de 91,7% pour les stades localisés comparé au stade localement avancé qui était de 64,2% et les métastatiques de 12,3% [90].

II- Épidémiologie analytique

L'incrimination des facteurs de risque fixes et modifiables dans la genèse des cancers du rein, est bien établie [97]. 90% des carcinomes rénaux sont représentés par le CRCC, CP et Cchr dont le CRCC est le plus fréquent et le plus agressif. Ces trois types de carcinomes rénaux ont des valeurs pronostiques et prédictives très significatives [98].

A-Etiologie et facteurs de risque :

Le CRCC représentant 75% des carcinomes rénaux [1], se développe à partir des cellules de l'épithélium des tubes proximaux et se caractérise par ses métastases par voie hématogène aux poumons, foie et os [99]. Les mutations somatiques ou les délétions du gène VHL suppresseur de tumeur, localisé sur le bras court du chromosome 3 sont impliquées dans environ 45% des cas [100].

La variante héréditaire de type germinale de ce gène et les gènes de la sclérose tubéreuse représentant 5% des cas des CRCC, elle est de siège bilatéral et plus fréquente à un âge jeune [101].

Dans la pathologie tumorale rénale parenchymateuse les facteurs de risques sont nombreux, certains sont modifiables comme l'usage du tabac et de l'alcool, l'obésité, l'HTA non contrôlée et le mode de vie. D'autres non modifiables, à savoir l'âge, l'hérédité et la race.

1-L'obésité :

Est un facteur de risque, aussi bien chez l'homme que chez la femme et il est corrélé à l'indice de la masse corporelle. Ainsi, on a constaté que le gain du poids de plus 20kg entre 18 et 35 ans ou entre 35 et 50 ans est corrélé au risque du cancer rénal [1].

Le mécanisme n'est toujours pas bien élucidé, évoquant l'inflammation chronique avec dérèglement immunitaire, promoteur potentiel de la carcinogénèse [2].

La carcinogénèse pourrait également être liée à l'effet de médiation des récepteurs endocrines des hormones stéroïdes. A noter que les femmes se présentent plus rarement que les hommes au stade avancé [102].

2-Le tabac :

L'incidence est beaucoup plus élevée chez les fumeurs que chez les non-fumeurs et elle est fortement dose dépendante [1]. Le tabac double le risque de développer un cancer rénal (comparé aux non-fumeurs) [100] et les patients arrivés au stade avancé sont plus souvent de grands fumeurs de cigarettes [103].

3-L'hypertension et son traitement :

L'hypertension artérielle et ses différents traitements sont associés au risque de cancer du rein et les diurétiques sont les plus incriminés [104].

4-La maladie kystique acquise :

Les études ont révélé que le risque de développer un cancer rénal est multiplié par 100 chez les hémodialysés qui développent des kystes rénaux par rapport à la population générale.

5-L'exposition au trichloréthylène :

Solvant chloré utilisé dans l'industrie des produits de dégraissage, peinture etc.

Il peut être à l'origine du développement du carcinome rénal, l'IARC l'a classé comme carcinogène humain surtout pour le cancer rénal [105].

6-Les facteurs démographiques :

L'incidence des carcinomes rénaux varie d'un pays à un autre et d'une région à une autre. Ainsi, en Californie (état des USA), des études épidémiologiques performantes ont démontré que le taux d'incidence des carcinomes rénaux augmentent de façon significative, mais avec un plus faible taux de survie chez les patients d'origine Africaine et Hispanique, comparé aux autres races [106].

La durée de survie est la plus basse chez les patients d'origine africaine, même au stade localisé [107] et les facteurs de risque connus des carcinomes rénaux sont rencontrés

beaucoup plus chez les sujets jeunes dans cette catégorie que chez le reste de la population. [108].

7-Les facteurs de prédisposition génétique :

Les facteurs génétiques sont le plus souvent incriminés dans le développement des cancers du rein [109,110].

En effet il existe 10 syndromes familiaux à risque très élevé de développer des carcinomes rénaux, dont l'étude a permis de déceler les gènes en cause et l'altération des voies métaboliques dans les différents aspects du cancer du rein [90].

La maladie de Von Hippel Lindau (VHL) comporte le carcinome rénal à cellules claires ayant eu une base génétique bien définie. Après deux décennies d'autres gènes incriminés dans d'autres syndromes héréditaires ont été identifiés [111].

8- L'âge :

Le carcinome rénal sporadique est la maladie du sujet âgé, la moyenne d'âge du diagnostic est de 64 ans aux USA. Les patients atteints de syndrome VHL développent le CRCC à une moyenne d'âge de 44 ans avec souvent une localisation bilatérale [112].

9-Le genre :

Comme dans la majorité des néoplasies, les carcinomes rénaux sont un peu plus fréquents chez l'homme [100], dans les deux-tiers des cas de fréquence et de décès ce qui a été expliqué en partie par la fréquence des facteurs de risque (Tabac, alcool...) [98].

I-CLINIQUE**A-Symptomatologie :**

Les masses ou néoplasies rénales sont d'évolution insidieuse et restent asymptomatiques jusqu'aux stades tardifs [98].

Plus de 50% des carcinomes rénaux sont diagnostiqués lors d'une imagerie non invasive (thoraco-abdominale), effectuée pour d'autres symptômes non spécifiques ou maladies abdominales [113].

La classique triade : douleur, hématurie macroscopique et masse abdominale palpable est rare (6-10%) est corrélée à un aspect histopathologique agressif ou à un stade avancé et la survie est fortement lié au stade au moment du diagnostic [98].

Une varicocèle bilatérale ou un œdème des deux extrémités peuvent être également des symptômes de l'évolution de la maladie [105].

L'hématurie macroscopique nécessite une TDM, urographie et une consultation urologique avec cystoscopie.

Les syndromes paranéoplasiques comme l'HTA, hypercalcémie polycytémie sont retrouvés chez 20% des patients présentant un carcinome rénal.

Certains patients présentent des symptômes de la maladie métastatique comme une douleur osseuse, fièvre, perte du poids, ou encore une toux persistante [105], imposant un bilan complet incluant l'imagerie du thorax et de l'abdomen.

B-Prise en charge :

Les options de prise en charge courantes d'un patient présentant une masse rénale comprennent, l'ablation chirurgicale par néphrectomie [114] partielle ou radicale, l'ablation thermique, la surveillance active et une attente sous surveillance.

Le traitement doit être adapté en fonction des facteurs cliniques, des caractéristiques de la masse et des préférences du patient [115,116].

La décision de prise en charge doit être partagée entre urologues, radiologues, pathologistes et oncologues dans le cadre des réunions de concertation pluridisciplinaire (RCP) [117].

Les masses rénales de moins de 1cm restent sous observation, celles de plus de 1 cm seront réséquées ou biopsiées [105].

C-Pronostic

L'indicateur pronostique le plus puissant est la stadification pathologique. Les patients de stade p T1 et pT2, au moment du diagnostic ont un taux de survie à 5 ans de 80 à 90% [118] ; Les indicateurs cliniques de mauvais pronostic incluent les scores du statut fonctionnel bas (score de performance de Karnofsky ou d'ECOG-PS), taux élevé de la lactate déshydrogénase dans le sérum, hémoglobine basse, l'élévation du taux de calcium et une comorbidité au diabète sucré [118].

Il existe souvent une comorbidité influençant l'évolution même des cas localisés [116].

Les éléments de mauvais pronostic sont : l'âge, le grade, le stade, les métastases ganglionnaires ou viscérales, la comorbidité, l'infiltration graisseuse, la présence de nécrose et la taille tumorale supérieure à 7 cm [119].

II-IMAGERIE :

Souvent, les tumeurs rénales sont diagnostiquées par échographie abdominale ou par Tomodensitométrie.

En imagerie, les masses rénales sont classées en solides et kystiques [120].

Dans la pathologie tumorale parenchymateuse du rein, la classification histologique est d'une importance cruciale vu, la signification pronostique et l'implication thérapeutique de ses différents types, ce qui rend pertinent l'orientation ou les suspicions histologiques préopératoire de l'imagerie [121].

Elle joue un rôle déterminant dans le diagnostic, le stade et le suivi [122].

Le CRCC, le CP et le CChr étant les plus fréquents des carcinomes rénaux, leurs caractéristiques radiologiques suivies ou non de biopsie, seraient d'une importante utilité dans les conditions de chirurgie difficile comme la maladie métastatique, masse tumorale centrale sur rein unique et chez les patients candidats à la thérapie ciblée [121].

De nouvelles stratégies thérapeutiques sont actuellement développées pour le cancer du rein, comme l'ablation par cryo et radiofréquence, la thérapie ciblée moléculaire (médecine personnalisée) [123] et la surveillance active nécessitent l'établissement en préopératoire des caractéristiques des masses rénales [124].

A- l'échographie (Fig35) :

Depuis longtemps l'échographie est une technique reconnue pour le diagnostic des tumeurs rénales. Parfois le diagnostic de nature tissulaire est impossible et l'examen Doppler n'est pas optimal pour détecter la micro vascularisation [125].

L'échographie avec produit de contraste est une nouvelle technique, utile aussi bien pour la détection que pour la caractérisation des lésions [34].

Elle apprécie la structure homogène ou hétérogène de la tumeur, la régularité de son contour ainsi que celle de la capsule et de la graisse périphérique.

B- La Tomodensitométrie (TDM) (Fig 36) :

L'échographie et la TDM sont les plus utilisées dans le diagnostic des masses rénales.

Sauf contre-indication ou résultat indéterminé, le scanner est un excellent moyen dans la prise en charge diagnostique et la stadification des tumeurs rénales [126,127].

Il présente une sensibilité à 88%, mais sa spécificité est de 75%, ce qui reste assez faible par rapport à celle de l'IRM [128].

Il permet d'apprécier la densité, hypo ou hyperdense ou hétérogène, le type de la lésion tissulaire, kystique ou les deux, les contours réguliers ou irréguliers (Fig 6), le rehaussement au produit de contraste présent ou absent, la capsule franchie ou pas et la graisse infiltrée ou pas [129].

L'uro-scanner est plus utilisé pour une bonne évaluation de la tumeur pour les patients avec index de masse corporel (IMC) de 25 et plus [130].

C- L'Imagerie par Résonance Magnétique: (Fig 37)

L'imagerie par résonance magnétique (IRM), principalement recommandée lorsque la TDM est contre indiquée (allergie au produit de contraste ou risque de néphropathie) [131], elle est bien placée pour évaluer le large spectre des masses tumorales qui se développent dans le parenchyme rénal, par sa capacité à bien visualiser le contraste du tissu mou [132].

Les images de haute qualité aident au diagnostic des tumeurs malignes par leur détection et leur visualisation très aisée [133]. La présence de rehaussement est un critère important des tumeurs malignes [129].

Concernant l'imagerie nucléaire en oncologie rénale, la scintigraphie au SESTAMIBI a démontré une excellente sensibilité pour différencier un carcinome à cellules rénale (CCR) d'une tumeur bénigne du rein (oncocytome rénal), mais l'examen n'est pas recommandé pour le diagnostic des tumeurs du rein [134].

Le CRCC, la variété la plus fréquente des carcinomes rénaux (70-75%), présente des images compatibles avec ses aspect histologiques : Hyper vascularisation et aspect hétérogène lié à La nécrose, l'hémorragie, les kystes et les calcifications [135,125].

La nécrose est plus fréquente dans les volumineuses tumeurs de plus de 4 cm.

Le taux de nécrose est également associé à haut grade histopronostique.

Au scanner, ces tumeurs présentent une intense prise de contraste, dans la phase cortico-médullaire [125].

Le pronostic des lésions kystiques est évalué selon la classification de Bosniak [annexe4].

A noter que la classification de Bosniak a montré que la majorité des tumeurs rénales kystiques complexes sont malignes, notamment celles classées 3 avec un type histologique dominé par le CRCC. Cependant ces tumeurs sont souvent de stade et de grade avancés [122].

Sur le plan thérapeutique, la néphrectomie élargie reste le traitement de référence des cancers rénaux au stade localisé, d'où l'intérêt du diagnostic précoce. Cependant ces dix dernières années, des avancées thérapeutiques significatives dans la prise en charge de ces cancers ont été notées [136] qui sont:

-Le développement des traitements ablatifs conservateurs par la tumorectomie ou la néphrectomie partielle.

-L'usage des thérapies ciblées dans les formes localement avancées et métastatiques [137,138].

Grâce au développement de l'imagerie comme l'échographie et l'IRM et l'Uro-scanner, on assiste à la détection de plus en plus précoce de ces tumeurs, donc de petite taille et par conséquence un traitement conservateur est plus souvent préconisé avec diminution de la morbidité et surtout de la mortalité chez les jeunes patients, même dans les syndromes familiaux [139].

I-Introduction

Qu'est ce qui a changé dans la classification OMS 2022 [1] :

L'avant dernière classification OMS des carcinomes du rein (RCC) de 2016 / 4^{ème} édition prenait en compte pour le diagnostic des différents sous-types histologiques l'aspect histologique et cytologique des tumeurs : Carcinome à cellules rénales, papillaire, chromophile, leur localisation : Carcinome des tubes collecteurs, Carcinome médullaire, l'association à une maladie kystique acquise ou à un syndrome héréditaire : RCC associé à une leiomyomatose héréditaire, carcinome par mutation de la fumarate hydratase/FH ou RCC par mutation de la succinate déshydrogénase/SDH [140].

Contrairement aux tumeurs du système nerveux, la classification des tumeurs rénales n'est pas encore basée uniquement sur les altérations moléculaires.

Dans la 5^{ème} édition de la nouvelle classification OMS 2022, 3 groupes de tumeurs ont été modifiés :

-Le groupe des tumeurs oncocytaires/éosinophiles ; Ce groupe comporte toujours l'oncocytome et le carcinome rénal chromophile classique ou éosinophile, mais auquel on a rajouté les autres tumeurs rénales oncocytaires [141,142].

-Le groupe des tumeurs à définition moléculaire, qui nécessite évidemment une analyse moléculaire pour que leur diagnostic soit posé, c'est le cas des carcinomes avec réarrangement TFE3 (Translocation TFE3), de TFEB (translocationTFEB ou amplification TFEB) les carcinomes rénaux ELOK muté ou (TECB), les déficients en fumarate hydratase (FH), les déficients en succinate déshydrogénase (SDH), ceux avec réarrangement ALK, et le carcinome médullaire déficient SMARCB1 (INI1) [1].

- Le groupe des autres tumeurs rénales : comporte un ensemble de tumeurs et carcinomes de caractéristiques morphologiques différentes dont certains sont non spécifiques.

Notre génome est porté par 23 paires de chromosomes, supports de nos informations génétiques. Schématiquement deux grandes approches utilisant des outils différents permettent son analyse [143] :

-La génétique moléculaire avec le séquençage, qui permet une analyse ciblée des gènes [144].

-La cytogénétique utilisant le caryotype qui permet une analyse globale du nombre et de la structure des chromosomes (Fig5).

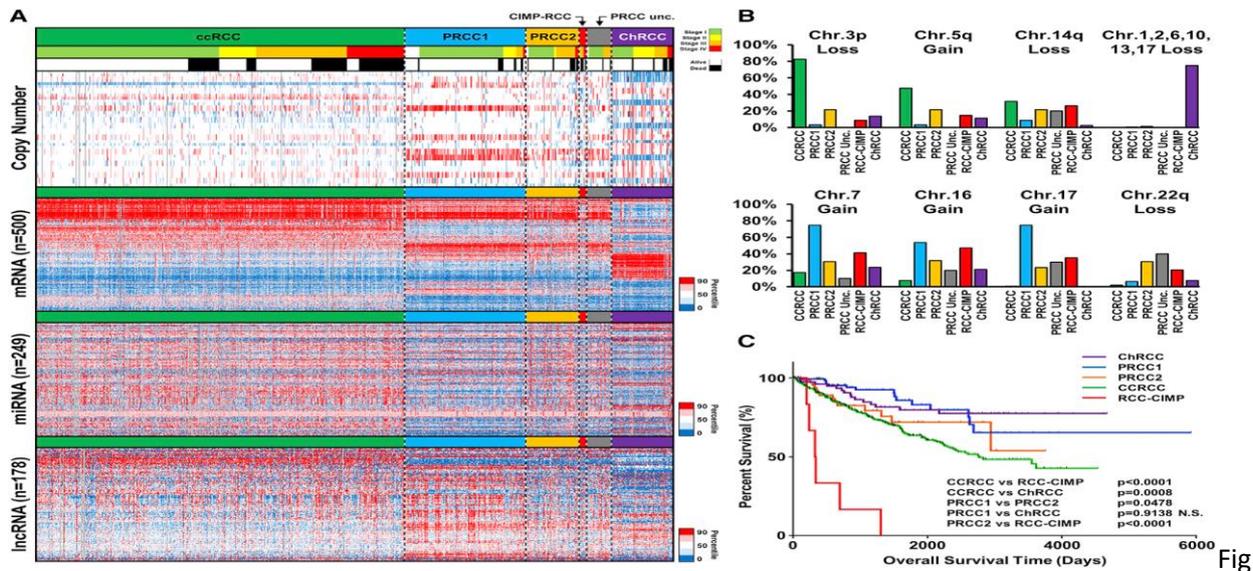
La principale limite du caryotype est son niveau de résolution qui ne permet pas de détecter des anomalies de moins de cinq méga bases. Ainsi, l'utilisation conjointe d'outils de cytogénétique et de génétique moléculaire, à l'origine du développement de nouvelles techniques permettent une analyse globale du génome avec un très grand niveau de résolution.

Actuellement, la plus performante d'entre elles est l'hybridation génomique sur micro réseau ou CGH array dont les applications sont utiles pour le diagnostic.

Comme les problèmes d'interprétation peuvent survenir soulevant des questions d'éthique, un encadrement est nécessaire [53].

Tableau 1 [2] : Caractéristiques génétiques des tumeurs rénales

Types de tumeurs	fréquence	Sex-ratio	Origine	Bilatéralité	Caractéristiques génétiques
Carcinome à cellules claires	75%	2H /1F	Tube contourné proximal	Non	Perte du bras court du chromosome 3
Tumeurs tubulopapillaires	10%	8H/1F	Tube contourné distal	Oui	Perte du chromosome Y. Gain des chromosomes 7 et 17
Carcinome à cellules chromophobes	5%	F>H	Tube collecteur (cortical)	Non	Perte des chromosomes 1, 2,6, 10, 13 et/ou 17
Carcinome des tubes collecteurs	1%	H>F	Tubes collecteurs médullaire	Non	Perte q1 Perte p8



5 [2] : Comparaison des types histologiques les plus fréquents par rapport aux profils génomiques :
 A- nombre de copie de chromosome (par ordre descendant rouge : gain, bleu : perte), ARNm, ARN micro, ARN Inc. visualisés dans la 1^{ère} carte par ordre de type histologique, stade et le statut vital.
 B- pourcentage du nombre de copies de chromosomes altérés selon les différents types histologiques.
 C- différences de survie globale des patients par types histologiques.

Que ce soit dans les formes sporadiques ou héréditaires, une anomalie du gène VHL localisé sur le bras court du chromosome 3 (3p25) est fréquemment retrouvée. Elle a pour conséquence une inactivation de ce gène par délétion, mutation ou hyperméthylation du promoteur [145,146]. L'absence de la protéine pVHL ou la diminution de son expression est ainsi impliquée dans les phases initiales de la tumorigénèse des CRCC [147].

A l'état physiologique, la protéine suppresseur de tumeur pVHL est capable d'ubiquitinyler la protéine HIF (hypoxia inducible factor) provoquant ainsi sa dégradation par le protéasome. La protéine HIF est un facteur de transcription induisant l'expression de nombreux gènes importants dans la régulation de l'angiogénèse (VEGF, PDGF) [117], la croissance cellulaire (TGF β), ou la survie cellulaire (CA IX). En situation d'hypoxie ou lorsque le gène VHL est muté ou délété, l'HIF est stabilisé et est alors libre d'induire l'expression de ses gènes cibles comme le VEGF et le PDGF qui codent pour des protéines impliquées dans la néoangiogénèse tumorale, favorisant ainsi la croissance tumorale et l'extension à distance. La connaissance de ces mécanismes a conduit au développement de molécules antiangiogéniques [117], ciblant les voies moléculaires impliquées dans la prolifération cellulaire et la résistance à l'apoptose (VHL / HIF / VEGF / MAPK) [148,149].

La dérégulation de la voie du VHL pourrait expliquer leur chevauchement morphologique et immunohistochimique.

Dans la grande majorité des cas, les CRCC apparaissent de « novo ». Plus rarement, la maladie de VHL pathologie héréditaire à transmission autosomique dominante peut être évoquée chez des sujets jeunes atteints de CRCC [148].

La mutation causale du gène VHL est identifiable chez presque tous les patients atteints de syndrome VHL [150]. C'est une mutation ponctuelle portant sur la séquence codante (Tableau3), mais on retrouve également des micros délétions, des mutations étendues ou une hyperméthylation du promoteur [151].

II-ASPECTS HISTOPATHOLOGIQUES:

A- Les tumeurs à cellules rénales

1-Tumeurs rénales à cellules claires:

a- Carcinome rénal à cellules claires (CRCC) :

Le plus fréquent des tumeurs et des carcinomes rénaux (70 à 75%), il a fait l'objet de très nombreuses études et analyses cliniques radiologiques pathologiques, immuno histochimiques et moléculaires afin d'améliorer son pronostic, par l'établissement des marqueurs prédictifs et l'instauration de nouvelles et efficaces thérapies ciblées [152,153]. 20% des patients se présentent avec un CRCC à un stade métastatique, 30% des stades localisés développeront des métastases à distance après résection complète de la tumeur primitive [154].

C'est une tumeur généralement exophytique à l'imagerie avec rehaussement et aspect hétérogène (Fig 36A).

Macroscopiquement ce type de carcinome est d'aspect et de taille variés, habituellement charnu de couleur jaune-chamois avec des zones myxoides (Fig 38), kystiques et hémorragiques nécessitant, comme toutes les tumeurs une bonne prise en charge macroscopique [155].

C'est une prolifération carcinomateuse composée de cellules claires à cytoplasme optiquement vide associé à un riche réseau vasculaire avec des remaniements hémorragiques et myxoides. Dans les formes de haut grade, G3 et G4 les cellules ont un aspect plus éosinophile [2,156] et des anomalies nucléaires (Fig 61 et 62). Son architecture est variable, aspects solide, alvéolaire et/ou acinaire parfois pseudo-papillaire avec un fin et riche réseau capillaire [Fig 39]. Les structures papillaires et acinaires peuvent être dilatées, lui conférant un aspect micro kystique.

Cette hétérogénéité est liée aux mutations génomiques codant les facteurs de la voie de l'accentuation de l'angiogénèse, entraînant une hétérogénéité intra tumorale et une détérioration du micro environnement tumoral [157]. Ils se caractérisent par une composante sarcomatoïde d'importance variable [158], (Fig 40).

Ces aspects sarcomatoïdes et/ou rhabdoïdes se voient dans les types de haut grade avec une nécrose tumorale d'étendue variable (Figures 41, 42,43).

-Le grading nucléolaire ISUP/WHO [1]: (Fig 24-27):

Grade 1 : Nucléole absent invisible au Gx400.

Grade 2 : Nucléole éosinophile observé au Gx400 mais pas au Gx100.

Grade 3 : Nucléole proéminent et éosinophile au Gx100.

Grade 4 : Pléomorphisme nucléaire, cellules géantes et ou une différenciation sarcomatoïde ou rhabdoïde.

Le carcinome rénal à cellules claires sarcomatoïde (CRCC S) est rare, mais il est souvent associé à des métastases synchrones donc de mauvais pronostic [159]. La majorité des patients atteints de CRCC S présente une tumeur rénale volumineuse (Fig 41).

b- La néoplasie rénal kystique multiloculaire de faible potentiel de malignité (NKMF):

Tumeur rare, connue précédemment comme carcinome rénal kystique [1], c'est un sous type des tumeurs à cellules claires qui représente moins de 1% des néoplasies rénales.

Ses critères diagnostiques ont été introduits pour la première fois dans la classification de l'OMS 2016 comme une entité composée seulement de kystes avec des groupes de cellules claires (Fig 46), non extensives [160].

Elle survient chez l'adulte à un âge moyen de 55ans, avec une légère prédominance masculine, elle est difficile à distinguer des lésions non néoplasiques et du carcinome avec dégénérescence kystique sur imagerie [161]

Tumeur indolente, exclusivement kystique multiloculaire de taille variée, mais bien limitée ; souvent unilatérale et solitaire, parfois de découverte fortuite quand elle est de petite taille au sein de lésions de pyélonéphrite chronique [162].

Ces multiples cavités kystiques sont séparées par des septas fibreux soulignés par des cellules au cytoplasme clair de grade nucléolaire 1 ou 2 (ISUP/WHO).

Parfois peuvent exister des amas cellulaires mais sans caractère extensif et sans nécrose ou invasion vasculaire ou bien de différenciation sarcomatoïde [160].

La NKMFEM est une tumeur d'excellent pronostic, d'où l'indication de la chirurgie conservatrice surtout si la taille est inférieure ou égale à 4cm avec un bon suivi par des contrôles périodiques [163].

2-Tumeurs rénales papillaires

a-Adénome papillaire du rein (AP):

C'est une tumeur bénigne non encapsulée (incorporé au parenchyme rénal), caractérisée par des structures papillaires, tubulaires ou tubulo-papillaires, de faible grade histologique et ne dépassant pas 15 mm de grand axe, donc de découverte microscopique.

Les cellules sont pâles au cytoplasme réduit et à noyau rond à chromatine condensée, sans pléomorphisme (Fig 47) avec un nucléole réduit et sans mitoses atypiques [1].

b-Carcinome rénal papillaire (CP):

Est une néoplasie maligne, bien circonscrite d'architecture papillaire, dérivée de l'épithélium tubulaire. Les axes papillaires conjonctivo-vasculaires fins sont souvent occupés par des histiocytes spumeux (Fig 48) et des corps psammommateux [1].

D'autres tumeurs d'architecture papillaire peuvent montrer des aspects variés, l'orientant vers des tumeurs à cellules rénales différentes comme les carcinomes à translocation de la famille MiT, celui associé à la leiomyomatose héréditaire, le carcinome des canaux collecteurs ou encore le carcinome tubuleux mucineux et à cellules fusiformes.

L'aspect des cellules tumorales bordant les papilles du carcinome papillaire, permet de différencier deux types :

-Le carcinome papillaire de bas grade (BG) (Fig 48) présente une seule couche de noyaux réguliers et au cytoplasme pâle réduit.

-Le carcinome papillaire de haut grade (Fig 49), sans différence significative à la macroscopie, mais il est souvent de grande taille avec des remaniements nécrotico-hémorragiques.

Au microscope, il présente des noyaux pseudo-stratifiés de haut grade au cytoplasme abondant éosinophile.

Ce type de carcinome est parfois associé au syndrome de leiomyomatose héréditaire [164].

Cependant, les deux aspects peuvent être associés.

Le CP composé de cellules au volumineux cytoplasme, finement granuleux avec un noyau d'aspect oncocytique-like souvent de bas grade est un CP oncocytaire.

Leurs noyaux sont disposés en une seule couche linéaire.

Il existe également une néoplasie papillaire à polarité inversée, de meilleur pronostic que le CP, caractérisé par un noyau de bas grade et un cytoplasme éosinophile ou clair [165].

3-Tumeurs rénales oncocytaires et chromophobes:

a -Oncocytome rénal : (Onc)

Est le plus fréquent des néoplasies rénales bénignes, il représente 3 à 7% de l'ensemble des masses rénales. Initialement appelé adénome oncocytaire, il possède des caractéristiques radiologiques permettant une prise en charge optimale avec une possibilité de chirurgie conservatrice même pour les tailles > 4cm [166].

Il n'est pas possible, actuellement de différencier sur imagerie entre oncocytome et carcinome rénal [167]. Cependant la présence d'une fibrose surtout dans la zone centrale est caractéristique de l'oncocytome [168] et souvent une tumeur bien limitée (Fig 37B).

C'est une tumeur bien circonscrite assez souvent petite parfois > 4cm (24%) sans aucun effet négatif sur la fonction rénale [169]. De siège cortical (Fig 50B), elle est non encapsulée, solide, marron foncé à la tranche de section avec des zones de fibrose centrale.

Habituellement l'Onc ne présente pas de zone de nécrose, mais des zones d'hémorragie et des lésions kystiques peuvent se voir (20-27%) [170]. Cependant, l'extension intra vasculaire et/ou périrénale ne doit pas faire changer sa bénignité [69].

Néoplasie bénigne, d'architecture solide en nids ou Kystique, composée de cellules éosinophiles reflétant leur richesse en mitochondries, à noyau petit, rond et régulier (Fig 51).

Parfois on retrouve des foyers de cellules aux noyaux plus ou moins volumineux et hyper chromatiques (Fig 51) qui n'influent pas sur sa bénignité [170].

Le diagnostique différentiel entre un oncocytome et les tumeurs malignes oncocytaires reste un déficit pour le pathologiste dans les formes atypiques [170].

b -Carcinome rénal à cellules chromophobes (Cchr) :

C'est le troisième type des carcinomes rénaux en termes de fréquence, ses cellules dérivent du néphron distal.

Sans aspect radiologique spécifique, mais il s'agit souvent d'une volumineuse tumeur (Fig 36B et 37A).

Le diagnostic est établi sur l'aspect de grandes cellules à membrane proéminente, à noyau fripé, cerné par un halo clair et au cytoplasme pâle ou éosinophile (Fig 54).

Dans les formes typiques on note des cordons de cellules tumorales séparées par des septats vasculaires incomplets, parfois hyalinisés [171].

On retrouve deux types de cellules, les une grandes et pâles périphériques, les autres centrales plus petites, éosinophiles à noyau régulier. Ces cellules présentant parfois des atypies ont une teneur élevée en protéoglycane dans leur cytoplasme fortement teinté au fer colloïdal de Hale. Macroscopiquement ce carcinome est assez souvent volumineux, de taille moyenne de 6cm donc supérieure à celle des autres sous-types histologiques, la couleur varie du beige, jaune au brun (Fig 52 et 53), on note parfois une cicatrice centrale.

Sur le plan moléculaire, le Cchr comme l'Onc exprime le proto oncogène RON, leur conférant un chevauchement immunohistochimique (IHC) [172].

Nous avons néanmoins rencontré des difficultés diagnostiques, lorsque ces petites cellules éosinophiles prédominent réalisant un aspect typique d'oncocytome ou bien quand les deux contingents se combinent, réalisant l'aspect de tumeur hybride associée parfois au syndrome Birt-Hogg-Dubé [173].

Contrairement au CRCC et le CP, le Cchr est d'excellent pronostic, les métastases et les récives sont exceptionnelles [174,175].

c -Les autres tumeurs oncocytaires du rein :

C'est un groupe hétérogène de tumeurs oncocytaires autre qu'un oncocytome, un carcinome chromophobe ou autres tumeurs avec une composante éosinophile, il comporte :

-La tumeur oncocyttaire de bas grade, décrite comme une entité à part par GUPS (Genitourinary Pathology Society) [176], positive au CK7 (diffus et intense), négatif au CD117, CK20 et Vimentine [177].

-La tumeur à cellules vacuolaires éosinophiles ou oncocytaires de haut grade d'évolution agressive.

-Le CP oncocytaire, composé de cellules au volumineux cytoplasme, finement granuleux avec un noyau d'aspect oncocytique-like souvent de bas grade (Fig 55) ; leurs noyaux sont disposés en une seule couche linéaire.

Ce type de tumeur n'est pas encore bien individualisé. On note la présence de nécrose et d'hémorragies avec des pigments d'hémosidérine intra-cytoplasmique, particulièrement dans le type de bas grade [178], d'où l'établissement d'un seul type de carcinome papillaire (CP) dans la nouvelle classification OMS 2022.

-Le carcinome rénal inclassé de bas grade à cellules éosinophiles est une tumeur rare du rein récemment décrite, mais non intégrée dans la classification OMS 2016, très proche morphologiquement de l'oncocytome, il est méconnu de la plupart des pathologistes et cliniciens. Il se compose de cellules oncocytaires s'agençant en plage diffuses, sans nids cellulaires, ce qui permet de le différencier de l'oncocytome et il a une expression hétérogène au CK7 [178]. Sa tumorigénèse est codée par la voie du gène mTOR [176].

4-Les tumeurs des canaux collecteurs :

a- Le carcinome des canaux collecteurs (CTC):

C'est un carcinome rénal rare, mais hautement agressif, il représente 1 à 2 % des carcinomes rénaux. Il se développe à partir de l'épithélium des tubules rénaux distaux de Bellini, donc de siège médullaire, il est souvent diagnostiqué au stade métastatique (ganglions, os, poumon, foie....) [179].

Sans particularité macroscopique, (parfois blanchâtre multinodulaire de siège médullaire), il se caractérise à l'analyse microscopique par des cellules néoplasiques polygonales, à noyau irrégulier avec un nucléole proéminent et au cytoplasme abondant éosinophile ; Ces cellules se disposent en cordons ou en structures tubulo-papillaires au sein d'un stroma desmoplastique, dissocié par la nécrose et l'hémorragie [180] avec parfois une différenciation sarcomatoïde associée [181].

Il est de mauvais pronostic dans la majorité des cas, avec une médiane de survie de 30 mois après néphrectomie quand elle est possible, car la majorité des patients arrivent à l'état métastatique à l'heure du diagnostic et par conséquent ne sont pas opérables [182].

Le diagnostic devrait faire éliminer un carcinome urothélial et une métastase d'un adénocarcinome [183,184], parfois il faut éliminer un carcinome rénal médullaire [185].

Le diagnostic précoce suivi d'un traitement chirurgical et d'immunothérapie pourrait améliorer le pronostic [186].

5-Les autres tumeurs rénales :

a -Tumeur rénal papillaire à cellules claires (TPCC) :

Est une tumeur carcinomateuse appartenant au groupe des carcinomes rénaux et partageant les aspects morphologiques du CRCC et du CP, donc son diagnostic repose sur des critères bien précis [187]. Actuellement, cette tumeur classée comme une entité distincte peut être associée à la maladie rénale terminale [188].

Souvent unique et homolatéral [187], elle peut être multifocale ou bilatérale [189].

Néoplasie rénale épithéliale de bas grade et de pronostic indolent, souvent petite ne dépassant pas 4 cm [190,191].

De structure tubulo-papillaire, elle se compose de cellules claires de bas grade (Fig57), disposées en tubules, en nids et en papilles, ses cellules ont des noyaux orientés vers la lumière [187].

Cette tumeur montre une mutation du gène VHL [187].

Le diagnostic différentiel peut se faire avec les autres carcinomes rénaux aux aspects à cellules claires comme CRCC à architecture papillaire, CR à translocation, CP avec des aspects à cellules claires [192]. Ces derniers sont beaucoup plus agressifs, d'où la nécessité d'établir le profil moléculaire pour trancher dans les cas douteux [187].

b -Carcinome tubulo-mucineux et à cellules fusiformes (CTMCF) :

Néoplasie rénale épithéliale carcinomateuse assez rare (<1% de toute les tumeurs) et souvent de bas grade, elle se voit plus souvent chez la femme (ratio F:H=3:1). Elle se compose de tubules, de cellules fusiformes et d'un stroma myxoïde d'association variable [193]. Les cellules sont rondes, focalement claires ou oncocytaires ou encore vacuolaires à noyau petit et à chromatine dispersée, rarement nucléolé (Fig 58). Des aspects atypiques peuvent se rencontrer avec un stroma pauvre en mucus (peut être absent), un haut grade nucléaire, un aspect pseudo sarcomatoïde et la présence de nécrose [194].

A ces stades avancés, les métastases peuvent se voir ce qui impose un suivi même pour les cas localisés [195].

Le premier diagnostic différentiel est le CP basé sur les aspects morphologiques et immunohistochimiques IHC [196].

Ce type de carcinome est d'évolution favorable, mais des études moléculaires seraient toujours intéressantes pour ce groupe de tumeurs [194].

c-Carcinome rénal tubulokystique (CTK):

Tumeur Incluse, pour la première fois comme entité à part dans la classification de l'OMS 2016. C'est un carcinome rare, moins de 100 cas sont rapportés dans la littérature.

L'ISUP et l'OMS recommandent, pour le diagnostic des aspects macroscopiques et microscopiques typiques pour ce type de tumeur [197].

Néoplasie épithéliale kystique composée exclusivement de structures tubulo kystiques, auxquelles peuvent s'associer des structures papillaires.

Le diagnostic différentiel se pose avec l'oncocytome rénal avec des remaniements kystiques (Onc K). Contrairement à l'oncocytome, le CTK se caractérise par l'absence de zones tumorales solides, mais il présente un stroma fibreux plus dense, des anomalies cytonucléaires et des mitoses, ainsi que des foyers de nécrose [198] ; dans ce cas le pronostic est mauvais et les récurrences sont possibles après traitement [199].

d-Carcinome rénal associé à une maladie rénale kystique acquise (C MKA):

C'est une néoplasie épithéliale maligne dérivée des tubules rénaux et développée chez les patients ayant eu une maladie rénale kystique acquise chronique terminale (MKCT).

La maladie rénale kystique acquise se définit par la présence d'au moins 3 kystes occupant plus de 25% du parenchyme rénal et elle est proportionnelle à la durée de la dialyse.

3 à 7% des patients ayant eu cette maladie kystique acquise, développent un carcinome rénal et le risque est 100 fois plus élevé que dans la population générale [200].

e-Carcinome rénale solide et kystique éosinophile (CSKE) :

C'est une entité émergente dont l'incidence est en augmentation, car actuellement mieux reconnue (61 cas dans le monde). Ce type de carcinome prédomine chez la femme jeune plus que les autres types de carcinomes rénaux. Il est de meilleur pronostic que le CRCC avec un taux plus élevé de cas limité au rein et un faible taux de stade IV [201].

Macroscopiquement, il est solide et kystique, gris jaunâtre de taille variant entre 1,2 et 13,5 cm.

Microscopiquement ; il se caractérise par une architecture mixte, solide faite de cellules éosinophiles à cytoplasme granuleux et à noyau rond et kystique faite de micro et macro kystes [202].

f-Carcinome rénal non spécifique (CNS):

Malgré les multiples et excellents moyens spécifiant, aussi bien sur le plan morphologique que biologique les tumeurs rénales à l'origine d'une nouvelle classification avec de nombreux types et entités [203] ; un certain groupe de tumeurs « défient » cette classification par leurs aspects morphologiques et immunohistochimiques inclassés [204,205].

Leurs aspects cliniques et radiologiques sont très variés, néanmoins certains critères de l'imagerie permettraient de prévenir les récurrences dans les formes suspectes [206].

Encore appelé carcinome inclassé, ce groupe englobe des tumeurs aux aspects combinés des tumeurs classées avec production de mucus, des tumeurs à composante épithéliale non spécifique et même les néoplasies oncocytaires inclassées de bas grade [207].

Les formes de haut grade nécessitent une prise en charge plus précoce car elles sont 1,6 à 1,7 fois plus mortelles que le CRCC [208].

Il faudrait éliminer un carcinome urothélial des voies excrétrices et les métastases au rein d'autres carcinomes avant d'établir ce diagnostic, par l'étude des aspects morphologiques et immunohistochimiques [209].

La mise en évidence des altérations moléculaires permettrait de guider les décisions de thérapie ciblée [210].

6- Les carcinomes rénaux à définition moléculaire :

Sont des tumeurs dont le diagnostic nécessite une confirmation moléculaire par la cytogénétique ou le séquençage [211], car de nombreuses tumeurs inclassées ont été diagnostiquées comme carcinomes rénaux à translocation, mais le diagnostic final par IHC complétée par l'analyse génétique par FISH était en faveur d'un carcinome inclassé [205]. En plus, les carcinomes à translocation ont des aspects morphologiques mimant la majorité des carcinomes rénaux [212].

Les études récentes ont révélé que le défaut de réparation de l'ADN joue un rôle important dans leur carcinogénèse et leur progression [89].

Ainsi, les données protéomiques et phosphoprotéomiques ont décelé la voie de signalisation mTOR comme une potentielle cible thérapeutique [89].

a -Carcinome rénal avec réarrangement TFE3 (C TFE3):

Ce carcinome avec celui du TFEB étaient, avant cette dernière classification rassemblés dans le groupe des carcinomes rénaux à translocation de la famille Mit, nommé à translocation Xp11, ou (tRCC) [213]. C'est un type rare de carcinome rénal dont les caractéristiques ne sont pas encore bien établies [89]. C'est un carcinome rénal qui se voit surtout chez l'enfant dans 40% des cas, mais également chez l'adulte jeune dans 1,5% [214].

L'aspect macroscopique est presque identique aux autres carcinomes, tumeur de couleur Jaune- foncé avec de la nécrose et de l'hémorragie, il peut être grisâtre et bourgeonnant [215] (Fig 59A).

L'aspect microscopique le plus caractéristique est représenté par les structures papillaires composées de cellules claires et épithélioïdes (Fig 59B) avec parfois des corps psammommateux [215].

Il comporte des fusions de gènes abritant le TFE3 avec un des autres gènes [216].

Il se caractérise par un marquage nucléaire intense en utilisant les anticorps contre la portion terminale C qui est très sensible et hautement spécifique [217].

Sur le plan moléculaire, le résultat de la FISH sur FFPE ou bien de séquençage de l'ARN pratiquée après IHC-TFE3 est intensément positif et significatif [218,219] et est associé à une prolifération tumorale en progression et de mauvais pronostic [220].

b-Carcinome rénal (CR) avec altération TFEB (CTFEB) :

Décrit pour la première fois en 2014, TFEB (6p21) c'est un sous-type moléculaire rare, de diagnostic difficile, de pronostic et d'implications thérapeutiques imprécis [221]. Il n'a pas d'aspect macroscopique spécifique mais d'aspect microscopique biphasique fait de nids de grandes cellules épithélioïde et de petites cellules regroupées autour d'une membrane basale. Les anomalies cytonucléaires sont de haut grade.

Il comporte des fusions des gènes impliquant le gène codant pour le facteur de transcription TFEB, spécialement à travers la translocation t (6 ; 11) (p21 ; q12) induisant la fusion MALAT ; TFEB.

Le Carcinome rénal TFEB montre une amplification du locus 6p21 contenant le TFEB ce qui engendre une surexpression TFEB et ses conséquences [221].

c -Carcinome rénale avec mutation ELOC (TECB1) ou muté :

C'est une entité rare, incluse provisoirement dans la classification de l'OMS 2016 sous le terme de carcinome rénal avec stroma leiomyomateux, car il n'était pas clair s'il représentait une entité distincte ou bien un groupe hétérogène des carcinomes rénaux [222].

Actuellement il est classé comme entité à part dans la classification (USUP/WHO) 2022.

Il a des aspects à cellules claires avec un aspect morphologique et moléculaire unique et de pronostic variant entre l'indolence et l'agressivité.

En effet, son profile moléculaire spécifique responsable d'une instabilité génomique élevée semble être associé à l'agressivité [223]. Tumeur typiquement petite et bien circonscrite, d'apparence nodulaire, délimitée par des bandes fibro-musculaires [223].

Excroissance renfermant des tubules et des structures alvéolaires avec des groupes de petites papilles.

Les cellules tumorales sont volumineuses au cytoplasme clair et à membrane épaisse souvent de bas grade nucléaire, mais parfois de haut grade et d'évolution agressive ; le stroma est fibromyomateux [224].

d-Carcinome rénal déficient en fumarate- hydratase (C FH) :

C'est un carcinome à cellules rénales rare mais léthal dont le profil génomique n'est pas connu et les options thérapeutiques des stades avancées sont limitées [225].

Il se caractérise par l'altération du gène fumarate-hydratase (FH) et de morphologie mixte avec un nucléole proéminent et éosinophile caractéristique [1]. C'est une tumeur mal limitée, correspondant à une masse solide, kystique et bourgeonnante, friable et hémorragique.

L'aspect microscopique est d'architecture variée, papillaire extensive ou cribriforme parfois kystique ou sarcomatoïde [226].

La pathogénie de la tumeur pourrait être expliquée par la méthylation de l'ADN, ce qui révèle son phénotype immunogène et fournira une base génétique à la classification moléculaire et par conséquent une meilleure stratégie thérapeutique [227].

e -Carcinome rénal déficient en succinate déshydrogénase (CDSH) :

Carcinome récemment inclus dans la classification de l'OMS 2016. Il est associé à des mutations germinales du gène SDH qui induit également d'autres tumeurs (neuroendocrines), se présente souvent chez l'adulte jeune [228].

Tumeur rénale épithéliale maligne difficile à reconnaître morphologiquement (rare) [34].

Macroscopiquement, la tumeur est solide, marron ou plus rouge, elle est bien limitée, peut être remaniée par des petits kystes.

Microscopiquement, elle se compose de nids solides ou de tubules avec des remaniements kystiques. Les cellules qui les composent ont un cytoplasme clair ou éosinophile [34] contenant des inclusions ou des vacuoles, parfois difficile à différencier d'un CRCC ou d'un Oncocytome. Leur noyau est arrondi ou ovalaire à chromatine lâche et peu nucléolé [228].

Il est de bon pronostic, cependant dans les formes de haut grade ou associées à une différenciation sarcomatoïde avec présence de nécrose, le pronostic est pauvre nécessitant un suivi à long terme [228].

f -Carcinome rénal avec réarrangement ALK (CALK) :

C'est un carcinome à cellules rénales avec réarrangement du gène de la kinase du lymphome anaplasique (ALK) rare chez l'adulte, ce carcinome à cellules rénales décrit récemment sur de nombreux cas [229] est introduit dans la classification WHO 2022 [230].

Il était connu sous l'entité du lymphome anaplasique à grandes cellules [231].

Il se caractérise par des translocations chromosomiques, engendrant des fusions des gènes contenant le gène (ALK), situé sur le chromosome 2p23 et possède deux sous types moléculaires [232].

Cette tumeur est plus fréquente chez l'enfant et l'adolescent (au trait drépanocytaire), mais peut se voir chez l'adulte jeune. Elle est de taille variable, généralement peu ou pas circonscrite et d'aspect varié, marron ou blanc-grisâtre solido-kystique avec des remaniements nécrotico-hémorragiques [233]. Son diagnostic est très difficile vu, le large spectre de son aspect histologique [230].

Microscopiquement, son architecture n'est pas spécifique comportant des plages cellulaires solides ou bien des structures tubulaires ou tubulo-papillaires (avec plus de mucus que le CP) incrustées de psammomes et des histiocytes spumeux au sein d'un stroma desmoplastique [233].

Les cellules, souvent grandes ont un cytoplasme éosinophile et un noyau aux anomalies cytonucléaires variables.

Le CR ALK doit être distingué du CM, CTC, CTMCF, CP, CR DSH, CR à translocation.... et même d'une métastase au rein d'un autre carcinome surtout celui de l'adénocarcinome pulmonaire avec réarrangement ALK [233].

De mauvais pronostic, son identification par la mise en évidence de la protéine ALK est d'une grande importance vu, l'intérêt du traitement aux inhibiteurs de l'ALK [229].

g -Carcinome rénal médullaire déficient en SMARCB1 :

Précédemment appelé carcinome médullaire, il est l'un des carcinomes rénaux les plus agressifs, il survient généralement chez les adolescents et les adultes jeunes atteints de drépanocytose [234]. Les patients de race noire sont les plus affectés et seulement quelques centaines de cas ont été rapportés [235].

C'est une tumeur habituellement solide et unilatérale de taille moyenne de 6,6cm, se développe à partir de la médullaire et s'étend aux cavités pyélocalicielles.

Le sexe ratio H/F=2/1, il siège le plus souvent au rein droit dans 75% des cas [236].

Sur le plan histologique, c'est une prolifération tumorale d'architecture diffuse ou glandulaire, d'aspect cribiforme avec un stroma inflammatoire.

Les cellules carcinomateuses sont d'aspect rhabdoïde ou plasmocytoïde [237].

C'est un adénocarcinome de haut grade avec un déficit en SMARCB1, typiquement central [238].

Ce type de carcinome est caractérisé par la perte du gène SMARCB1, suppresseur de tumeur associé à de nombreux cancers chez l'enfant [238].

Le diagnostic différentiel se pose surtout avec le CTC, en plus de la tumeur rhabdoïde maligne et le carcinome urothélial, car les deux prédominant dans la médullaire du rein droit ont l'aspect morphologique d'un adénocarcinome indifférencié avec un stroma desmoplastique, inflammatoire et une extension lymphovasculaire [185].

Le CTC présente fréquemment une architecture tubulaire, tubulo-papillaire ou des glandes irrégulières, alors que le CM montre des îlots ou des tubules ainsi que des cordons anastomotiques formant des espaces micro kystique et les cellules sont de très haut grade nucléaire [239].

B-Les tumeurs rénales métanéphriques :

Les néoplasies métanéphriques représentent une large catégorie de tumeurs qui peuvent être facilement confondues avec la tumeur de Wilms, ou bien même avec un carcinome rénal papillaire.

Ces tumeurs sont rares et se rencontrent aussi bien chez l'enfant que chez l'adulte jeune (13 mois à 36 ans), sans prédominance de sexe [240].

1- Adénome métanéphrique :

C'est une néoplasie cellulaire épithéliale bénigne rare d'aspect histologique particulier, développée à partir du blastème métanéphrique [241].

C'est une tumeur, bien limitée souvent de taille $\leq 4\text{cm}$ (Fig 62A) de cellularité dense. Elle se compose de petites cellules monomorphes, d'apparence embryonnaire (Fig 62B), mais présentant souvent des mutations BRAF [147].

Le diagnostic différentiel se pose essentiellement avec le carcinome papillaire de bas grade. Elle présente une expression nucléaire au WT1 et nucléo-cytoplasmique au CD56 [147].

2- Adénofibrome métanéphrique :

Néoplasie bénigne très rare biphasique combinant deux composantes, une à cellules fusiformes d'aspect rappelant le stroma métanéphrique et une autre épithéliale rappelant l'adénome métanéphrique (comme la tumeur de Wilms), mais sans atypies ni activité mitotique [242].

Donc l'expression IHC est double WT1 pour les cellules épithéliales et le CD34 pour le stroma métanéphrique, ce qui prouve qu'elle a la même origine que la tumeur de Wilms.

C'est une tumeur de bon pronostic après néphrectomie [243].

3- Tumeur stromale métanéphrique :

C'est une néoplasie rénale qui se voit surtout chez l'enfant, cependant quelques cas ont été rapportés chez l'adulte.

Tumeur stromale de cellularité faible composée de cellules stromales métanéphriques avec quelques résidus épithéliaux.

IHC : Elle exprime le CD99, le Bcl2 et le CD34, mais WT1 négatif des cellules épithéliales [244].

Le profil moléculaire est différent : Elle exprime la protéine p600E de la mutation BRAF chez l'enfant et l'altération du PDGFRA [245].

C-Tumeurs rénales mixtes épithéliales et stromales :

1 - Tumeur mixte épithéliale et stromale du rein (TES) :

C'est une tumeur bénigne rare qui se voit essentiellement chez la femme en période péri ménopausique. Ce type de tumeur inclue la tumeur mixte épithéliale et stromale et le néphrome kystique de l'adulte [246].

Macroscopiquement, elle est d'aspect solido-kystique à proportion souvent égale, bien circonscrite dont la taille varie entre 3 et 12 cm [139], les zones solides sont blanchâtres fermes (Fig 63A).

Microscopiquement, elle se compose de proportions variables de kystiques et de glandes séparés par un stroma fibreux et de cellules fusiformes (Fig 63B) d'aspect phyllode-like.

Parfois, ils s’y associent une différenciation de fibres musculaires lisses, un stroma œdémateux et un tissu adipeux [247,248].

Le diagnostic différentiel se pose avec un synoviosarcome et le carcinome tubulo kystique [246].

D-Tumeurs rénales méenchymateuses :

1-Angiomyolipome (AML) classique /PECom du rein:

C’est la tumeur méenchymateuse du rein la plus fréquente, elle a toujours été considérée plutôt comme un hamartome qu’une néoplasie, elle appartient à la famille des PEComes, caractérisée par la constante présence de cellules épithélioïdes périvaculaires qui co expriment les marqueurs musculaires lisses et mélanocytaires [249].

C’est une tumeur méenchymateuse bénigne composée, dans sa forme typique d’une proportion variable d’adipocytes, de cellules musculaires lisses fusiformes et épithélioïdes et de vaisseaux sanguins à paroi épaisse [249] (Fig 64B).

Macroscopiquement, elle peut être petite, mais lorsqu’elle dépasse 4cm elle est charnue jaunâtre (Fig 64A), elle nécessite une surveillance et une bonne stratégie de prise en charge [250].

Le diagnostic différentiel aussi bien clinique, radiologique [80] et histologique s’étend des lésions inflammatoires aux tumeurs les plus fréquentes que sont les carcinomes rénaux, parfois même aux sarcomes.

Les marqueurs mélanocytaires (HMB45 et MelanA) et la cathepsin K seraient d’une grande aide diagnostique dans la majorité des cas [79].

2-Angiomyolipome épithélioïde/PECome épithélioïde (AMLe) :

C’est une rare variante de l’AML qui comporte au moins 80% de cellules épithélioïdes disposées en plages ; les composantes vasculaire et adipeuse sont réduites [80] (Fig 72).

On pense que cette entité peut être potentiellement maligne. Ses aspects cliniques et pathologiques sont encore mal illustrés et le suivi à long terme après traitement radical est indiqué [251].

Il possède une expression intense et diffuse de la cathepsine K.

3-Hémangioblastome rénal :

Il est identique à celui du système nerveux central (SNC), composé de capillaires et de cellules stromales, mais à la différence de ce dernier il n'est pas associé au syndrome de von Hippel Lindau (VHL) [252].

4-Tumeur à cellules juxta glomérulaire :

C'est une tumeur mésenchymateuse rénine sécrétante, dérivée des cellules musculaires lisses modifiées de la paroi de l'artériole afférente juxta glomérulaire [253].

Composée de cellules monomorphes rondes à polygonales, c'est une tumeur bénigne rare mais à l'origine de l'hypertension, l'hyperaldostéronisme, l'hyper-angiotensine et l'hypokaliémie chez l'adulte jeune [254].

Le diagnostic anatomo-pathologique est basé sur l'étude IHC [255].

5-Tumeur rénomédullaire interstitielle :

Néoplasie bénigne ≤ 6 mm, de découverte fortuite lors de l'examen pathologique pour une autre néoplasie plus volumineuse ou à l'autopsie et elle est de manifestation clinique rare.

Elle se compose de cellules ressemblant à celles de l'interstitium rénomédullaire [1].

III-Profil immunohistochimique (IHC) :

L'étude immunohistochimique est très utile dans la pathologie tumorale du rein, pour le diagnostic et la thérapeutique [256, 257, 258] avec la possibilité d'utiliser en même temps plusieurs anticorps sur le même échantillon [259].

1-Le carcinome rénal à cellules claires (CRCC) :

Le profil immunohistochimique du CRCC : il exprime le PAX2 [260] PAX8, le CD10 [261] et la Vimentine [262,263] et (Fig 65).

Le Pax2 peut être utilisé comme indicateur pronostic et un potentiel thérapeutique pour le CRCC [264].

Le CAIX fait partie de la voie liée au VHL [165] montre un marquage membranaire diffus étiquetant la tumeur ; son marquage s'atténue dans les formes de haut grade ou indifférenciées ou bien les formes sarcomatoides [262,265].

Dans les formes typiques d'architecture alvéolaire et parfois acinaire, l'IHC n'est pas d'une grande aide au diagnostic sauf pour reconnaître un carcinome à translocation [266].

Chez le patient jeune de moins de 40ans, le profil des AC anti-TFE3 et TFEB doit être établi systématiquement en cas d'aspect à cellules claires ou papillaire [164,267].

2-Néoplasie kystique multiloculaire de faible potentiel de malignité (NKMF) :

Cette tumeur possède le même profil immunohistochimique que le CRCC : CD 10 (Fig 68) CAXI, EMA, PAX8, mais avec en plus un CK 7 positif [163] et négative à la vimentine.

3- Adenome papillaire (AP) :

Il exprime le CK7, le CD10 et l'AMACR [163].

4-Carcinome papillaire (CP) :

Il exprime l'AMACR, le CK7 qui s'atténue dans les formes éosinophiles et de haut grade [268], mais il est souvent positif (Fig 67) différenciant ainsi les tumeurs oncocytaires du CRCC même dans sa composante éosinophile [269].

Le CD10 et la Vimentine sont également exprimés et aident dans le diagnostic différentiel avec les autres néoplasies rénales, ainsi que l'EMA [270].

Le CD 10 est considéré comme marqueur pronostique dans les néoplasies rénales malignes [271].

Le diagnostic différentiel se pose également avec : CTMCF, le carcinome rénal avec déficit en Fumarate hydratase (CFH), le carcinome rénal solide et kystique éosinophile (CSKE), [272], le carcinome tubulo-kystique (CTK), le carcinome des tubes collecteurs (CTC) ou le carcinome rénal avec réarrangement de la famille MiT [83,273].

5-L'oncocytome (Onc):

De profil immunohistochimique variable, l'Onc exprime typiquement le KIT (CD117), l'EMA, l'E-Cadhérine, Pan CK [274]. Le marquage est absent aux anticorps : anti CK7 et Vimentine. Ce dernier peut être positif dans la zone scléreuse centrale [177].

Le c-Kit ou CD117, montre un marquage cytoplasmique diffus et intense dans les formes mixtes ou hybrides et il est exprimé dans le tissu rénal normal utilisé comme un bon témoin interne [275].

Le CK7 donne un marquage membraneux/cytoplasmique diffus, pour éliminer un oncocytome dans les aspects éosinophiles surtout sur biopsie [276].

6- Le carcinome chromophile (Cchr) :

Le parvalbumin, est une protéine de liaison calcique cytosolique ; sa réactivité est observée dans le Cchr et l'Onc. Cependant sa réactivité a été démontrée avec les cellules épithélioïdes péri vasculaires, mais pas par les cellules de l'angiomyolipome pure ou épithélioïde, lui conférant des caractéristiques biologiques différentes [277].

Le diagnostic différentiel se pose avec l'oncocytome suggérant plus une hétérogénéité intra tumorale qu'un autre sous type; parfois avec le CRCC d'où l'utilisation d'un panel d'AC [278, 279].

Il exprime de façon diffuse et intense le CK7 (Fig 69C) dans plus de 75% des cas, il est habituellement positif au CD117 [280], (Fig 69B), mais focal à la succinate déshydrogénase (SDHG).

Le Cchr n'exprime pas le CD10 et la Vimentine [281], mais certaines études trouvent que le CD 10 est exprimé dans un sous-type du carcinome chromophile [282].

Le Cchr exprime la molécule d'adhésion épithéliale de façon intense et diffuse par contre l'oncocytome ne l'exprime pas ou peu (faible et focal) [283], l'E-cadhérine Ksp permet de distinguer le Cchr de l'Onc [284].

7- Autres tumeurs oncocytaires :

Ces carcinomes sont positifs au CD117 et au CD10, négatif au CK7 (Fig 70B), CK20 et TFE3. L'aspect histopathologique est entre un oncocytome et le Carcinome chromophile (Cchr) [284].

8- Carcinome rénal inclassé de bas grade et éosinophile CRIBE :

Il exprime la cytokératine 7 (CK7) de façon hétérogène [178].

9- Carcinome des tubes collecteurs (CTC) :

Il est typiquement positif aux cytokératines de haut poids moléculaire (HMWCK), CK19, CK 5/6, Pan CK, Vimentine et PAX8. Il est négatif à la fumarate hydratase, CD117 et CD 10.

Le diagnostic différentiel se pose avec le carcinome des voies excrétrices supérieures, une métastase rénale d'un adénocarcinome [184] et même avec le carcinome médullaire [185].

10- Tumeur rénale papillaire à cellules claires (TPCC) :

De phénotype IHC positif (+) au : CAIX, CK7, HMWCK, GATA3 ; IHC négatif (-) : AMACR [197], CD10 et montre également une mutation du gène VHL [190].

11- Carcinome tubulo-mucineux et à cellules fusiformes (CTMCF):

Les cellules tumorales, aussi bien des tubules que les cellules fusiformes expriment : Le PAX2, PAX8, CK7 (Fig 73A), AMACR et le Pan CK (Fig 73), mais pas le CD10, RCC, CAIX et SMA [196].

12- Carcinome rénal tubulo-kystique (CTK) :

Le profil IHC n'est pas mentionné par l'OMS 2022. Cependant, des études révèlent la positivité à la vimentine, CD10, AMACR et CK7, la négativité au CD117 avec un Ki-67 >15%, alors que l'Onc montre une positivité intense au CD117 [198].

13-Carcinome rénal développé sur une maladie kystique acquise

Il est positif au : PAX8, CD10 et l'AMACR ; il est négatif au CK7 et CD117 [200].

14-Carcinome rénal solido-kystique éosinophile CSKE

Il exprime le PAX8 et CK20, alors qu'il est négatif aux : CK7 et CD117 [1], S100 et Ki67.

15-Carcinome rénal avec réarrangement TFE3

Il exprime le TFE3 par marquage nucléaire intense [285].

Pour les autres marqueurs immunohistochimiques, Il exprime le PAX8, et les marqueurs mélanocytaires [286], mais pas les marqueurs épithéliaux comme les CK et l'EMA [287,288].

16-Carcinome rénal avec altération TFEB.

La cathepsin K est retrouvé dans la majorité des carcinomes rénaux de la famille à translocation MiT, donc de marquage positif [289].

Il ya une positivité pour les marqueurs mélanocytaires Melan-A plus que le HMB45, mais négatif au CD10, GATA3 et parvalbumin [290].

17-Carcinome rénal ELOC muté :

Les anticorps anti positifs : CK7+, CD10+, CAIX+, mais il est négatif à l'AC anti 34BE12-

Il comporte des mutations du gène ELOC (TCEB1) dans la zone 8q21.11 de morphologie variée.

Le diagnostic différentiel se pose avec le CRCC et la TPCC, ce carcinome exprime le CK7 mais ne montre pas de mutation du VHL [244].

18-Carcinome avec déficit en fumarate hydratase (DFH)

Les cellules tumorales sont négatives à la FH contrastant avec la positivité des cellules non néoplasiques associées. Ce carcinome exprime le PAX8 et CAIX, mais pas le FH et le CK7.

Il exprime également la SDH.

Le diagnostic différentiel se pose avec le CTC et le carcinome urothélial, d'où la nécessité d'utiliser un panel d'AC incluant en plus du FH : PAX8, CK7, CK20, p63, et GATA3 [226].

19-Carcinome avec déficit en succinate déshydrogénase CDSH

Il se caractérise par la perte à l'immunohistochimie de l'expression de la SDH B ce qui est d'un important intérêt diagnostique [1,228].

20-Carcinome avec réarrangement ALK :

Il est positif aux : PAX8, CK7 et vimentine ; négatif ou focale aux: CD10, CD117, CAIX, mais toujours négatif aux marqueurs mélanocytaires HMB45 et Melan A [233].

L'étude immunohistochimique de la protéine ALK (Anaplasique Lymphoma Kinase) est plus utilisée en routine [233].

21-Carcinome rénal médullaire déficient ou SMARCB1 :

De pathogénie encore inconnue, ses cellules néoplasiques montrent une positivité à l'AC anti carcinome embryonnaire (CEA) ; CAM.2 et CK7 [234].

La protéine SAMRCB1 est souvent absente, nécessitant une étude de biologie moléculaire [238].

22-Adénome Métanéphrique :

Il se caractérise par un marquage nucléaire au WT1 et au CD57, mais il est négatif à la desmine et l'AMACR ou P504s [1].

23-Tumeur mixte épithéliale et stromale

Elle exprime : la desmine, l'actine, les anticorps : oestrogénique et progestéroniques (RO et RP). Ces derniers sont utiles pour éliminer le synoviosarcome et le carcinome tubulokystique [246].

24-L'Angiomyolipome : AML

Les marqueurs mélanocytaires (HMB45 et Melan-A) et la cathepsin K peuvent aider au diagnostic d'AML [79] quand le diagnostic différentiel se pose.

IV-Le statut du gène VHL dans le carcinome rénal à cellules claires

La maladie de Von Hippel-Lindau est un syndrome rare de tumeur héréditaire, caractérisé par la prédisposition au développement d'hémangioblastome de la rétine et du système nerveux central, de phéochromocytome, de carcinomes et de kystes du rein, du pancréas et de l'épididyme, ainsi que des tumeurs du sac endolymphatique [15].

Son incidence augmente avec l'âge et l'homme est plus souvent touché que la femme [110].

Les premiers cas ont été mentionnés par des ophtalmologues en 1864, décrivant des lésions angiomateuses de la rétine, causant une cécité qui sont parfois associées à des lésions identiques au cervelet. En 1894, un ophtalmologue anglais décrit des angiomes de l'œil chez deux patients de la même famille [61].

Le médecin von Hippel, un ophtalmologue allemand est le premier à reconnaître le caractère familial des hémangioblastomes de la rétine. Cependant, le mérite revient à Arvid Lindau ophtalmologue suédois, qui a décrit le premier cas d'hémangioblastomatose rétinienne et cérébelleuse comme étant une entité à part de lésions angiomateuses du système nerveux central (SNC) et de caractère héréditaire [61].

L'association des ces hémangioblastomes du SNC, des kystes rénaux et pancréatiques à d'autres lésions viscérales, restées longtemps asymptomatiques ont été retrouvées chez quelques familles confirmant ainsi le caractère héréditaire.

En 1964 Melmon et Rosen ont résumé toutes ces observations en décrivant d'autres familles porteuses de la maladie de VHL, sous la nomination de maladie de von Hippel-Lindau (VHL) [15,61].

A-Mécanisme de la perte de la fonction du gène VHL :

Le gène VHL, étant un gène suppresseur de tumeur est localisé sur le chromosome 3p25, il code pour une protéine pVHL qui joue un rôle important dans la sensibilisation cellulaire à l'oxygène [291].

Cette protéine régule l'activité du HIF α (composé de deux sous-unités HIF α 1 et HIF α 2) dans des conditions de normoxie [291].

L'inactivation biallélique du gène VHL dans le CRCC, peut se développer par mutation, délétion, perte des allèles sur le chromosome 3p25 et les altérations épi-génétiques incluant l'hyperméthylation, causant la perte de la fonction de la protéine VHL (pVHL) [292].

Effectivement, le CRCC est un processus tumoral malin, hautement angiogénique lié au fait que ses cellules tumorales produisent en excès les ARNm VEGFA, inductibles par l'hypoxie en l'absence du gène VHL (muté) et même en normoxie [293].

B-Conséquences de la perte du VHL :

Quelque soit le type de l'altération du gène VHL il y a toujours une perte de sa fonction, ce qui engendre de nombreuses modifications dans les liaisons et les fonctions protéiques :

-Stabilisation et accumulation du facteur inductible par l'hypoxie α (HIF α), car La protéine VHL (pVHL) se compose de SCF-2 SKp-culin 1-F-box, complexe ligase ubiquitaire cullin-2, Elongine B/C (EIB/EIC) et la protéine ring finger (Rbx-1) une sous-unité du complexe ligase Ubiquitine (E3) qui cible plusieurs substrats pour la dégradation protéique, ce qui facilite la dégradation du HIF α [100].

-La protéine VHL (pVHL) joue un rôle important dans la sensibilité cellulaire à l'oxygène, où elle régule l'activité du HIF α dans des conditions de normoxie [294].

La perte du VHL ou de sa fonction entraîne une stabilisation du HIF α et son accumulation, même en normoxie entraînant l'activation du gène HIF.

Ce ci influe d'une façon globale sur de nombreux processus cellulaires physiologiques et pathologiques comme : l'angiogénèse, la croissance cellulaire, la progression tumorale, la glycolyse et l'apoptose [295].

I-PROTOCOLE D'ETUDE :

Nous avons effectué une étude transversale, descriptive statistique et analytique, rétrospective de 04 ans de Janvier 2015 à Décembre 2018 et prospective de 04 ans de Janvier 2019 à Décembre 2022.

Tous les cas ont été diagnostiqués au laboratoire d'Anatomie et de Cytologie pathologiques de l'EHS DAKSI. Cette étude a comporté plusieurs étapes.

Nous avons d'abord présenté notre matériel et décrit les différentes techniques que nous avons pratiqué afin d'atteindre nos objectifs.

Nos résultats sont présentés selon différents aspects (clinique, épidémiologique), essentiellement morphologiques avec une analyse du profil immunohistochimique des cas litiges tout en dégageant les facteurs pronostiques.

Nous avons essayé de détecter, par PCR qualitative les différentes délétions du gène VHL chez une catégorie de patients jeunes en priorité, porteur d'un carcinome rénal à cellules claires [1,143]. Cette technique est pratiquée par nos soins au Centre de Recherche en Biotechnologie de Constantine (CRBT).

Dans la partie discussion, nous avons comparé les différents résultats de notre étude avec ceux de l'OMS/ISUP et de certaines données de la littérature tout en soulevant essentiellement le problème de diagnostic différentiel et les facteurs histopronostiques des carcinomes les plus fréquents.

A-Les critères d'éligibilité**1-Critères d'inclusion :**

- Toutes les tumeurs rénales parenchymateuses diagnostiquées dans le laboratoire d'anatomie et de cytologie pathologiques de l'EHS DAKSI.
- Patients des deux sexes.
- Tous les adultes.
- Les carcinomes à cellules rénales métastatiques ou non.
- Les cas doubles : biopsie, néphrectomies (NP + NT), sont pris pour un seul cas.

2-Critères de non inclusion :

- Les tumeurs rénales pédiatriques.
- Les tumeurs germinales.
- Les tumeurs des voies excrétrices supérieures.
- Les tumeurs de la surrénale, étendue au rein.
- Les métastases au rein d'autres cancers.
- Les prélèvements faits après traitement néo adjuvant.
- Les tumeurs de la capsule et de la graisse périrénale.
- Les pseudotumeurs et les kystes.

II- Patients

Notre étude a porté sur une série globale de 324 patients.

Ce travail a comporté une collection des données sur une fiche d'exploitation (Annexes 1, 2)

Numéro d'enregistrement, âge, genre, type du prélèvement.....

Nous avons étudié le dossier clinique du patient, vu la proximité du service de chirurgie urologique et la facilité de l'accès grâce à l'amabilité de nos collègues chirurgiens.

Notre matériel d'étude comporte :

324 prélèvements dont :

-Biopsies (B): 26

-Néphrectomies partielle (NP) : 16

-Néphrectomies totales (NT) : 282

Nous avons comptabilisé un seul prélèvement par malade en cas de biopsie ou de néphrectomie partielle

La grande majorité de nos prélèvements nous a été transmis du service de chirurgie urologique de l'EHS ADKSI, souvent dans les quelques minutes qui suivent l'exérèse (02 heures au maximum), très rares sont les prélèvements qui nous ont été transmis d'autres établissements.

L'ensemble de notre étude a comporté deux séries:

- Une série rétrospective allant de Janvier 2015 à Décembre 2018, incluant l'ensemble des tumeurs rénales diagnostiquées au sein de notre laboratoire qui étaient au nombre de 173.

L'étude de cette série était basée sur l'analyse statistique des archives à partir des compte rendus anatomopathologiques et des fiches de demande d'étude anatomopathologiques transmises par les médecins préleveurs.

- Une série prospective, observatrice sur un recrutement qui s'est étalé sur 04 années du Janvier 2019 à Décembre 2022 au lieu de 02 ans à cause des perturbations liées à la pandémie du COVID19 et ayant comporté 151 cas.

Cette étude nous a permis :

- d'établir un diagnostic plus précis grâce à la disponibilité des moyens d'étude immunohistochimique.
- d'évaluer le profil moléculaire du gène VHL dans le carcinome rénal à cellules claires grâce à la pratique de la PCR qualitative.

L'étude de biologie moléculaire a intéressé 25 patients.

III-METHODES**A- Saisie et analyse des données :**

Notre série rétrospective a fait l'objet d'une analyse descriptive des différents paramètres, à savoir : épidémiologie, circonstances de découverte, genre, âge, côté, siège exact, taille, le type histologique, le grade nucléolaire, maladies associées (kystique ou autre), le stade pTNM selon les recommandations internationales OMS/ISUP 2022 et les métastases ganglionnaires et à distance, ainsi qu'une analyse de corrélation avec les différents facteurs pronostiques.

Les résultats sont saisis, sur Excel 2017, puis analysés sur IBM SPSS 22 sur Windows 2007.

Les références bibliographiques sont recherchées à partir du système national de documentation en ligne (SNDL) et Google Scholar.

Ces références sont gérées par le logiciel ZOTERO.

L'analyse statistique a intéressé surtout les données disponibles, l'absence de données a été mentionnée comme telle.

La série prospective dont l'analyse statistique a inclus plusieurs étapes où nous avons établi une étude descriptive des différents paramètres, en plus des données épidémiologiques et cliniques avec une étude immunohistochimique pour les cas ayant posé le problème de diagnostic différentiel tout en établissant la classification de l'OMS / ISUP(2022).

Pour les variables quantitatives nous avons calculé : la fréquence, les moyennes et les écarts types.

Cette étude nous a permis de préciser la tranche d'âge la plus touchée, les types histologiques les plus fréquents et leur répartition selon le genre, le côté et surtout l'évaluation des facteurs de risque.

Pour la série prospective nous avons étudié en plus des facteurs pronostiques, une analyse de corrélation entre ces derniers et d'autres paramètres comme l'âge, le type histologique et le genre.

Le profil immunohistochimique a été établi pour les 56 cas ayant posé le problème de diagnostic différentiel, en utilisant les anticorps disponibles (Tableau 2).

Dans les analyses de corrélation, nous avons inclus le test Khi-deux de Pearson.

L'analyse bi variée est significative quant le p est $\leq 0,05$.

Nous avons également réalisé, dans une partie de la série prospective une étude de biologie moléculaire par PCR qualitative afin de détecter d'éventuelles délétions des exons du gène VHL dans une série de 25 cas de carcinome rénal à cellules claires (CRCC).

Nous avons d'abord sélectionné les patients jeunes qui ont le plus de probabilité de présenter des altérations génomiques (moins de 50 ans).

Au terme de nos résultats, nous avons effectué une étude comparative de certains paramètres épidémiologiques et surtout des facteurs pronostiques et de délétion du gène VHL, avec ceux de l'OMS et des données de la littérature.

Notre étude anatomo-pathologique et moléculaire a comporté 4 grandes parties :

- Analyse macroscopique.
- Analyse microscopique.
- Etude immunohistochimique.
- Etude du gène VHL par PCR qualitative.

La série rétrospective a comporté essentiellement les deux parties de l'étude anatomopathologique, car les autres volets étaient souvent non disponibles ou mal documentés.

B-ETUDE EPIDEMIOLOGIQUE ET CLINIQUE

En dépit de l'amélioration des moyens diagnostiques et thérapeutiques observée durant ces dernières années, le carcinome rénal reste l'un des cancers urologiques les plus mortels.

Avec l'importante extension des indications de l'imagerie pour de nombreuses pathologies, le nombre des carcinomes rénaux de découverte fortuite reste en augmentation.

Nous avons recherché les différents types des circonstances de découverte évoquées dans la littérature, il s'agit de la triade clinique: hématurie, douleur et masse lombaire.

Nous avons consulté les dossiers de tous les malades de la série prospective, ceux de la série rétrospective étaient plus ou moins incomplets, mais quelques statistiques étaient très utiles.

L'étude de l'anamnèse était d'un grand apport concernant les circonstances de découverte et les antécédents en plus de l'imagerie.

Nous avons recueillis toutes les informations : motif de consultation, comorbidité, éventuel traitement en cours, les antécédents et le compte rendu de l'imagerie correspondante.

Néanmoins, les détails orientant la détermination des facteurs de risque n'étaient pas systématiquement mentionnés.

Nous avons recherché la notion de tabagisme, d'obésité et d'HTA avec sa durée d'évolution et son contrôle thérapeutique.

A noter que la comorbidité était parfois retrouvée dans le bilan d'extension.

C -ETUDE MACROSCOPIQUE :

La prise en charge des différents prélèvements est une étape technique qui a été réalisée par nos soins avec l'aide du technicien en anatomie et cytologie pathologiques.

Ce dernier fixe la pièce et prépare les cassettes avec les numéros correspondants et les sous-numéros si nécessaire.

Par la suite, il note tous les détails de la description de la pièce opératoire avec le repérage des numéros des différents prélèvements effectués.

Les informations cliniques et para-cliniques accompagnant les prélèvements (avec parfois une fiche marco standardisée), sont souvent complétées par la consultation du dossier du patient précisant en plus de l'âge, du genre et du côté droit ou gauche, la topographie de la tumeur surtout pour les pièces de néphrectomie totale, les circonstances de découverte et l'aspect radiologique, échographie : hypo ou hyper échogène, l'uro scanner : densité, prise de contraste : homogène ou hétérogène ainsi qu'une éventuelle comorbidité et les antécédents du patient.

Cette étude macroscopique est effectuée selon les recommandations de l'ISUP 2017 et du stade pTNM (OMS 2022) (Annexe 3).

L'étude était basée sur une fiche standardisée (Annexe1 et 2), comportant tous les paramètres nécessaires à l'étude microscopique, pour établir un diagnostic précis et évaluer le pronostic, tout en précisant les facteurs prédictifs de la réponse et de l'évolution après traitement.

Trois types de prélèvements ont fait l'objet de notre étude:

- 1-La néphrectomie totale (NT).
- 2-La tumorectomie ou néphrectomie partielle (NP).
- 3-La biopsie (B).

a- pièce de néphrectomie totale(NT) :

Ces pièces opératoires représentent 87,03% de l'ensemble des prélèvements concernant les tumeurs rénales ; l'orientation est faite selon les données anatomiques (Fig 1,2).

-à l'état frais

-La pièce opératoire est pesée, mesurée selon les trois axes et orientée selon le côté droit ou gauche et la face antérieure et/ou postérieure. On repère la surrénale si elle est présente de couleur jaune chamois situé au pôle supérieur et débordant sur le bord médial.

- Description de la surface externe, si la tumeur bombe sous la capsule (Fig 6A et 10B) vers la graisse périrénale (Fig7) à développement antérieur ou postérieur, on oriente les prélèvements à ce niveau.

L'encrage est effectué dans la zone rompue afin de mieux apprécier les limites et l'extension tumorale tout en repérant les zones suspectes de rupture, élément important de la stadification.

-le cathétérisme de l'uretère est effectué de manière rétrograde avant d'ouvrir la pièce.

On mesure la longueur tout en examinant son diamètre, la limite distale est prélevée systématiquement.

-On ne décapsule pas le rein (Fig 6).

-On ouvre le rein verticalement, dans un plan de coupe frontal (du bord externe vers le bord interne du hile rénal) (Fig 8A).

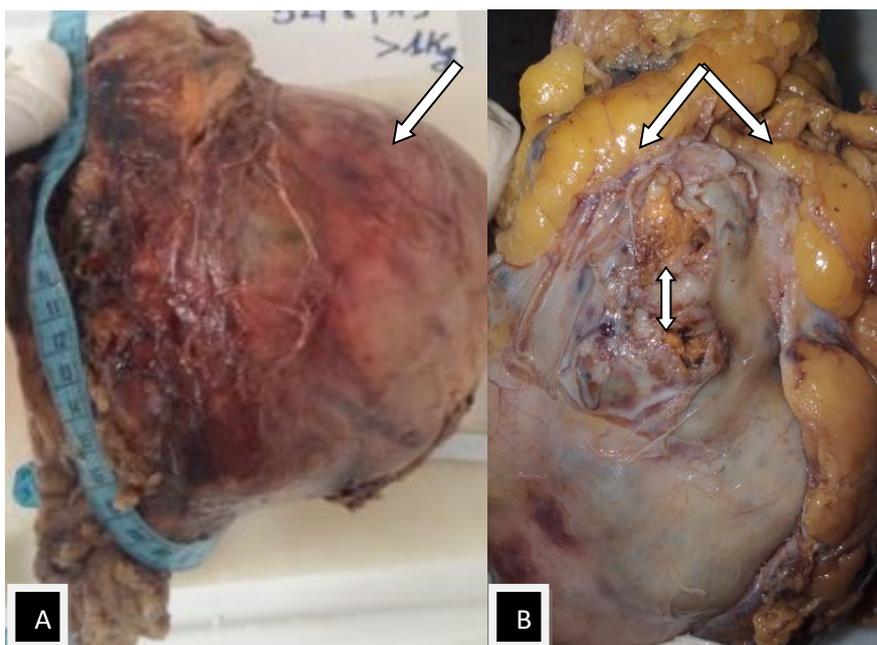


Fig 6: Néphrectomie totale, A: Volumineuse tumeur encapsulée déformant le rein (flèche), B : Tumeur rénale (↕) avec la graisse périphérique (flèches).

- On repère le hile, on cherche la présence d'éventuelles adénopathies, on précise s'il existe un thrombus tumoral au niveau des vaisseaux (Fig 12), on ouvre la limite vasculaire du pédicule rénale (sinon on prélève systématiquement une section).

-On prélève la surrénale, si elle est présente (en cas de néphrectomie élargie), la peser et mesurer son plus grand axe.

-On précise si elle présente un nodule et ses éventuels rapports avec la tumeur.

-On prélève ses rapports avec la tumeur, pour distinguer un envahissement par contigüité d'une métastase (Fig 9A).

-On recherche d'éventuels épaissements nodulaires dans la graisse péri rénale (Fig 7A et 10A).

- Fixation de la pièce opératoire dans du formol tamponné à 10%.

-après fixation :

- On décrit la tumeur (Fig 7).

- On précise le site initial de la tumeur, si parenchymateux ou (des voies excrétrices).

- On vérifie les concordances avec les données cliniques et radiologiques.

- On note le nombre, la taille et la localisation de la tumeur : polaire supérieur ou inférieur, médio-rénale, hilare ou massive (Fig 38 et 40).

- On mesure la tumeur selon les 3 dimensions, on note sa consistance, on décrit sa couleur et on évalue ses contours : bien limitée ou non, encapsulée ou non.

-On recherche les remaniements : l'hémorragie, la cicatrice fibreuse et la nécrose dont on apprécie le pourcentage ainsi que les zones sarcomatoides (Fig 41).

Toutes ces informations sont notées par le technicien sur la fiche accompagnant la pièce opératoire correspondante qui sera présentée au pathologiste lors de l'analyse microscopique des lames colorées.

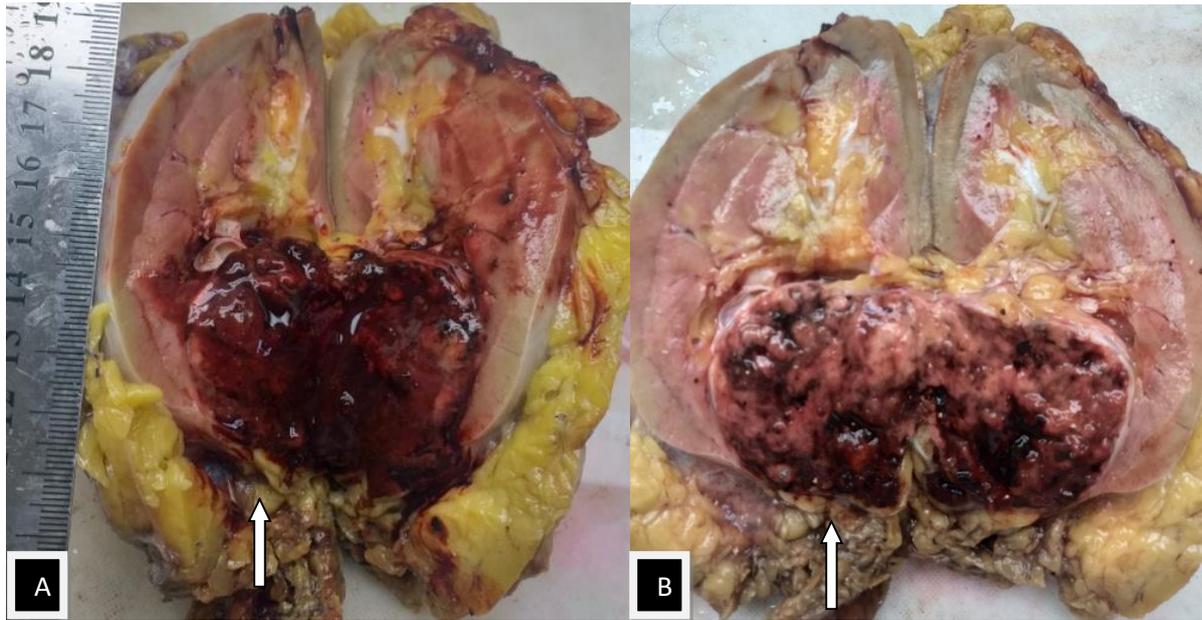


Fig7 : Tumeur rénale polaire inférieure infiltrant la graisse périphérique (flèche), A: avant fixation, B: Après fixation.

-L'échantillonnage :

-On inclut la tumeur en totalité si elle est inférieure à 2 cm.

-On prélève un bloc par cm du plus grand axe de la tumeur si elle est plus volumineuse, tout en privilégiant ses rapports avec la capsule rénale et la graisse périrénale, le sinus, la graisse et les vaisseaux hilaires, la surrénale et les extrémités chirurgicales vasculaires et urétérales.



Fig 8 A: Capsule rénale infiltrée (↑) et kyste associé (↓) B : Zone myxoïde centrale.

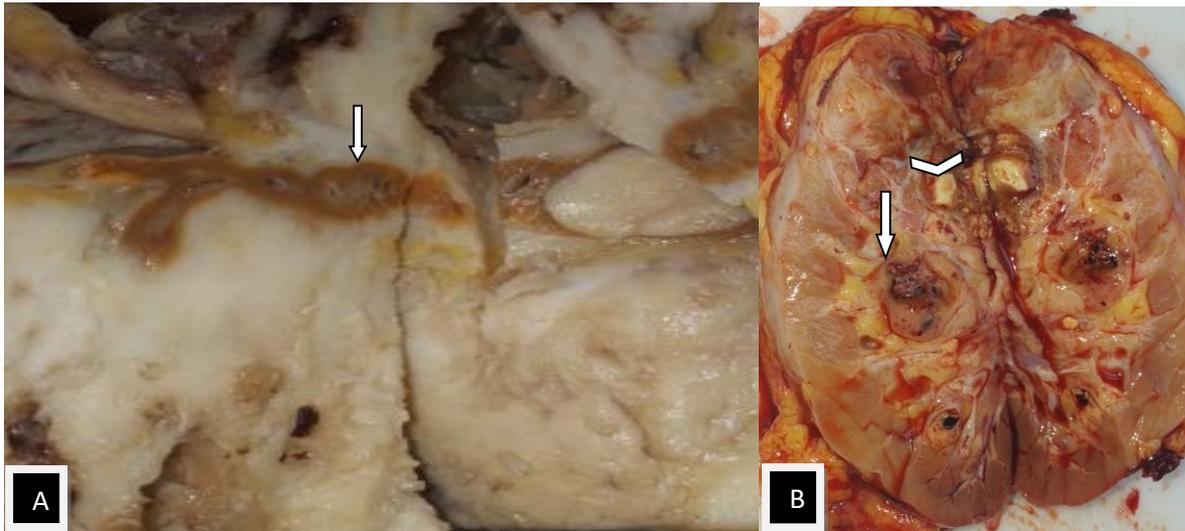


Fig 9 : CRCC sarcomatoide, A: Surrénale infiltrée (flèche), B: Infiltration macroscopique de la zone hilare (flèche) +calculs (tête de flèche).

-On repère et on prélève les zones indurées dans la graisse péri-rénale (Fig 7).

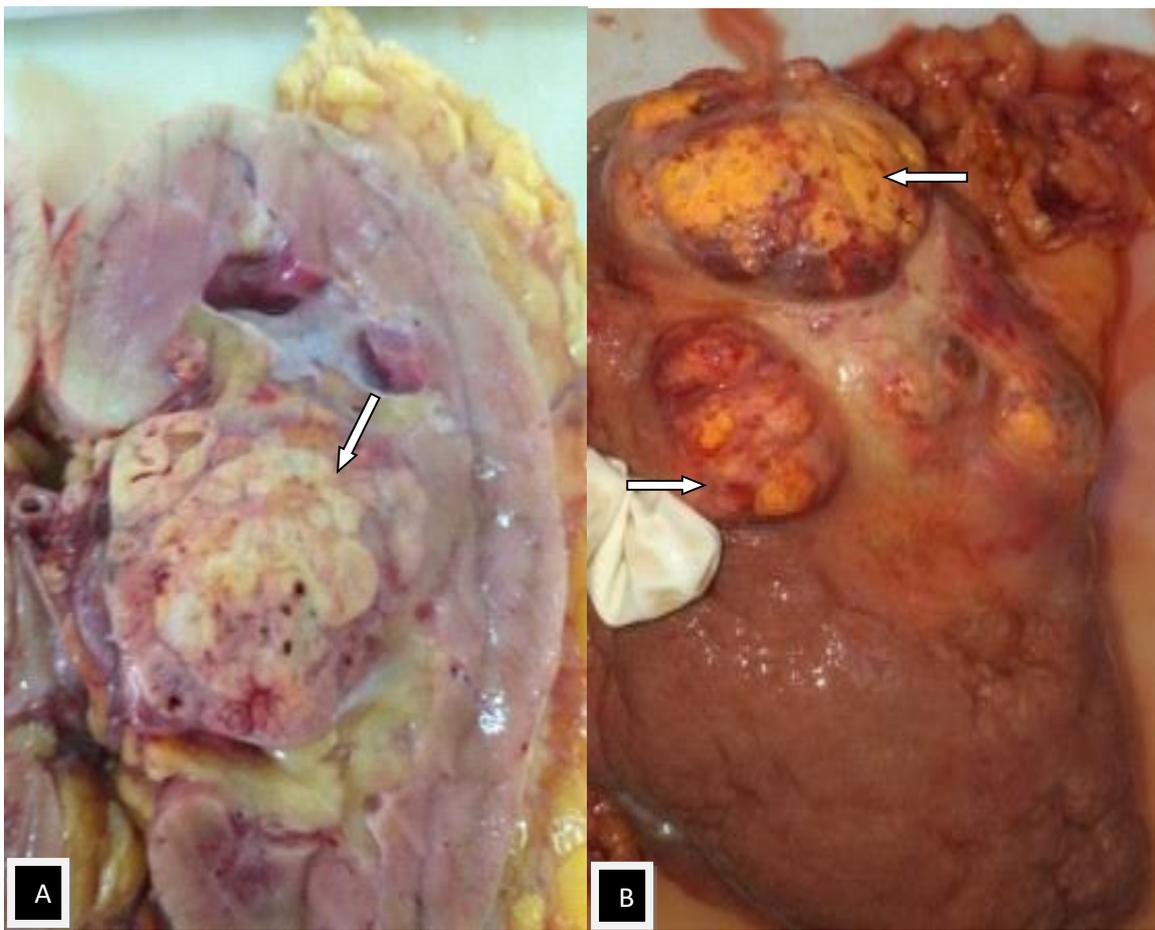


Fig10 : CRCC, A: Tumeur centrale avec infiltration de la graisse hilare, B : Effraction capsulaire.

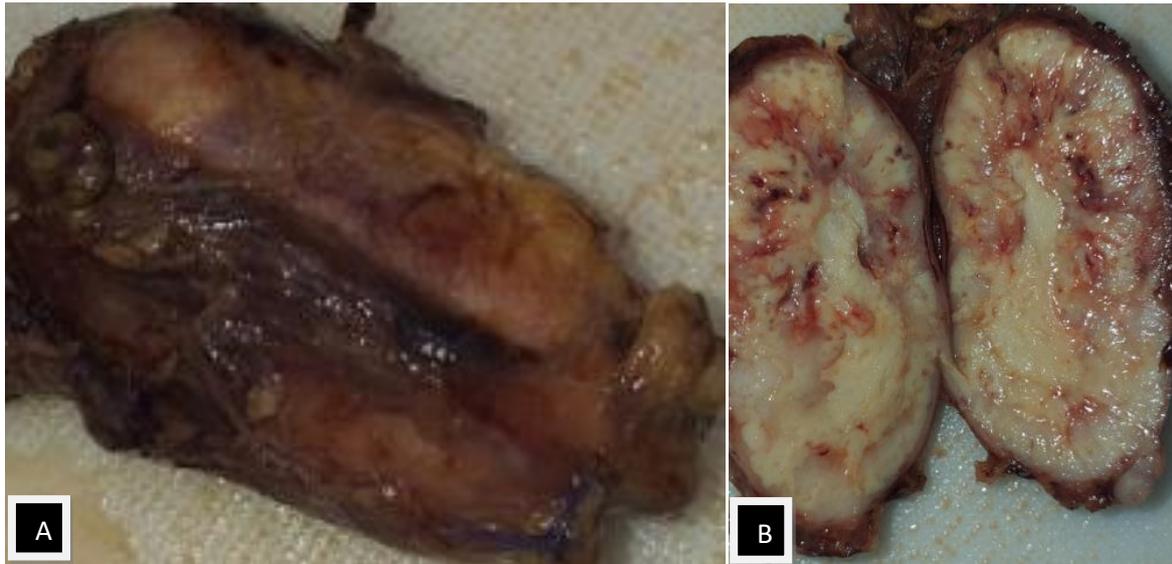


Fig 11, A:Ganglion métastatique d'un carcinome à cellules claires, B : Tranche de section ganglionnaire Infiltrée.

On inclut tous les ganglions (Fig 11) repérés ou prélevés dans le curage.

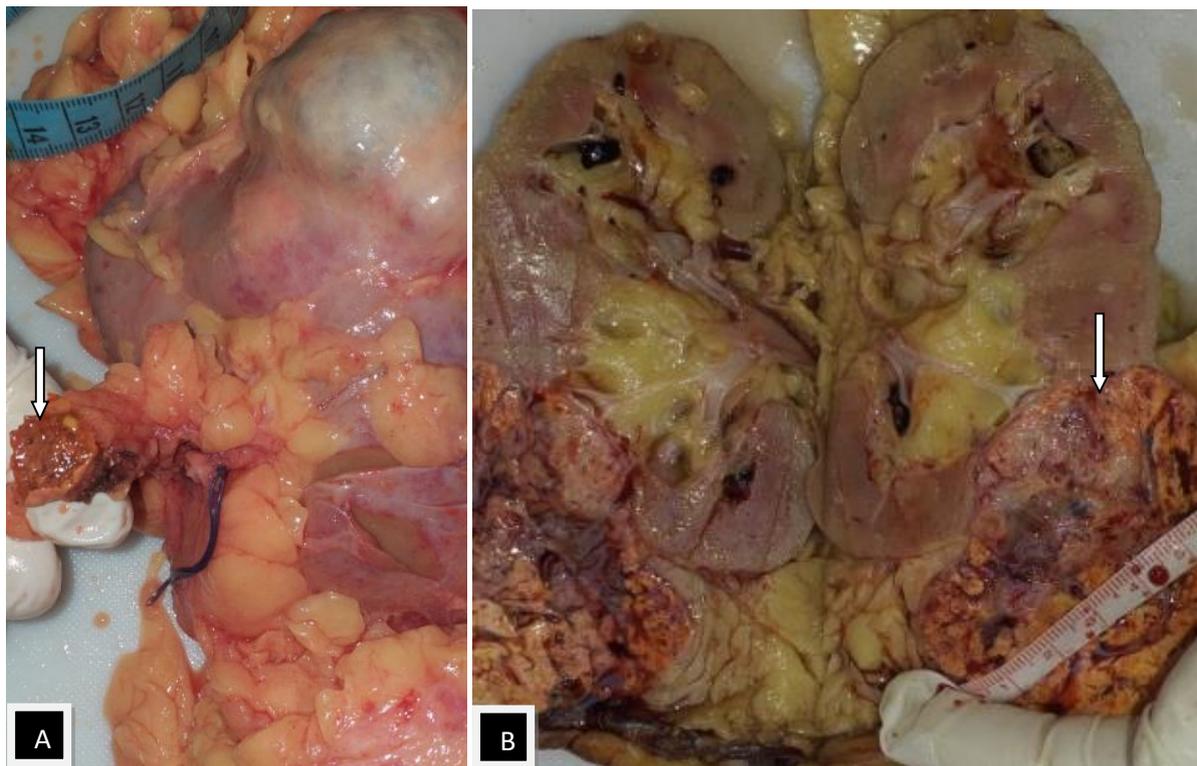


Fig 12, A: thrombose veineuse (↓) B: Tranche de section tumeur corticale exophytique infiltration massive de la graisse périrénale.

- Le parenchyme rénal normal est échantillonné au niveau de sa jonction avec la tumeur et à distance et on multiplie les prélèvements si présence d'autres lésions comme les kystes ou les nodules (Fig 8B).



Fig 13 : Néphrectomie totale tumorale à surface multi kystique (↘)

Recommandations de bonnes pratiques:

- La pièce opératoire est photographiée avant et après fixation.
- La description macroscopique est parfois accompagnée de schéma bien explicite.

b– Pièce de néphrectomie Partielle (NP) :

La néphrectomie partielle ou tumorectomie est une chirurgie conservatrice.



Fig 14, A: Néphrectomie partielle avec graisse, B: Tranche de section: Tumeur de 3 cm bien limitée

-Al'état frais :

- On mesure la marge chirurgicale : la distance en mm entre la tumeur et la limite chirurgicale la plus proche (Fig 14A).

- On met la pièce à fixer dans du formol tamponné à 10%.

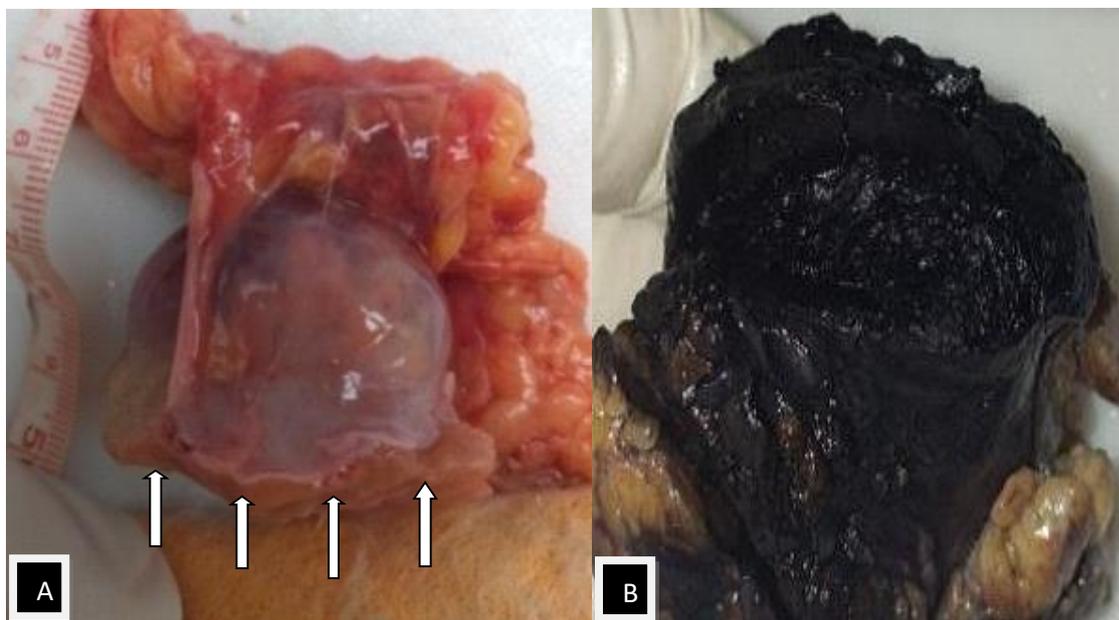


Fig 15, Néphrectomie partielle, A : orientation de l'extrémité chirurgicale parenchymateuse (flèches) + capsule rénale et graisse périrénale décollée, B : pièce encrée.

-Après fixation :

-On oriente la pièce, la surface externe du rein est repérée : revêtement lisse (capsule) ou tissu adipeux.

La partie haute ou basse est habituellement impossible à repérer en l'absence d'orientation ou de repérage chirurgical, sauf si la tumeur est polaire (Fig 15A).

-On prend le poids et les mensurations, l'encre par la suite, mais seulement si elle est parvenue intacte (non ouverte par le chirurgien).

-On encre la surface (Fig 15B), s'il n'y a pas de graisse et la limite chirurgicale.

-On ouvre la pièce dans son plus grand axe (Fig16), à partir de son bord externe, perpendiculaire à la section chirurgicale encrée.

-La description de la tumeur est identique à celle de la néphrectomie totale : mensuration, contour, consistance, couleur et remaniements.

-On précise les rapports avec la capsule, la graisse périe rénale (pas de vaisseaux hilaires dans ce cas) et surtout la marge minimale d'exérèse chirurgicale encrée (si elle est atteinte ou non) (Fig 15A).

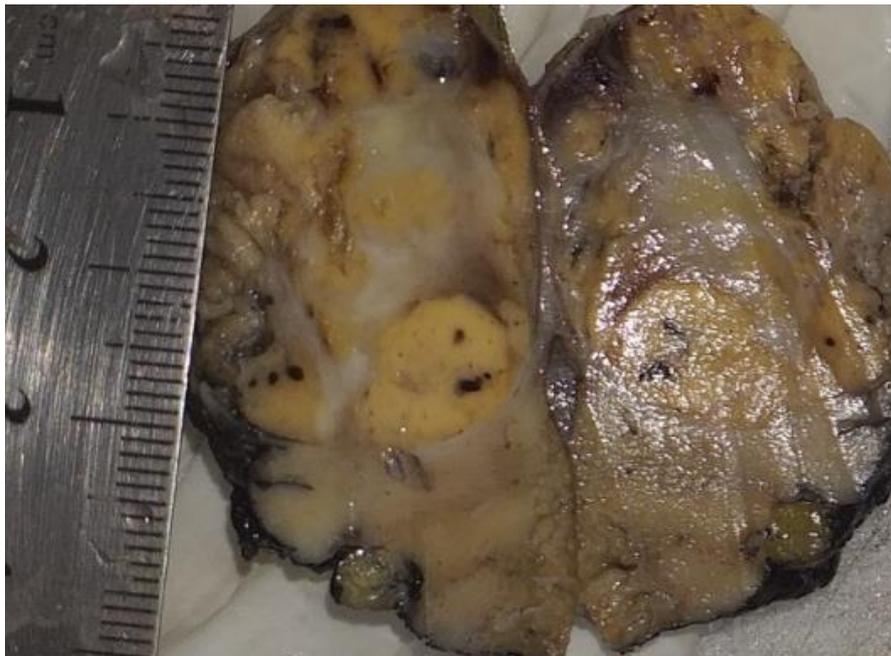


Fig 16: Nephrectomie partielle, après encrage, tranche de section comportant une tumeur jaune chamois de 2cm de grand axe, mal limitée.

Pour les prélèvements :

On inclut toute la tumeur si elle ne dépasse pas 2cm.

Sinon, on prélève un bloc par cm du plus grand axe de la tumeur comportant les rapports avec : la capsule rénale, la graisse péri rénale, et surtout les marges d'exérèse chirurgicale.

Remarque : La pièce de néphrectomie partielle peut ne pas présenter de capsule ni de graisse périrénale.

c-Biopsie de la tumeur rénale :

La technique est fondamentale :

-La biopsie doit être de qualité, réalisée avec une aiguille 16G et la situation optimale est d'avoir à sa disposition au moins deux biopsies tumorales surtout en cas de tumeur nécrotique, donc effectuée sous contrôle tomodensitométrique ou échographique.

-Deux prélèvements tissulaires au minimum sont nécessaires avec une bonne conservation parfois complée par une étude immunohistochimique pour obtenir un résultat fiable.

-on précise le nombre et la longueur des prélèvements pour les inclure bien évidemment en totalité après les avoir coloré à l'éosine, pour bien les visualiser lors de l'inclusion et de la coupe (Fig 17A).

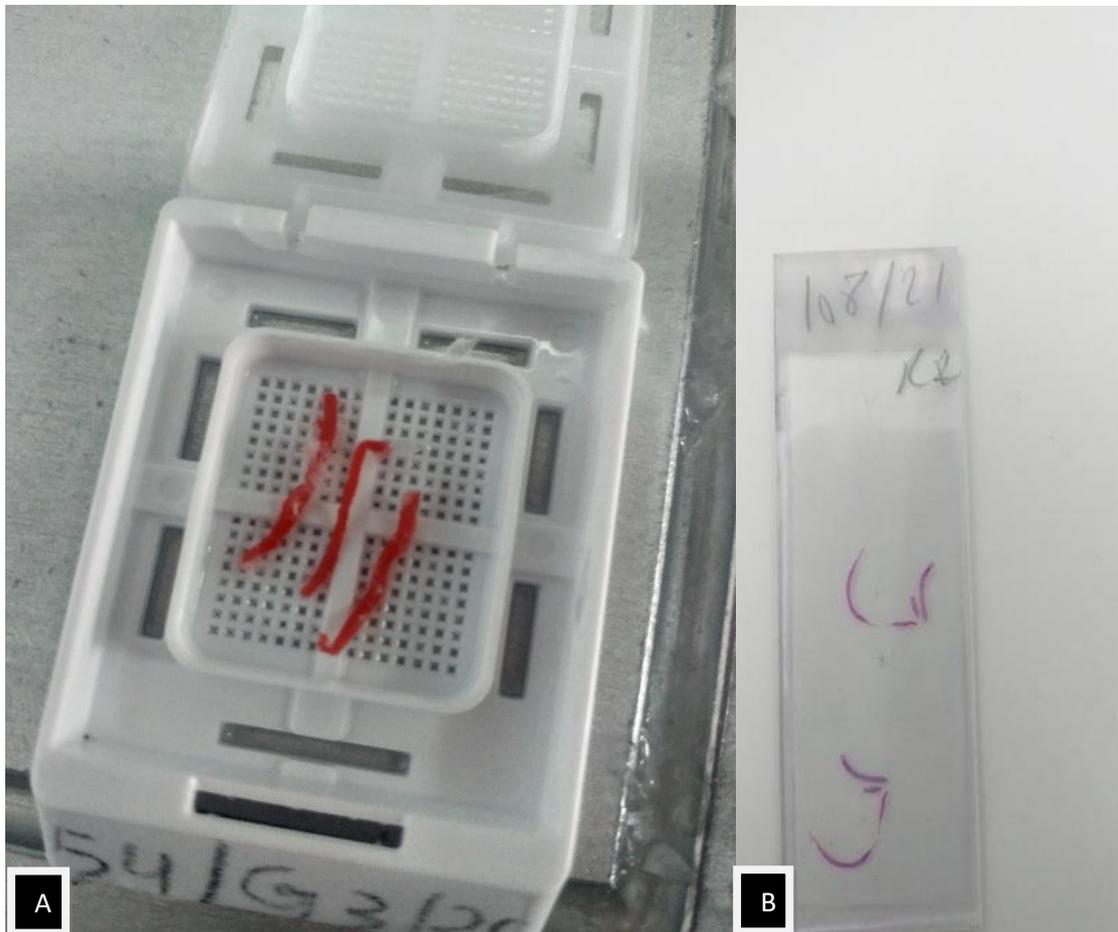


Fig 17, Biopsie d'une tumeur rénale, A : Fragments colorés à l'éosine, B : Lame colorée à l'HE.

La biopsie a permis la caractérisation histologique des tumeurs bénignes et dans un moindre degré, pour une tumeur maligne elle a donné une bonne évaluation du grade nucléolaire.

La majorité des biopsies reçues sont faites en ambulatoire, sous repérage échographique chez des patients aux stades avancés, aux informations cliniques limitées (taille tumorale, morbidité, bilan d'extension..).

En aucun cas cette biopsie n'a été réalisée sur une lésion kystique.

La biopsie réceptionnée est examinée sur 2 à 3 niveaux de section, parfois une étude immunohistochimique est indiquée pour une meilleure précision diagnostique.

A noter que nous avons reçu un seul prélèvement de métastase hépatique et deux cas de métastases ganglionnaires, les autres cas ont été suspectés à l'imagerie.

d- L'examen extemporané :

L'examen extemporané n'a pas de place dans la pathologie tumorale rénale, en effet le chirurgien estime en per opératoire la qualité de son exérèse.

En plus il est contre-indiqué de réaliser un examen extemporané sur une lésion kystique qui est fréquemment associée.

Remarque : Cet examen n'a pas été demandé par les chirurgiens urologues.

e-Techniques de préparation des prélèvements :

Ces techniques représentent une série d'étapes successives pour la prise en charge des différents prélèvements effectués en macroscopie.

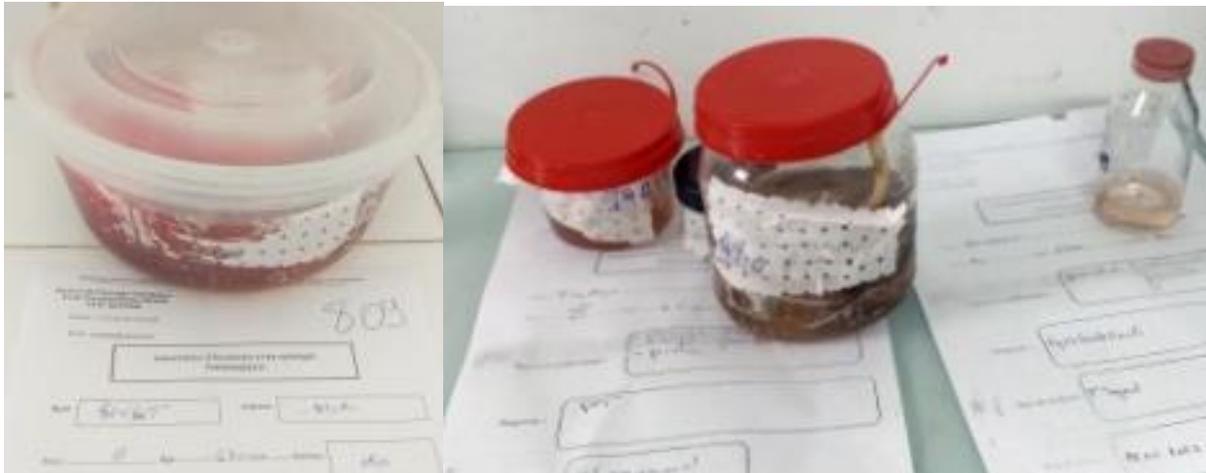


Fig 18 : Organisation des différentes pièces et prélèvements transmis.

La préparation des coupes pour lecture :

Correspond à de nombreuses étapes techniques successives, standards, assurées par les techniciens afin d'obtenir des préparations prêtes à l'analyse microscopique :

-La fixation (Fig18):

Permet la préservation des prélèvements, étape indispensable sans laquelle aucune interprétation microscopique n'est possible.

On a utilisé du formol tamponné à 10% ; les tissus ainsi conservés font l'objet d'une étude microscopique : standard, immunohistochimique et de génétique moléculaire.

-La déshydratation :

Elle s'effectue de façon progressive dans un technicon (Fig19), en utilisant des solutions alcooliques à des concentrations croissantes permettant, ainsi d'éliminer l'eau des tissus et du milieu de fixation.

Par la suite, le xylène permet d'éliminer l'alcool et la paraffine.



Fig 19 : Technicon, automate de déshydratation.

-Inclusion en paraffine :

Pour pouvoir effectuer des coupes fines, les prélèvements doivent avoir une consistance ferme, pour cela on les enrobe de paraffine, au début chaude à 62°C (Fig 20A) et on les laisse se solidifier à froid (Fig 20B).



Fig 20, A : Matériel d'inclusion en paraffine, B : blocs enrobés de paraffine

-Coupes et étalements :

Une fois notre bloc inclus bien enrobé et solidifié, des coupes de 4 à 5 microns d'épaisseur sont effectuées grâce au microtome (Fig 21A) et sont étalées sur des lames portant objets (Fig 21B). Ces lames comportent, sur uuren des bords le numéro (avec selon les cas le sous-numéro) d'enregistrement du prélèvement correspondant (Fig 18).

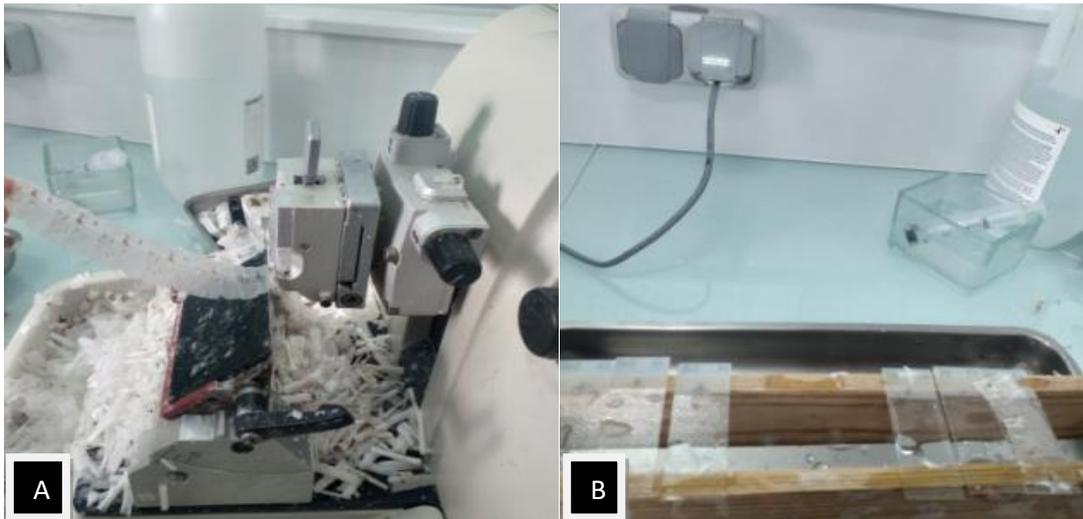


Fig21 : A : Coupes au microtome

B : Etalement sur lames

-La coloration :

Ces lames ainsi prêtes et séchées pour éviter les décollements des étalements, sont passées par des étapes de coloration dans un automate (Fig 22), visant à mettre en évidence le noyau par l'hématéine (bleu) puis après rinçage, par l'éosine pour le cytoplasme (rose).



Fig 22 : Automate de coloration.

Ensuite, elles sont déshydratées dans de l'alcool absolue et éclaircies dans du xylène.

-Montage :

Après coloration, la lamelle couvre objet est posée sur la lame porte objet après avoir déposé une goutte d'Eukit (Fig 23), pour bien les coller et permettre une analyse microscopique nette.

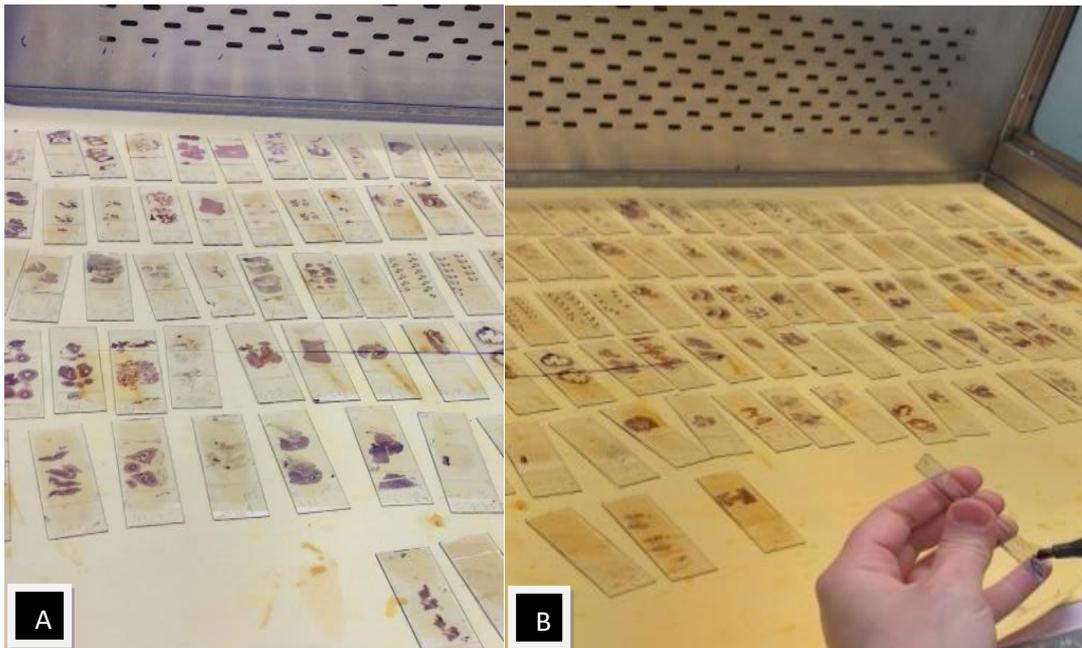


Fig 23 A : Montage des lames

B : Les lames montées

D-ETUDE MICROSCOPIQUE :

- En technique Standard (HE) :

L'analyse histologique est effectuée sous microscope optique, ainsi à ce stade nous avons déterminé pour chaque tumeur :

- Les aspects histologiques, dont certains cas de l'étude prospective ont été reclassés selon la classification OMS 2022 (Annexe3).
- le grade nucléolaire (Fig de 24 à 27).
- Une éventuelle composante sarcomatoïde et/ou rhabdoïde qui est de mauvais pronostic (Fig 42), surtout pour le carcinome rénal à cellules claires (CRCC).

-La présence et l'étendue de la nécrose dont on précise le pourcentage (Fig 43).

Certains de ces cas sont sélectionnés pour une éventuelle étude de génétique-moléculaire.

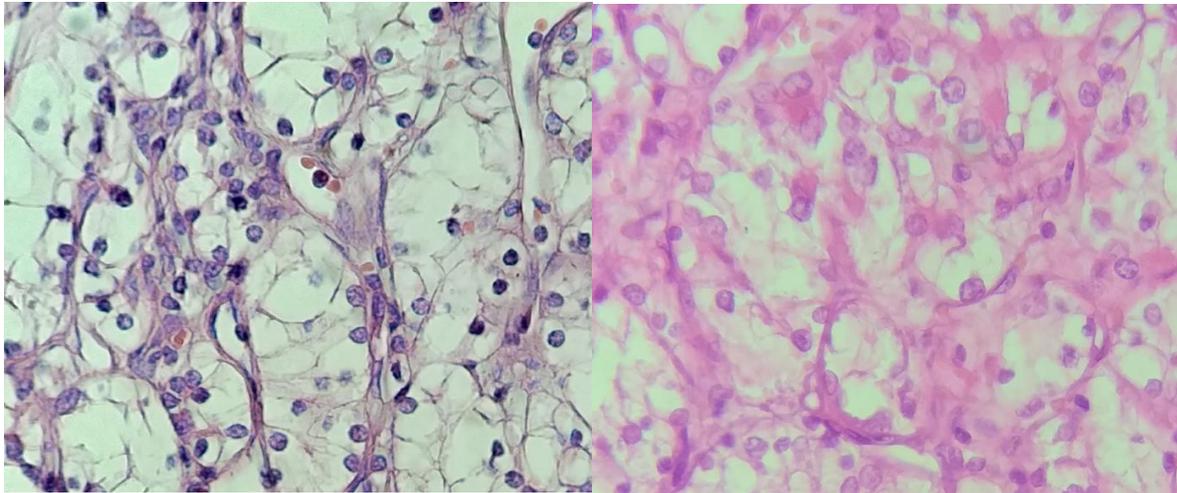


Fig 24 : CRCC, G1 : Absence de nucléole Gx40

Fig 25, CRCC G2 : anomalies visibles GX40

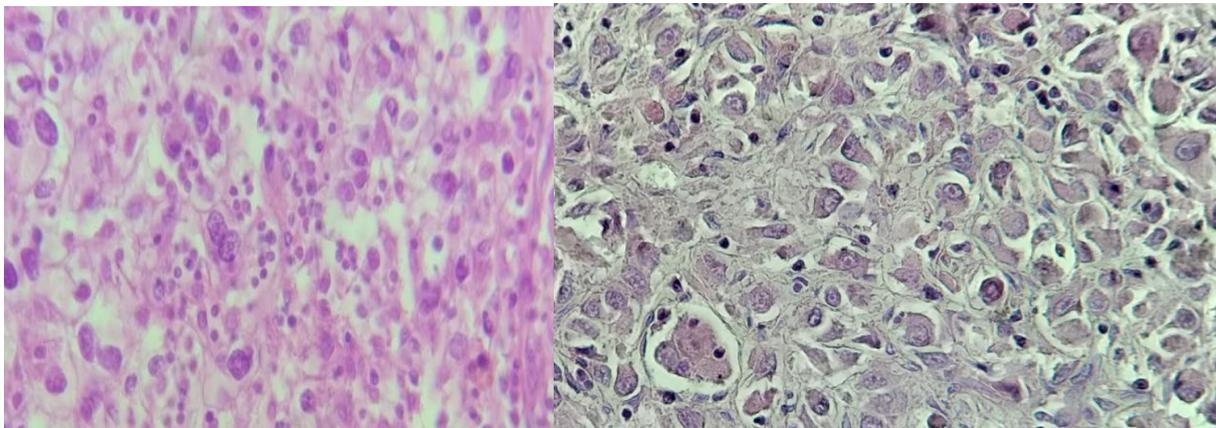


Fig 26 : CRCC G3 nucléole visible GX10

Fig 27 CRCC G4 : présence de cellules rhabdoïdes GX40

- Les tumeurs inclassées d'aspect incertain, mixtes ou hybrides nécessitant un complément d'étude immunohistochimique.

-L'infiltration ou non de la capsule et de la graisse péri rénale déjà suspectée à la macroscopie.

-L'extension ou pas à la graisse et vaisseaux hilaires.

-L'état des limites chirurgicales surtout dans le cas de néphrectomie partielle.

-On a recherché d'éventuelles lésions dans le parenchyme sain adjacent (présence ou absence de lésions associées).

- Tous les ganglions lymphatiques prélevés au niveau de la zone hilare ou transmis dans un curage, sont inclus en totalité et soigneusement examinés à la recherche d'éventuelles métastases (Fig 11).

Au terme de notre étude et en conclusion nous avons :

-Cerné le type d'une éventuelle tumeur inclassée, d'aspect incertain, mixte ou hybride grâce à l'étude immunohistochimique.

- Donnée type histologique dans les cas typiques.

- précisé s'il existe un sous-type associé tout en évoquant les anticorps utilisés pour l'étude Immunohistochimiques (IHC), dans les cas où le diagnostic différentiel était posé.

- Noté la taille tumorale et le côté du rein atteint.

- Evalué le grade nucléolaire selon la classification de l'ISUP/OMS 2022.

- Précisé les différents facteurs pronostiques.

- Evalué le pourcentage de la nécrose tumorale si elle existe.

- Etabli le stade pTNM selon les recommandations de l'OMS/ISUP 2022 (Annexe 3).

E-L'ETUDE IMMUNOHISTOCHEMIQUE :**1 –Technique :**

La technique immunohistochemique (IHC) utilisée est souvent manuelle, elle est efficace et rentable, parfois on a eu recours à la technique automatisée.

La technique IHC a été pratiquée au laboratoire d'anatomie et cytologie pathologique du centre hospitalo-universitaire Dr Benbadis de Constantine (CHUC), ainsi que quelques cas au Centre Hospitalo-universitaire Saadna Abdannour de Setif.

Différents anticorps ont été utilisés, de clone et de dilutions bien précises (Tableau 2), grâce à l'utilisation d'un manuel de mise en évidence immunohistochemique des antigènes.

a-Technique manuelle :

- Déparaffinage et réhydratation Pendant 15 minutes.
- Démasquage antigénique à la chaleur à 97° durant 40'.
- Blocage des peroxydases endogènes durant 5'.
- Application de l'anticorps primaire en quantité suffisante pour couvrir tout l'échantillon et on laisse incuber durant 30' dans une enceinte suffisamment humide avant de les égoutter et de les laver à deux reprises dans la solution PBS.
- Application de l'anticorps secondaire biotinylé de révélation pendant 30' à température ambiante et humide.
- Les lames seront lavées dans deux bains de solution PBS.
- Révélation par application d'un substrat chromogène de la peroxydase, ce qui permet de colorer en brun les sites de liaison antigène-anticorps et mieux les visualiser, puis un rinçage à l'eau.
- On effectue une contre coloration pour mieux visualiser les sites, elle se fait à l'hématoxyline de Mayer pendant quelques minutes.
- Montage en milieu aqueux des lames de façon identique à la technique standard.

b-Technique automatisée :

Parfois, on utilise l'automate Ventana avec lequel nous avons eu des résultats identiques à la technique manuelle.

2- Les anticorps utilisés (AC) (Tableau2)**a-Définitions :**

Les AC anti cytokératine avec la vimentine figurent au premier plan, car ils sont exprimés par la majorité des carcinomes rénaux (CRCC, CP et Cchr) et le parenchyme rénal normal (bon témoin interne) comme : le CD10, CD117, CK7, CK20 AMACR, Vimentine, PanCK, PAX8, E-cadhérine, HMB45, Melan A, TFE3, parfois le Ki67 avec des sources et dilutions bien connues (Tableau3).

-Le Pan CK ou Cytokératine AE1/AE3 : Est une association de deux clones différents d'anticytokératine (CK) anticorps monoclonaux (AE1 et AE3), sont des marqueurs à large spectre.

Les CK sont des protéines des filaments intermédiaires du cytosquelette qui aident les cellules à lutter contre les mécanismes de stress ; d'expression variable selon les tissus et organes ce qui justifie leur utilisation pour différencier l'origine tumorale primaire de la métastatique (épithéliale).

-AE1 : Détecte les cytokératines de haut poids moléculaire 10,14, 15, et 16 et la CK de faible poids moléculaire 19.

-AE3: Détecte les CK de haut poids 1, 2, 3, 4, 5 et 6 et de faible poids moléculaire 7 et 8.

Le marquage est cytoplasmique accentué au niveau membranaire.

-Le CD 10 : Marqueur membranaire d'expression étendue sur plusieurs tissus normaux ce qui est source de difficultés d'interprétation, souvent utilisé dans les tumeurs rénales solides, essentiellement pour différencier le carcinome à cellules claires (CRCC) dans sa variante éosinophile du carcinome chromophile (Cchr) et de la variante éosinophile de l'oncocytome.

-EMA : (aka MUC1) est une glycoprotéine de la barrière transmembranaire de marquage membranaire et cytoplasmique.

Exprimée par les cellules épithéliales luminales ou glandulaires, elle est absente dans la peau et les cellules mésenchymateuses.

-La Vimentine : Filament intermédiaire du tissu mésenchymateux, donc son marquage cytoplasmique confirme son origine, mais il y a de nombreuses exceptions.

Les tumeurs d'origine épithéliale et les carcinomes sont négatifs à la Vimentine.

-Le CD117 ou c-kit : C'est un proto-oncogène activé dans les tumeurs gastro-intestinales, récepteur de la tyrosine kinase classe III, utilisé par les pathologistes pour le diagnostic des GIST, les mastocytes et les cellules souches myéloïdes.

Le marquage est cytoplasmique dans le Cchr, mais il s'atténue dans les formes éosinophiles.

-E Cadherine : Est une Protéine transmembranaire d'adhésion et de polarité, exprimée par la majorité des cellules épithéliales, donc son absence est un signe de la perte de polarité et la preuve de la diffusion.

-HMB45 : Human Melanoma Black, AC membranaire monoclonal anti glycoprotéine mélanosomal marque les cellules tumorales épithélioïdes périvaculaires.

-Ki67 : Marqueur de prolifération, protéine nucléaire non histone exprimée dans les phases G1, S, G2 et mitoses du cycle cellulaire, non exprimée dans la phase G0 et début G1.

Le marquage nucléaire positif est à scorer dans les cellules tumorales malignes.

-Melan A : Protéine cytoplasmique mélanocytaire (AML).

-Le PAX 8 : Paired boX gène 8, localisé sur le chromosome 2p13.

Un des 9 membres de la famille des gènes pairs des facteurs de transcription qui régulent l'organogénèse, il est inclus dans le développement de nombreux organes y compris le rein.

Le marquage est nucléaire, exprimé (entre autres) dans les néoplasies épithéliales d'origine rénale.

Le PAX 8 n'est positif que lorsque le marquage est intense et diffus (Fig 87A).

-Le CK7 : Marqueur membranaire et cytoplasmique, n'est exprimé que dans le groupe de cellules isolées, des formes de haut grade et des formes kystiques.

Tableau 2 : Liste des anticorps les plus utilisés.

Anticorps	Source	Clone	Dilution
CD 10	Leica	56c6	PE
CD 117	Leica	cKit	1 :40
CK7	Leica	PA0942 Leica	Prêt à l'emploi (PE)
EMA	DAKO	PA00356U	PE
E cadhérine	DAKO	Nch-38 Dako	PE
HMB45	DAKO	gp100	PE
Melan A	DAKO	A 103	PE
PanCK	Leica	AE1/AE3	1 : 50
Vimentine	DAKO	V9	PE
Ki 67	Leica	Mib1prodiag	P E

b-Intérêts et limites

Cette étude immunohistochimique conventionnelle est une technique d'un grand apport diagnostique, qui en partant du principe de liaison antigène-anticorps permet de localiser les sites antigéniques dans les cellules et tissus, elle est souvent observée au microscope optique. Notre étude IHC est pratiquée en utilisant un seul anticorps par section du tissu enrobé de paraffine.

Cette technique complémentaire aux précédentes nous a permis de :

-Orienter le diagnostic des néoplasies rénales.

- Résoudre certains problèmes de diagnostic.
- Détecter les sous types de ces carcinomes rénaux.
- Déceler et diagnostiquer les rares types des tumeurs rénales.

3 -Interprétation :

Etape cruciale pour le diagnostic et la prise en charge thérapeutique surtout en pathologie chirurgicale.

On se basant sur l'aspect morphologique évalué en technique standard, notre interprétation a nécessité la validation de la technique par le choix d'un témoin adéquat, la maîtrise des règles de l'interprétation et surtout les caractéristiques de chaque anticorps.

a-Choix du témoin :

Etape indispensable pour l'assurance qualité de la technique immunohistochimique.

Le témoin interne positif est le plus souvent choisi dans notre étude, car le parenchyme rénal (tubules et glomérules) exprime la majorité des anticorps utilisés (Fig 65,66), essentiellement les cytokératines, CD10, CD117, la vimentine, Pax8, Wt1.

Donc quand l'étude immunohistochimique s'impose, on choisit parmi les nombreux blocs d'inclusion celui qui comporte, en plus de la zone tumorale la plus représentative au moins une petite partie du parenchyme rénal sain adjacent à la tumeur, technique est décrite en macroscopie lors des prélèvements à l'interface Tm/parenchyme sain (Fig 39).

Cette démarche nous épargne les erreurs d'interprétation en présence d'une tumeur non spécifique qui revient négative, alors que le parenchyme sain est bien marqué.

Le témoin externe est rarement utilisé.

b-Lecture et évaluation

La lecture des lames est faite en microscopie optique, ainsi nous avons évalué les caractéristiques du marquage :

- l'intensité : Forte positive, faible ou absente Négative.
- la diffusion : Diffuse ou localisée.
- le site selon les caractéristiques de chaque anticorps :
Marquage nucléaire, parfois à scorer. (Ki67 ou autres).
Marquage cytoplasmique et /ou membranaire.

F- ETUDE DES DELETIONS DU GENE VON HIPPEL-LINDAU (VHL) :**1-Généralités :**

Notre étude de biologie moléculaire a été réalisée par la méthode de PCR qualitative sur des cas du carcinome rénal le plus fréquent qui est celui à cellules claires (CRCC), selon les moyens disponibles et grâce à la précieuse aide, soutien et collaboration des responsables du centre de recherche en biotechnologie de Constantine.

Le gène VHL comporte 3 exons codants, dont 150 mutations ont été répertoriées.

Dans notre étude nous avons détecté les délétions des exons codants du gène Von Hippel Lindau (VHL) dans des cas de carcinomes rénaux à cellules claires de la série prospective.

La recherche des délétions du gène VHL a été effectuée à partir de l'ADN extrait du tissu tumoral rénal (néphrectomies), fixé dans du formol et enrobé dans des blocs de paraffine.

De très nombreux blocs ont fait l'objet d'essais, jusqu'à optimisation de la technique.

Nous avons pu réussir une trentaine de cas dont 25 étaient au complet pour les 3 exons.

2- Recherche de la Délétion Du Gène VHL :

Il s'agit d'une technique pratiquée aux laboratoires du CRBT à partir du tissu tumoral rénal

Cette technique comporte plusieurs étapes bien ordonnées :

- Prélèvements (coupes).
- Extraction tissulaire.
- Obtention du culot cellulaire.
- Méthode d'extraction et de purification d'ADN.
- Quantification de l'ADN à l'aide d'un dispositif comportant un appareil appelé (nanodrope) relié à un micro-ordinateur, muni d'un logiciel spécial.
- PCR au thermocycler.
- Electrophorèse.
- Visualisation.
- Interprétation.

3-Prélèvements :

- Des coupes fines de 05 microns réalisées grâce au microtome à partir du tissu inclus en paraffine.
- Prélèvements tissulaires.
- Etalement sur lames.
- Déparaffinage au xylène.
- Réhydratation aux alcools.
- Séchage.
- Grattage sous microscope : les petits débris tissulaires grattés sont mis dans des tubes « Ependorff » avec de l'eau ultra pure.
- Conservation à +4°C.
- Centrifugation à 4000 tours/Minute pendant 16 minutes.
- Retrait de l'excès du liquide.
- On tamponne avec une solution de PBS.
- On laisse à une T° + 4°C.

4-Méthode d'extraction de l'ADN :

- On rajoute la protéinase K, 10 microlitres et on place les tubes dans une plaque chauffante à 52°C pendant 2h au moins après on conserve à -20°C pendant 24h.
- On rajoute un volume égal d'une solution phénol saturé.
- Centrifugation à 4000 t/m, pendant 16 minutes.
- On transvase la phase aqueuse.
- Elimination du phénol par le chloroforme.
- Purification du chloroforme avec de l'éthanol et précipitation de l'ADN avec du NaCl, qui nous donne un sédiment duquel on élimine l'excédent de sel par de l'éthanol à 70%.
- On verse l'excédent de liquide, on laisse sécher pendant plusieurs jours.
- On dilue avec de l'eau ultra pure.

et on passe à la quantification : La quantité d'ADN est calculé grâce à un appareil spécial relié à un micro ordinateur doté d'un logiciel spécial qui permet non seulement de calculer la quantité d'ADN et sa concentration, mais également son indice de pureté.

5-Quantification de l'ADN :

L'appareil en question est le Nanodrop, on introduit 2 microlitres de notre ADN génomique dans les supports spéciaux de l'appareil et on lance le logiciel.

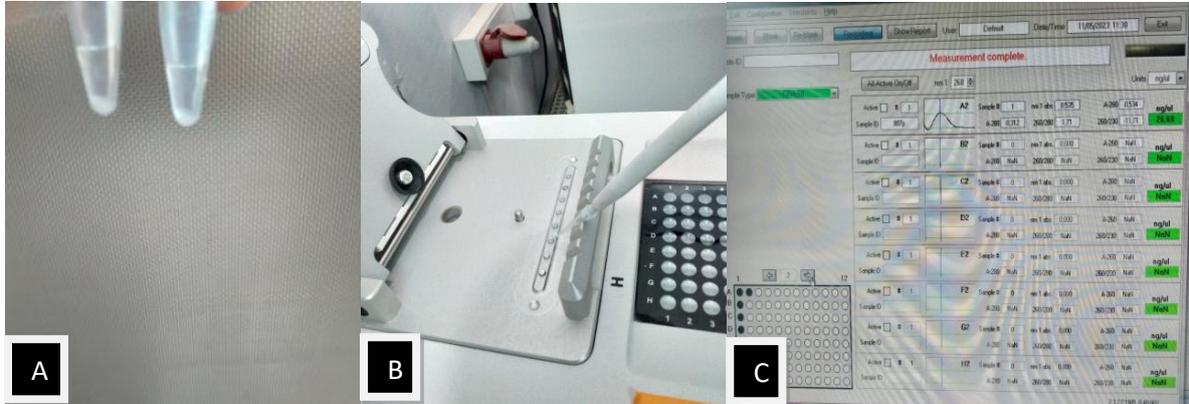


Fig 28: Quantification au Nanodrop, A: ADN génomique, B: Placement d'une goutte d'ADN dans le nanodrop, C: Affichage des résultats.

Résultats : Affiché sur écran (Fig 29) : -La quantité d'ADN/ensemble des protéines.

-La quantité d'ADN pur/ sels.

-La quantité d'ADN pur en nanogramme/microlitre.

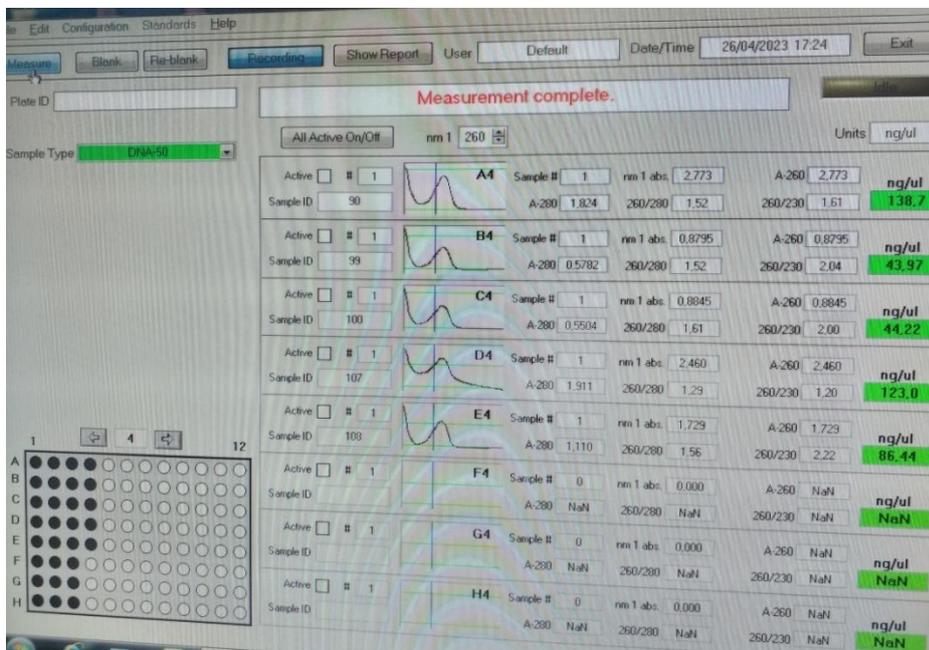


Fig 29: Résultat des quantités d'ADN, en vert à droite.

Notre ADN est d'autant plus rentable en PCR quand il est en bonne quantité et avec un bon indice de pureté.

6-PCR (polymérase chaîne réaction) qualitative :

a-Introduction :

La PCR est une technique de répliation ciblée in vitro, elle permet d'obtenir à partir d'un échantillon peu abondant d'importantes quantités d'ADN spécifiques et de longueur définie. Le principe est donc de réaliser une succession de répliation d'une matrice double brin d'ADN.

On sait que lors de la répliation, l'ADN polymérase (Taq) ne peut pas démarrer sans amorces.

La séquence cible, en présentant le segment d'ADN qui sera amplifié c'est-à-dire répliqué en grand nombre de fois est alors déterminé lors du choix du couple d'amorces.

Les techniques amplifient donc le segment choisi, à condition de bien connaître la séquence à amplifier.

Le gène VHL est composé de 07 exons, dont 03 exons : VHL1, VHL2, VHL3.

Ces trois exons sont utilisés pour détecter d'éventuelles délétions dans ce gène.

b- Les éléments de la PCR :

Avant la réaction tous les éléments sont introduits dans le même tube :

- ADN à amplifier.
- Les oligo-nucléotides ou amorces.
- ADN polymérase : Taq polymérase.
- Mélange des quatre désoxyribonucléotides des constitutifs de l'ADN ajouté en marge d'extrémité.



Fig 30, A : Amorces du gène VHL,

B : Mini centrifugeuse.

Les amorces reçus (Fig 30A) ont été dilués dans 250ml d'eau ultra pure, passé à une mini centrifugeuse (Fig 30B) et conservées à -20°C jusqu'à l'utilisation.

Tableau 3: Les amorces ou primer pour PCR : séquence, position et longueur.

Gène	Position	Forward primer (5' → 3')	Reverse primer (5' → 3')	Amplicon length
VHL				
Exon1	3p25.3	CGCCGCATCCACAGCTA	GGCTTCAGACCGTGCTATCG	78
Exon2	3p25.3	CAATGTTGACGGACAGC CTATTT	GTCTATCCTGTACTTACCACAACAACCT	101
Exon3	3p25.3	GACCTGGAGCGGCTGACA	TACCATCAAAAGCTGAGATGAAACA	101

c-Application :

Cet exercice se fait grâce à un appareil spécial appelé « Thermocycleur » (Figure 31).

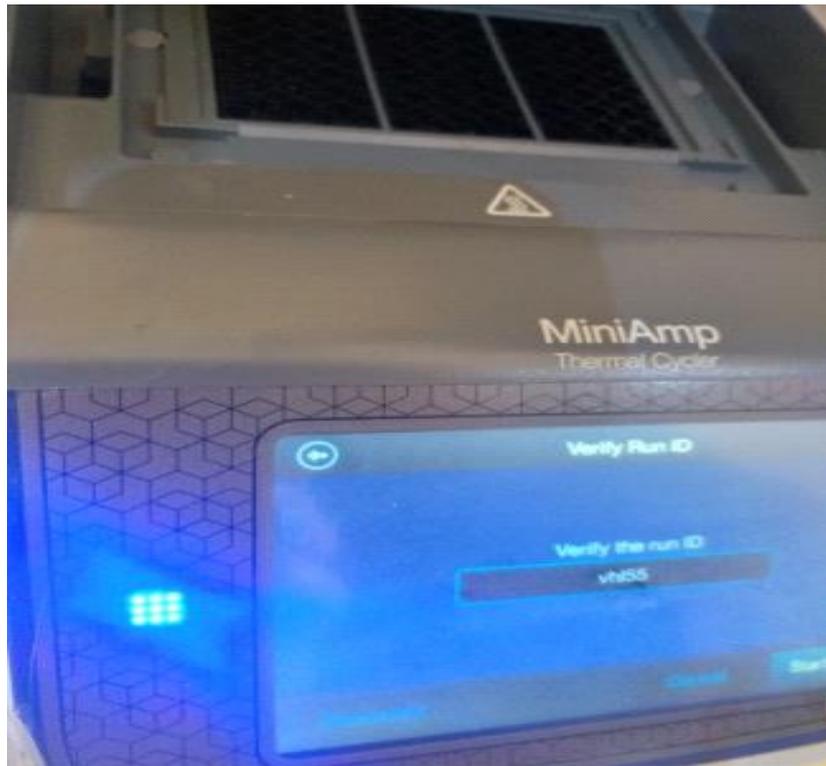


Fig 31 : Le thermocycleur.

Il faut utiliser deux types d'amorces : Une amorce identique à l'extrémité 5' du gène et une amorce complémentaire de l'extrémité 3'.

d-Déroulement de la PCR qualitative :

Chaque cycle est composé de 03 étapes successives :

➤ Etape 1 : La dénaturation

Elle est effectuée à 90°C ce qui permet de casser les liaisons d'hydrogène et de dissocier le double brin d'ADN.

➤ Etape 2 : L'hybridation

C'est à ce moment que viennent se fixer les amorces spécifiques des simples brins d'ADN grâce au principe d'appariement des bases complémentaires.

Cette étape est effectuée entre 45°C et 60°C

Plus il y a des liaisons hydrogène entre l'amorce et l'ADN, c'est-à-dire plus il y a des liaisons C et G, plus l'appariement peut être effectué à une température élevée.

➤ Etape 3 : La polymérisation

Ou élongation, elle a lieu à 72°C ; les amorces hybridées à l'ADN servent de point de départ et la polymérisation qui se fait par ajout successifs de désoxynucléotides présents dans le mélange en large excès. Ce cycle est ainsi répété plusieurs fois.

A partir du troisième cycle on obtient deux doubles brins donnés spécifiquement par les amorces que l'on a choisi, se sont les copies cibles que l'on essaie d'obtenir durant les étapes de la PCR.

Le nombre de copies cibles est défini selon la formule $2^n - 2n$:

Nombre de cycle : n

Nombre de copies cibles : $2^n - 2n$.

A noter que le nombre de copies cibles observées est différent du nombre théorique, car il dépend de différents facteurs, comme par exemple la dénaturation progressive de l'ADN polymérase, etc....

Nous avons utilisé n= 35.

Le matériel obtenu retiré du thermocycleur et conservé à +4°C est appelé :

Produit PCR.

Pour visualiser la séquence génomique (étape finale), on passe à l'électrophorèse à PCR.

7-Electrophorèse à PCR :

Le principe est basé sur la migration des séquences génomiques dans un milieu approprié.

Dans notre cas nous avons utilisé le gel d'Agarose avec un tampon le TBE.

Ce gel a une taille selon le nombre des échantillons à étudier (produit PCR) et comporte des puits réalisés grâce à l'enfoncement des dents d'un peigne dans son extrémité supérieure avant consolidation et que l'on retire après ; Ce qui détermine la taille de la cuvette et du bac. C'est dans ces puits qu'on place nos produits PCR numérotés et repérés, tout en laissant le premier puit pour le marqueur de taille qui sert de témoin (comme dans l'interprétation IHC). La cuvette est placée dans un bac muni d'un appareil à électrodes (Figure 32), les puits sont placés dans le pôle à charge négative (noir) et la migration se fait vers le pôle positif (rouge).

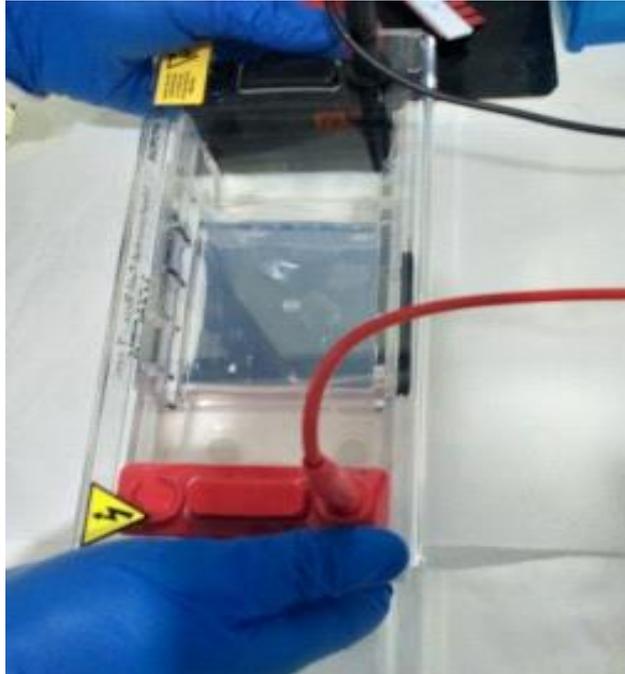


Fig 32 : Le bac à électrodes.

Cet appareil, une fois alimenté est réglé selon différents paramètres : le voltage et la durée optimisés.

Nous avons utilisé un voltage de 100 à 120 A, pendant 55' à 1H.

8- Visualisation :

Après on passe à la visualisation sur PC relié à un appareil dans lequel on aurait placé notre gel.

Les bandes obtenues correspondent à des fragments d'ADN amplifiés et ayant migré dans le gel selon leur taille.

La migration des différents produits PCR se fait selon le nombre de paire de base (pb), la taille (Tableau 3) et donc le poids moléculaire.

Pour déterminer la taille de notre bande : exon1, exon2 ou exon3, on doit prendre comme référence un témoin appelé marqueur de taille (MT), qui comporte les différentes tailles successives dont le plus éloigné (situé en bas) est le plus léger.

Ce dernier (MT) est placé en premier dans notre technique à gauche (Fig 33A).

9-Interprétation :

Le résultat de la migration des produits PCR s'affiche sur l'écran et on aura, selon nos 3 exons VHL des bandes situées à différents niveaux selon leur taille, ce qui correspond au nombre de paire de base (pb).

Dans notre cas, l'exon 1 est composé de 78 paires de bases (Tableau 3), il apparaît donc sous la dernière bande du marqueur de taille (qui correspond à 100 pb), mais les exons 2 et 3 ont chacun 101 paires de base ils apparaissent donc presque au même niveau que la dernière bande de 100 paire de base (pb) du MT.

Cette étude est pratiquée sur plusieurs échantillons, néanmoins la méthode nécessitait une bonne optimisation ce qui a été validée sur une trentaine de cas dont seulement 25 étaient d'une bonne visualisation et interprétation, donc de résultats fiables.

Un essai d'étude concomitante du parenchyme sain adjacent à la tumeur a été tenté à plusieurs reprises pour une comparaison, une validation et la détection d'une éventuelle délétion somatique et donc une meilleure précision.

Néanmoins, les résultats n'étaient pas très fiables du fait de l'altération de l'ADN génomique extrait des blocs d'inclusion en paraffine, surtout pour les plus anciens (2019-2020), ainsi que la consommation de nombreux réactifs assez coûteux.

La visualisation a montré des bandes qui correspondaient à l'ADN amplifié ;

La délétion s'exprime par la perte de la zone de bande de l'exon étudié (Fig 33A, 34C).

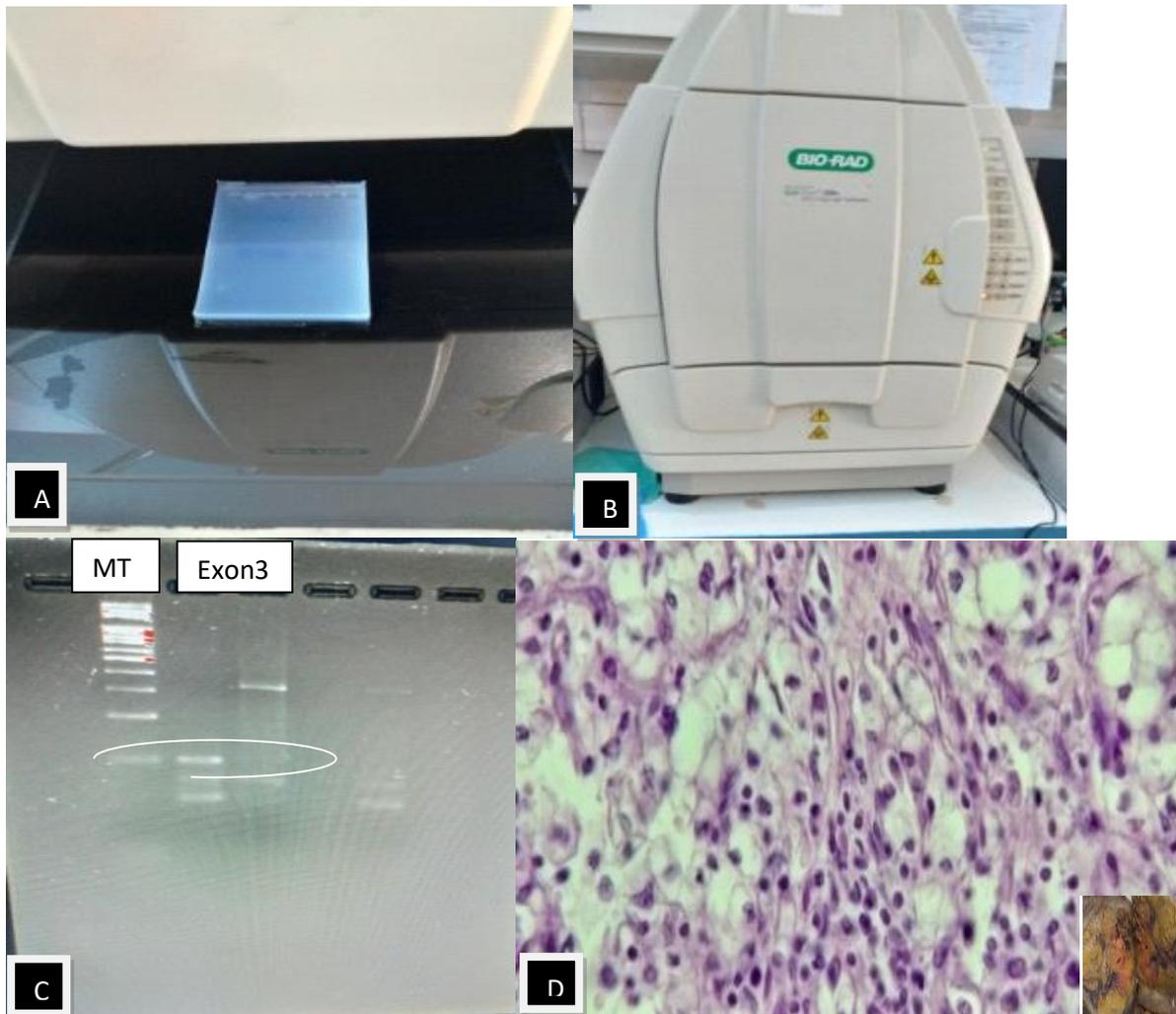


Fig 33 A : Emplacement du gel de migration, B : Appareil de visualisation relié à un PC muni d'un logiciel spécial électrophorèse, C : la migration des différentes séquences du marqueur de taille : délétion de l'exon3 du gène VHL à la 3^{ème} bande à gauche. D : Macro micro du carcinome rénal à cellules claires (CRCC) correspondant.

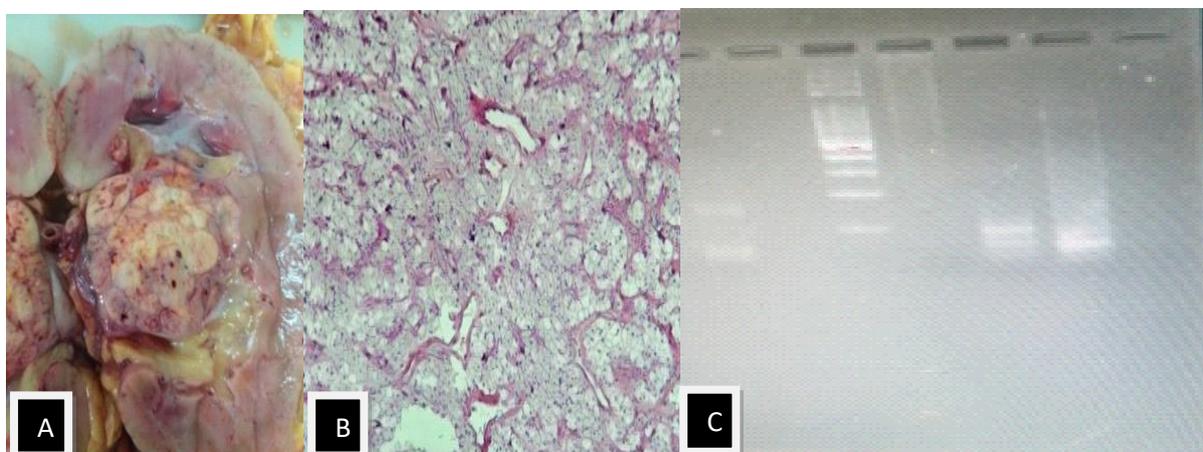


Fig 34, A : Macro de l'échantillon utilisé F 73 ans, B : Micro CRCC correspondant à la délétion, C : Marqueur de taille et VHL exon 3 délété dans la tumeur.

Dans notre étude, nous avons travaillé sur 324 tumeurs rénales dont 173 en étude rétrospective et 151 en étude prospective. Ces chiffres englobent les néphrectomies totales, partielles et les biopsies des tumeurs rénales parenchymateuses.

Tableau 4 : Différents types de prélèvement et leur pourcentage.

Type de prélèvement	Nombre	Pourcentage %
Néphrectomie totale (NT)	282	87,03
Néphrectomie partielle (NP)	16	04,93
Biopsie (B)	26	08 ,33
Total	324	100

I -SERIE RETROSPECTIVE :

A-ETUDE DESCRIPTIVE

1-Fréquence et incidence des tumeurs rénales parmi les cancers urologiques :

Il ressort de notre étude étalée de 2015 à 2018 que les 173 tumeurs rénales parenchymateuses (bénignes et malignes) représentent 83,57% (Tableau5) par rapport à l'ensemble de la pathologie tumorale rénale (tumeurs parenchymateuses + tumeurs des voies excrétrices supérieures ou TVE).

Tableau 5 : Fréquence des tumeurs rénales parenchymateuses par rapport à l'ensemble de la pathologie tumorale du rein.

Type de pathologie	Nombre	Pourcentage%
Tumeurs rénales parenchymateuses	173	83,57
TVE	34	16,42
Total	207	100

-Les 148 tumeurs rénales parenchymateuses malignes ont représenté 11,56% (Tableau 6) de l'ensemble de la pathologie cancéreuse urologique (TVE, les cancers de la prostate, de la vessie, du testicule, les cancers para testiculaires et de la verge).

Tableau 6 : Répartition des carcinomes à cellules rénales parmi les cancers urologiques

Type de pathologie	Nombre	Pourcentage %
Tumeurs rénales parenchymateuses malignes	148	11,56
Autres cancers urologiques	1132	88,43
Total	1280	100

2-Répartition selon les circonstances de découverte :

Dans notre série de 173 tumeurs rénales, les circonstances de découverte étaient mentionnées dans 116 cas, soit 67,05% ; les notions d'hématurie et de douleur lombaire dominant le motif de consultation dans respectivement 32,75% et 25,86% (Tableau7).

La découverte fortuite d'une masse rénale, souvent à l'échographie abdominale est retrouvée dans des 23,27% cas.

L'échographie est l'examen radiologique le plus fréquemment retrouvé dans les dossiers des patients, souvent associée à un scanner dans 62,43% et/ ou à l'IRM (Tableau 8).

Tableau 7 : Répartition selon les circonstances de découverte.

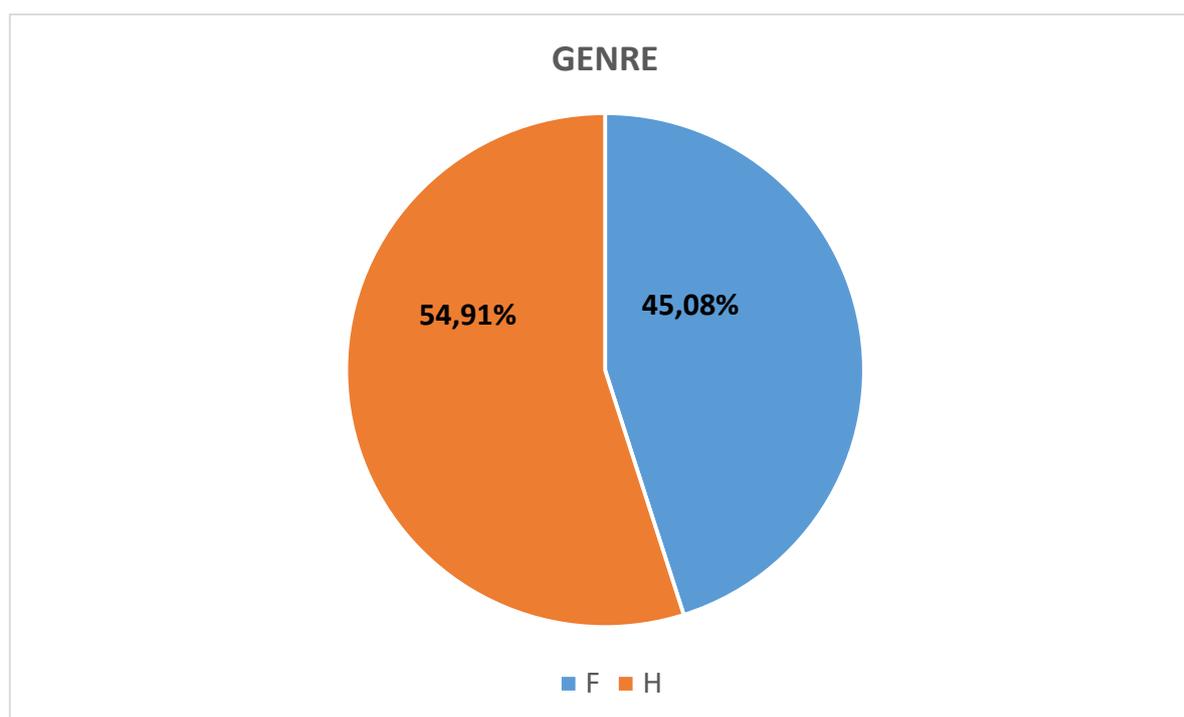
Circonstances de découverte	Nombre	Pourcentage %
Fortuite	27	23,27
Douleur	30	25,86
Hématurie	38	32,75
Masse	18	15,51
Métastatique	03	02,58
Total	116	100

Tableau 8: Répartition selon les différents types d'imagerie.

Imagerie	Fréquence	Pourcentage %
Echographie	68	37,57
TDM	108	62,43
IRM	43	29,96

3-Répartition des tumeurs rénales selon le genre :

Dans notre étude, les tumeurs rénales parenchymateuses sont retrouvées chez l'homme dans 95 cas, soit 54,91% vs 78 cas, soit 45,08% chez la femme (Graphe 1) avec un sex-ratio, le rapport H/F = 1,21.



Graphe 1 : Répartition des tumeurs rénales selon le genre.

4-Répartition des tumeurs rénales selon les tranches d'âge : (Graphe2)

Dans notre étude de 173 cas, l'âge a été mentionné chez 171 patients.

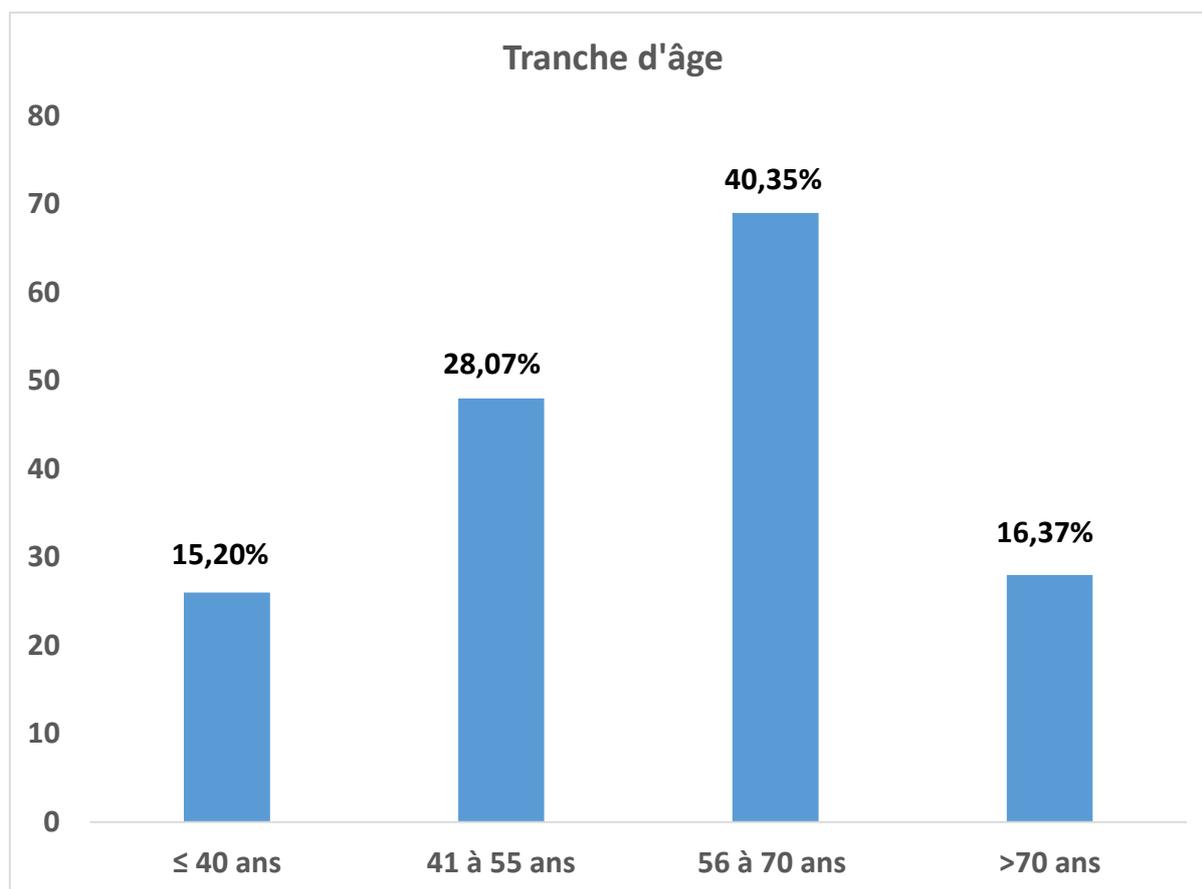
Les tumeurs rénales ont été observées dans la tranche d'âge de 56 à 70 ans avec un pic de 69 cas, soit 40,35%.

La moyenne d'âge est de $56,15 \pm 15,17$ avec une médiane de 58 ans et des extrêmes de 22 et de 88 ans.

26 patients, soit 15,20% avaient un âge ≤ 40 ans.

48 patients, soit 28,07% étaient âgés entre 41 et 55 ans.

28 patients, soit 16,37% étaient âgés de plus de 70 ans.

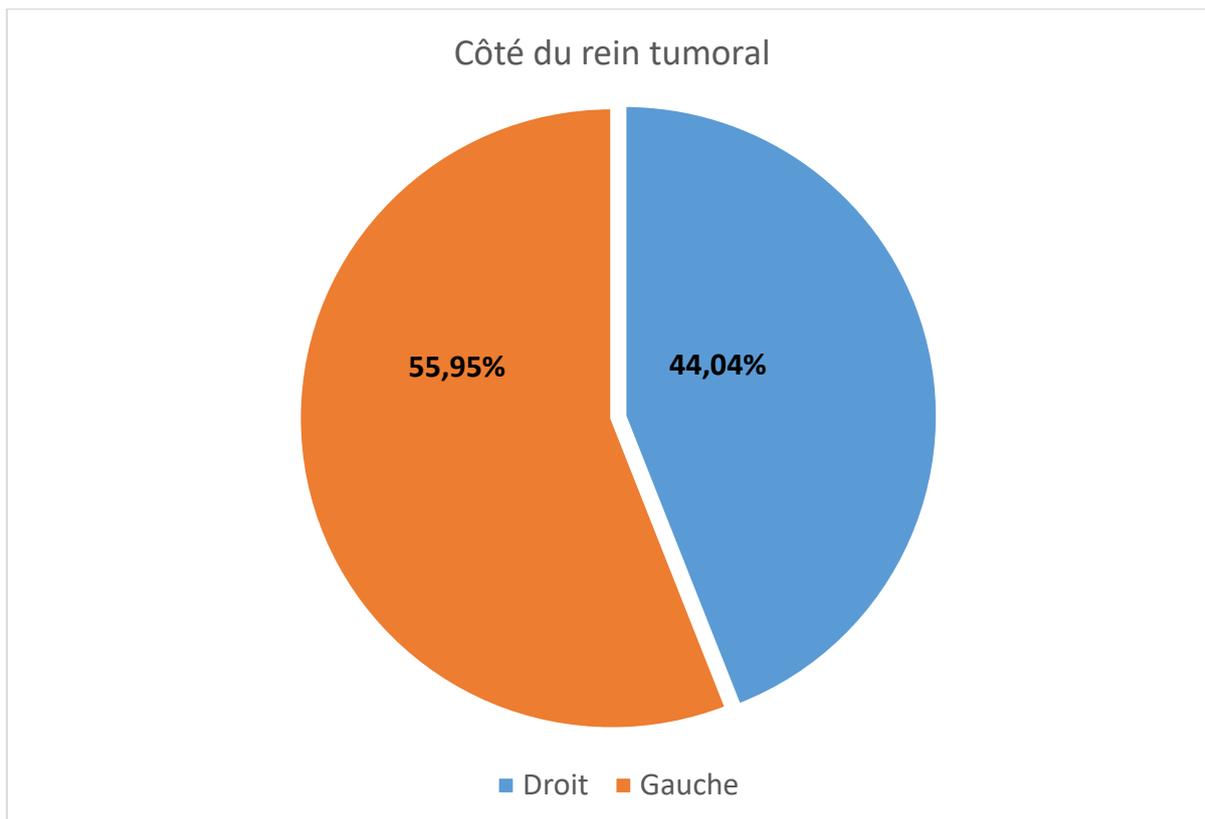


Graphe 2 : Répartition des tumeurs selon les tranches d'âges.

5- Répartition selon le côté atteint: (Graphe3)

Sur les 168 tumeurs de siège précisé, 94 siègent à gauche, soit 55,95% vs 74 cas, soit 44,04% à droite.

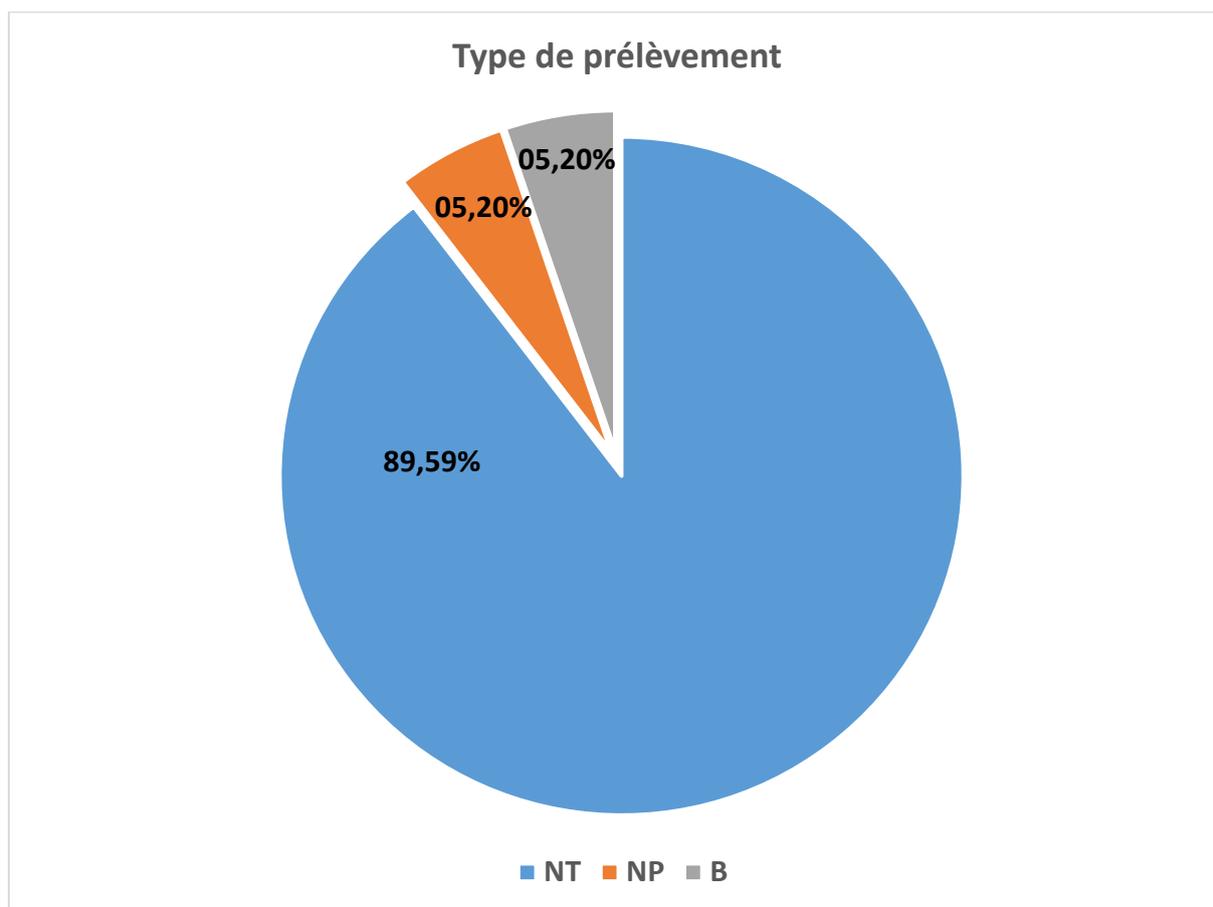
Le côté n'a pas été précisé dans 05 cas, soit 02,89% des cas de biopsies.



Graph3: Répartition selon le côté atteint.

6-Répartition selon le type de prélèvement : (Graph4)

-Dans cette série nous avons eu 155 pièces de néphrectomie totale (NT), soit 89,59% des cas. Les néphrectomies partielles (NP) et les biopsies (B) sont retrouvées à égalité dans 09 cas chacune, soit 05,20%.



Graph 4: Répartition selon le type de prélèvement

7- Répartition selon la taille tumorale : (Graph 5)

Dans notre série de 173 tumeurs rénales, 09 cas correspondaient à des biopsies donc de taille non évaluable.

Pour les 164 pièces de néphrectomies quatre tranches de taille ont été définies.

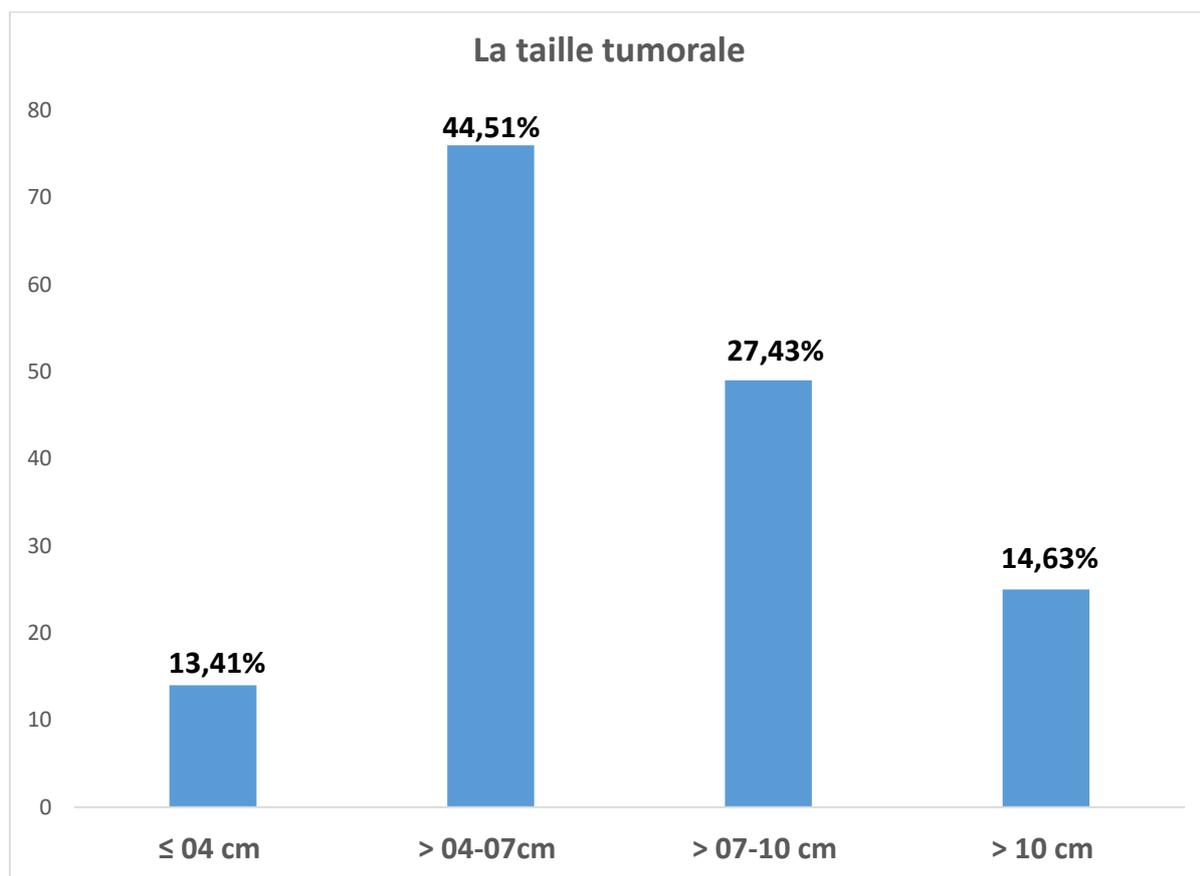
-Les tumeurs dont la taille est ≤ 04 cm sont retrouvées dans 22 cas soit 13,41%.

-Les tumeurs dont la taille est comprise entre 04 et 07cm sont de l'ordre de 73 cas, soit 44,51%.

-Les tumeurs allant de 07 à 10 cm sont retrouvées dans 45 cas, soit 27,43%.

-Les tumeurs de plus de 10 cm représentent 24 cas, soit 14,63%.

-La taille moyenne des tumeurs était de $07,34\text{cm} \pm 03,166$ avec une médiane de 7cm et des extrêmes de 0,3cm et de 20 cm.



Graphe 5 : Répartition selon la taille tumorale.

8- Répartition selon le type histologique : (OMS 2022) (Graphe6)

Dans notre étude sur les 173 tumeurs rénales : 148 cas correspondent à des tumeurs malignes ou carcinomes, soit 85,55%.

-90 carcinomes sont à cellules rénales claires (CRCC) soit 52,02 % de l'ensemble des tumeurs et un cas de carcinome sarcomatoïde.

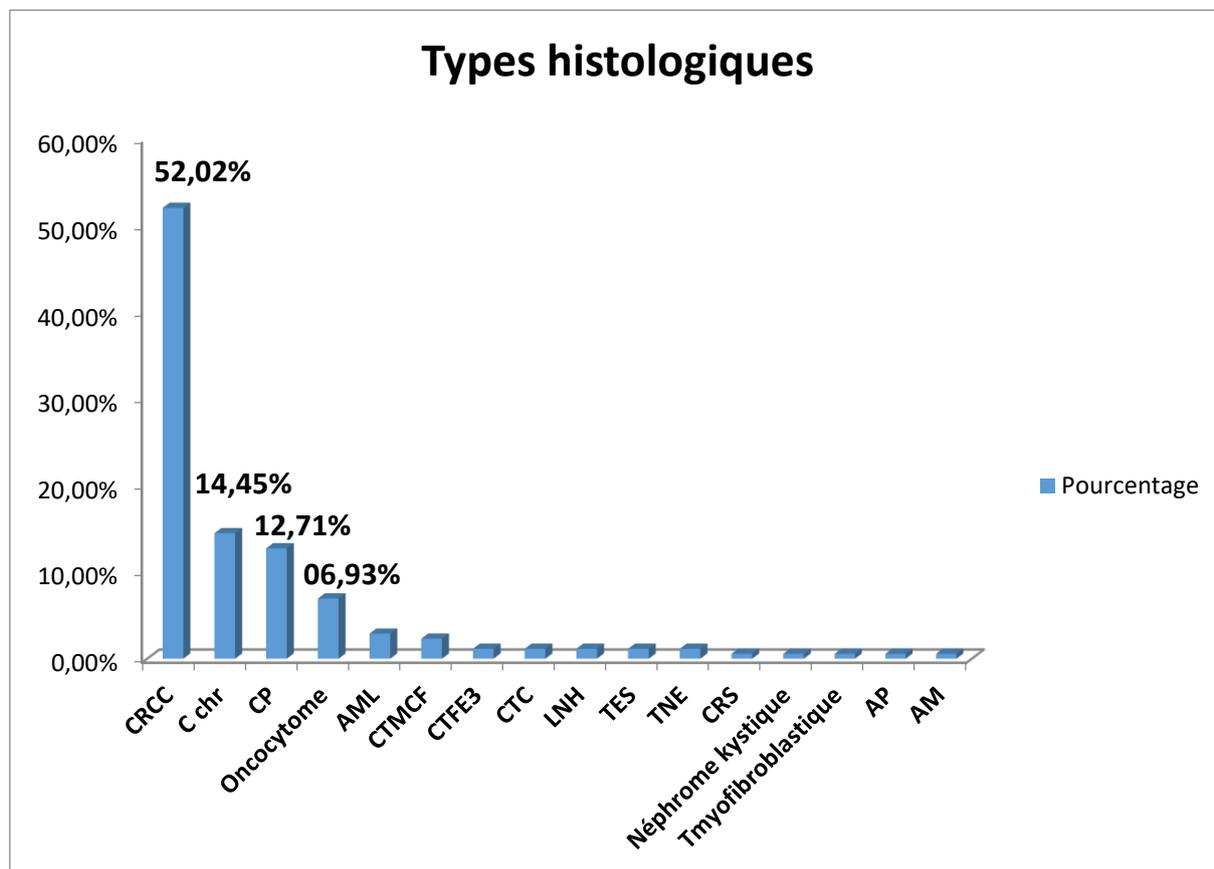
- 25 carcinomes chromophobes (Cchr) représentant 14,45%.

-Le carcinome papillaire (CP) est retrouvé dans 22 cas, soit 12,71% des tumeurs rénales.

-Les tumeurs bénignes sont dominées par l'oncocytome dans 12 cas, soit 6,93%.

-Les autres tumeurs et carcinomes étaient : 05 angiomyolipomes (AML), 04 cas de carcinomes tubuleux mucineux et à cellules (CTMCF), 02 carcinomes avec réarrangement TFE3 (CTFE3), 02 carcinomes des tubes collecteurs (CTC), 02 cas de lymphomes anaplasiques (intégrés actuellement dans la classification OMS 2022 comme carcinome avec réarrangement ALK (CALK), 02 tumeurs épithéliales et stromales (TES), 02 tumeurs neuroendocrines (TNE).

Le reste des tumeurs très rares : l'adénome métanéphrique (AM), l'adénome papillaire (AP), le néphrome kystique (NK) et la tumeur myofibroblastique (TMF) étaient au nombre de 01 cas chacun.

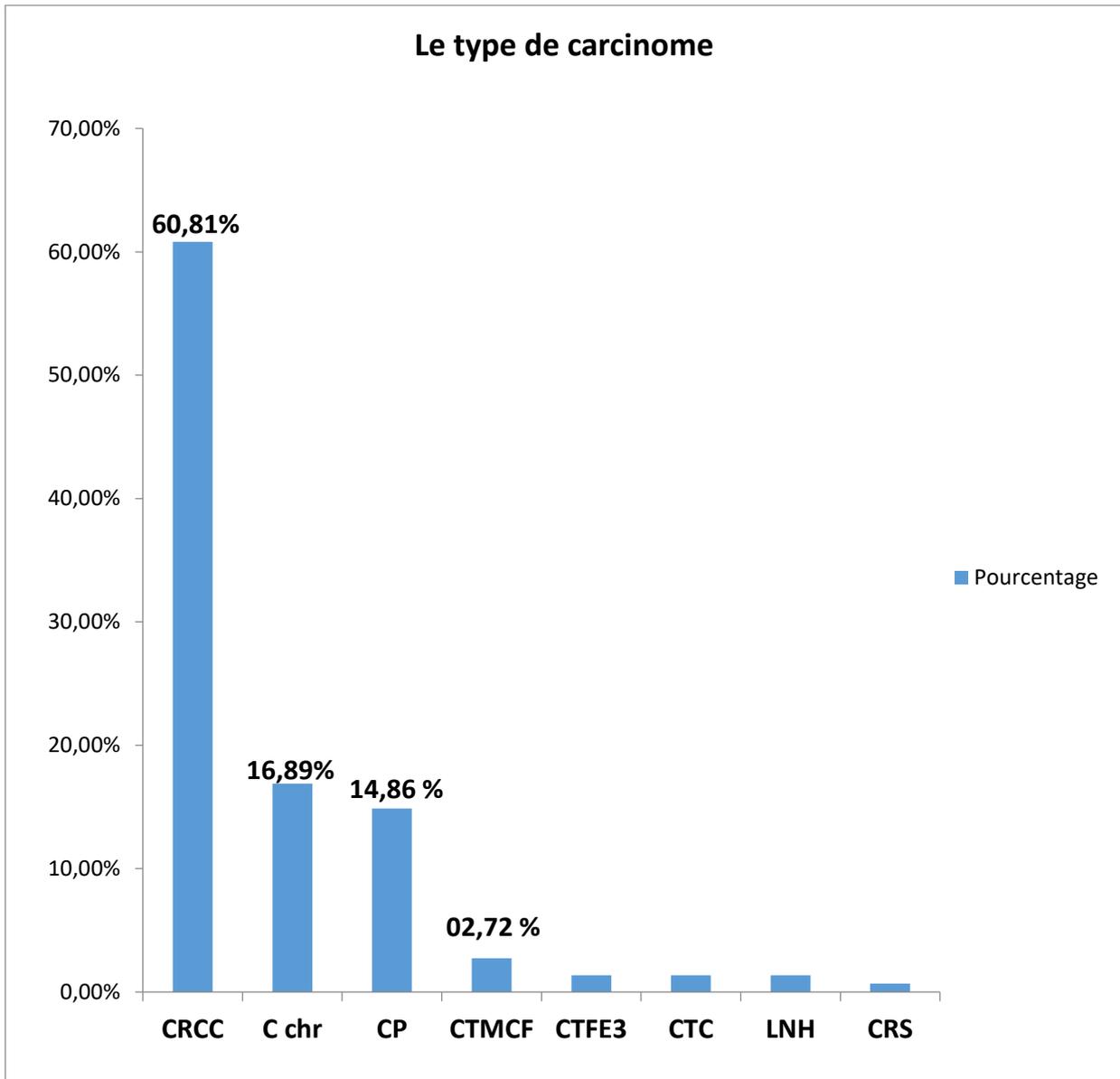


Graph 6 : Répartition selon le type histologique.

9-Selon le type de carcinome:(Graphe7)

Sur les 148 carcinomes rénaux de notre série :

- 90 cas, soit 60,81% étaient des carcinomes rénaux à cellules claires CRCC.
- Le Carcinome chromophile est retrouvé dans 25 cas, soit 16,89% des carcinomes.
- Le Carcinome Papillaire, avec ses deux composantes de bas et de haut grade est retrouvé dans 22 cas, soit 14,86%.
- Les 4 cas de Carcinome Tubulo-mucineux à cellules fusiformes ont représenté 02,72%.
- Un seul cas de Carcinome rénal sarcomatoïde a été noté.
- Les autres types de carcinome ont été retrouvés 6 fois, soit dans 04,05% des cas.



Graphe 7: Répartition selon le type de carcinome

10- Répartition selon le grade nucléolaire WHO/ ISUP: (Graphe8)

Sur les 148 carcinomes à cellules rénales :

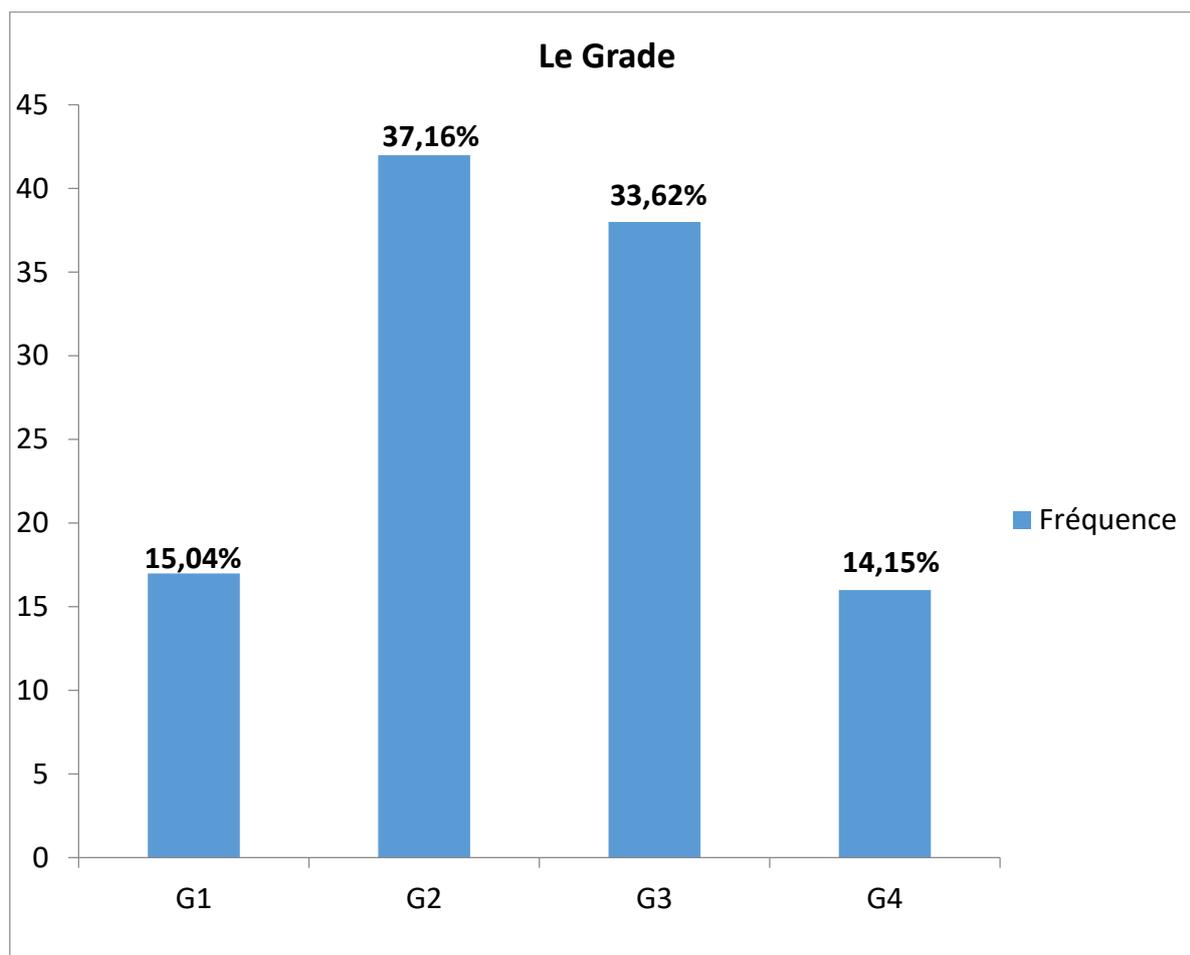
113 cas étaient des CRCC, CRS et CP (Néphrectomie + biopsies) pour lesquels le grading est appliqué, soit 76,35% des carcinomes.

Le grade G1 est représenté par 17 cas, soit 15,04%.

Le grade G2 est représenté dans 42 cas soit 37,16%.

Le grade G3 avec ses 38 cas a représenté 33,62%.

Le grade G4 dans ses 16 cas a représenté 14,15% de l'ensemble de ces carcinomes.



Graph 8: Répartition selon le grade nucléaire.

11- Répartition selon le stade pathologique pTNM : (Graphe9)

Les 173 tumeurs rénales de notre série ont comporté 148 carcinomes, parmi lesquels 08 cas (06 CRCC, 02 C chr) ne peuvent être stadés, car diagnostiqués sur biopsie.

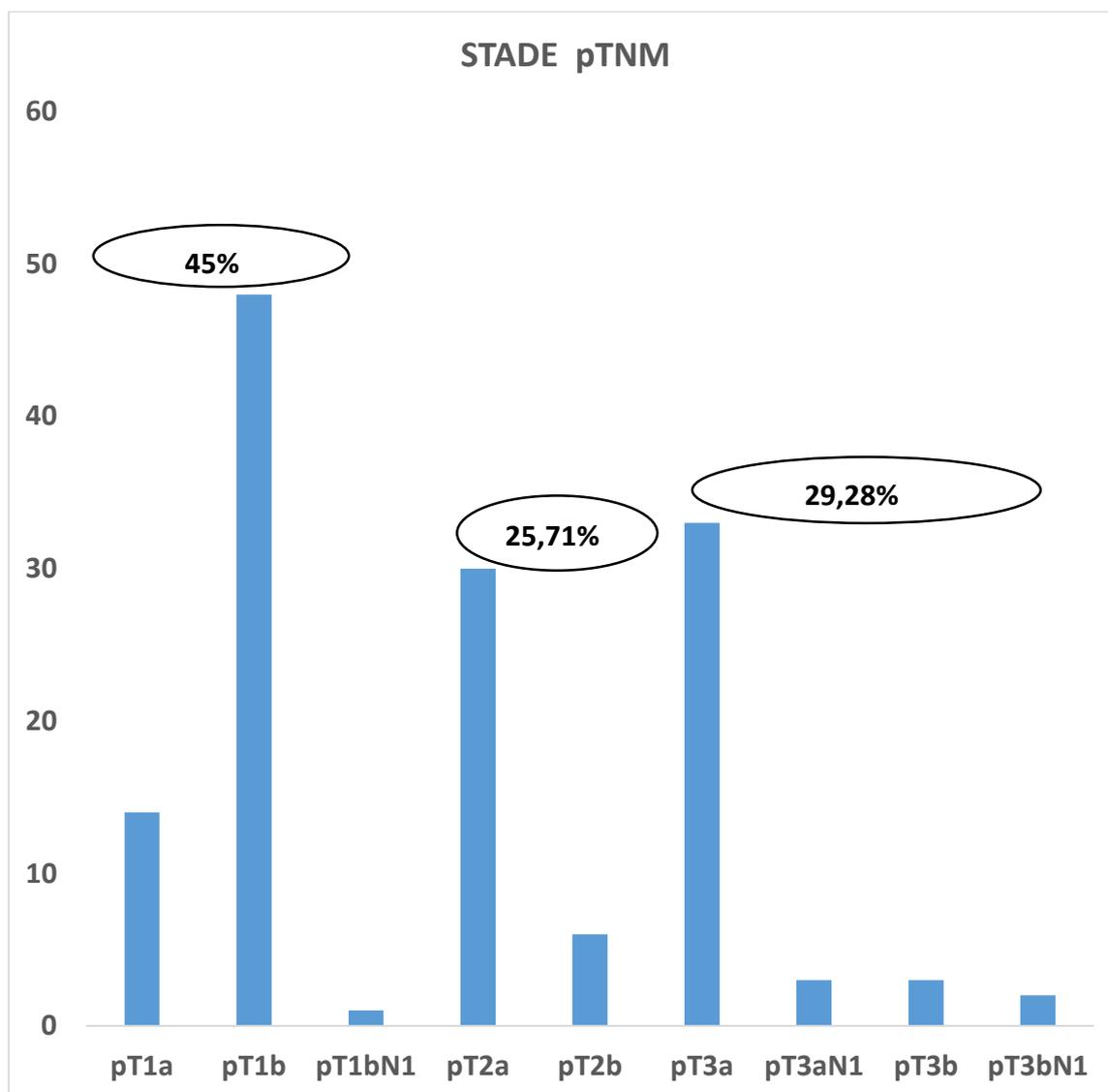
140 carcinomes rénaux ont été stadés.

-63 carcinomes rénaux, soit 45% étaient de stade pT1 (a et b) dont 49 était de stade pT1b, soit 35%.

-Les 36 carcinomes classées pT2 ont représenté 25,71% des cas.

-41 carcinomes étaient de stade pT3, soit 29,28% des cas.

-Les 06 carcinomes avec métastases ganglionnaires N1, retrouvées à partir du stade pT1b ont représenté 04,28 %des cas (donc sont inclus dans les stades sus-cités),



Graphe 9: Répartition selon le stade pTNM

Remarque : A noter que toutes les néphrectomies étaient d'exérèse complète.

12-L'ETUDE IMMUNOHISTOCHEMIQUE :

Dans la série rétrospective, l'étude immunohistochemique (IHC) n'a pas été systématiquement pratiquée pour les diagnostics différentiels, par manque de moyens.

B-ETUDE ANALYTIQUE :

1-Corrélation entre la taille tumorale et l'âge du patient : (Tableau 9)

Cette étude de corrélation établie sur 164 patients montre :

-Sur les 25 patients dont l'âge est ≤ 40 ans 22, soit 88% ont présenté des tumeurs de taille supérieure à 4 cm.

-23 patients sur les 27 âgés de plus de 70 ans, soit 85,18% ont présenté des tumeurs de plus de 04 cm.

-Dans la tranche d'âge de 41-70 ans, la taille tumorale était supérieure à 04 cm dans 97 cas, soit 86,60%.

La taille tumorale n'est pas corrélée à l'âge du patient, $p= 0,308$.

Tableau 9: Corrélation Taille tumorale/ Age du patient.

Age \ Taille	≤ 40 ans	41-55ans	56-70ans	>70 ans	Total	P=0,308
≤ 4 cm	03 13,63	08 36,36%	07 31,81%	04 18,18%	22 100%	
$>4-7$ cm	14 19,17%	19 26,02%	27 36,98%	13 17,80%	73 100%	
$>7-10$ cm	04 08,88%	10 22,22%	26 57,77%	05 11,11%	45 100%	
>10 cm	04 16,66%	09 37,50%	06 25%	05 20,83%	24 100%	
Total	25 15,24%	46 28,04%	66 40,24%	27 16,46%	164 100%	

2-Corrélation entre tumeur maligne et taille tumorale : (Tableau10)

Parmi les 148 carcinomes, 140 cas ont été stadés selon la classification pTNM.

Sur les 84 cas de CRCC, 78 ont eu une taille de plus de 04cm, soit 92,85%.

Le C chr avait une taille de plus de 04 cm, 21 fois sur 23 cas, soit 91,30%.

Le C P avec ses deux grades avait une taille de plus de 04 cm dans 17 cas sur 22, soit 77,27%.

Les 22 cas de tumeurs malignes dont la taille est >10cm sont représentés par : les CRCC, Cchr et CP.

Il existe une corrélation entre le type et la taille de la tumeur maligne ou carcinome, $p=0,0001$.

Tableau 10 : Corrélation Tumeur maligne /taille tumorale

Taille \ Tumeur	≤4cm	>4-7cm	>7-10cm	>10cm	Total	P=0,0001
CRCC	06 7,10%	35 41,70%	35 41,70%	08 9,50%	84 100%	
Cchr	02 08,7%	09 39,10%	03 13%	09 39,10%	23 100%	
CP	05 22,7%	11 50%	01 04,54%	05 22,72%	22 100%	
CRS	00	00	01 100%	00	01 100%	
CTMCF	01 25%	02 50%	01 25%	00	04 100%	
C TFE3	00	02 100%	00	00	02 100%	
CTC	00	00	02 100%	00	02 100%	
LNH	00	02 100%	00	00	02 100%	
Total	14 10%	61 43,57%	43 30,71%	22 15,71%	140 100%	

3-Corrélation type histologique- genre : (Tableau11)

L'homme a présenté 48 cas de CRCC contre 42 chez la femme, soit un rapport de 1,14 et 15 cas de carcinome papillaire (CP) contre 07 chez la femme, représentant un rapport H/F = 2,14), mais cette dernière (Femme) a présenté 14 cas de carcinome rénal chromophile contre 11 chez l'homme soit 1,27.

Le carcinome sarcomatoïde et celui des canaux collecteurs, très rares sont rencontrés seulement chez l'homme, cependant les 4 cas de CTMCF sont notés seulement chez la femme.

Le type histologique n'est pas corrélé au genre, $p=0,395$.

Tableau 11: Corrélacion type histologique/Genre.

Genre Type Histologique	Femme	Homme	Total	P= 0,395
AM	00	01	01	
AML	02	03	05	
AP	00	01	01	
Cchr	14	11	25	
CP	07	15	22	
CRCC	42	48	90	
CRs	01	00	01	
CTC	00	02	02	
CTMCF	04	00	04	
LNH	01	01	02	
Néphrome kystique	01	00	01	
Onc	03	09	12	
TES	01	02	03	
TFE3	01	01	02	
TNE	01	01	02	
Total	78	95	173	

4- Corrélation entre le type de carcinome et le grade : (Tableau12)

Dans notre série rétrospective seuls 113 carcinomes (CRCC, CRS et CP) ont été gradés :

- 84 cas de CRCC, soit 93,33% et 11cas des CP, soit 50% étaient de grade supérieur ou égal à G2.

Le grade G1 n'a été noté que dans 17 cas, (06 cas de CRCC et 11 cas de CP).

Le grade G4 a été observé essentiellement dans le RCC.

Le type de carcinome est bien corrélé au grade nucléolaire, $p= 0,0001$.

Tableau 12: Corrélation type de carcinome/Grade.

Carcinome \ Grade	CRCC	CP	CRS	Total	P=0,0001
G1	06 35,29%	11 64,70%	00	17 100%	
G2	38 90,47%	04 09,52%	00	42 100%	
G3	33 86,84%	05 13,15%	00	38 100%	
G4	13 81,25%	02 12,50%	01 06,25%	16 100%	
Total	90 79,64%	22 19,45%	01 00,9%	113 100%	

5- Corrélation entre la taille tumorale et le grade nucléolaire : (Tableau13)

Sur les 113 carcinomes gradés, (CRCC + CRS +CP), 107 cas ont été stadés comme souligné plus haut (06 CRCC étaient des biopsies, de taille non évaluable).

45 carcinomes sur 50 dont la taille est supérieure à 07 cm étaient de grade supérieur ou égal à G3, soit 90%.

Les carcinomes dont la taille est inférieure ou égale à 07 cm sont représentés par 49 sur les 59 carcinomes de grade inférieur ou égal à G2, soit 83,05%.

Les carcinomes de taille ≤ 4 cm sont de grade G1 dans 08 cas sur 11, soit 72,72%.

Les 13 carcinomes dont la taille est de plus de 10 cm sont tous de grade supérieur à G3, soit 100%.

La taille tumorale est bien corrélée au grade nucléolaire, $p = 0,0001$.

Tableau 13 : Corrélacion taille tumorale /Grade nucléolaire.

Grade \ Taille	G1	G2	G3	G4	Total	P=0,0001
≤ 4 cm	08 72,72%	01	02	00	11 100%	
>4-7cm	08 17,39%	32 69,56%	05 10,87%	01	46 100%	
>7-10cm	00	05 13,51%	24 64,86%	08 21,62%	37 100%	
>10cm	00	00	06 46,15%	07 53,84%	13 100%	
Total	16 14,95%	38 35,51%	37 34,57%	16 14,95%	107 100%	

6-Corrélacion entre le stade pTNM et le grade nucléolaire : (Tableau14)

Sur les 107 carcinomes stadés et gradés on note :

-Les carcinomes de grade G1, étaient de stade pT1, dans 16 cas sur 17, soit 94,11%.

Le grade G4 est de stade supérieur ou égal à pT2 dans 14 cas sur 15, soit 93,33%.

Les stades pT3 étaient de grade supérieur ou égal à G3 dans 21 cas sur 28, soit 75%.

Toutes les métastases ganglionnaires N1 sont de grade supérieur ou égal à G3, soit 100%.

Donc il existe une bonne corrélation entre le stade pTNM et le grade nucléolaire, $p=0,0001$.

Tableau 14: corrélation stadesTNM/ grade.

Grade Stade	G1	G2	G3	G4	Total	P= 0,0001
pT1a	09 90%	01 10%	00	00	10 100%	
pT1b	07 18,4%	27 71,1%	04 10,5%	00	38 100%	
PT1bN1	00	00	00	01	01 100%	
pT2a	00	03 10,7%	20 71,4%	05 17,9%	28 100%	
pT2b	00	00	02 100%	00	02 100%	
pT3a	01 4,5%	06 27,3%	09 40,9%	06 27,3%	22 100%	
pT3aN1	00	00	00	01 100%	01 100%	
pT3b	00	00	01 33,3%	02 66,7%	03 100%	
pT3bN1	00	00	02 100%	00	02 100%	
Total	17 15,88%	37 34,59%	38 35,51%	15 14,01%	107 100%	

7- Corrélation type de carcinome /stade : (Tableau15)

Sur les 140 carcinomes stadés, on retrouve :

-Les carcinomes à cellules claires (CRCC), chromphobes (Cchr) et papillaires (CP) étaient de stade supérieur ou égal à pT2 dans respectivement 54,76%, 69,56% et 40,90%.

-Le seul cas de carcinome sarcomatoïde était de stade pT2.

- Les 2 cas de carcinome des tubes collecteurs (CTC) étaient de stade pT3, soit 100%.
- Sur les 06 cas métastatiques N1, 03, soit 50% étaient des carcinomes papillaires (CP).
- Les 04 cas de CTMF ont été 03 fois de stade pT1, soit 75%.
- Le stade pathologique est bien corrélé au type de carcinome, $p=0,0001$.

Tableau 15 : Corrélation type de carcinome /stade.

Type Stade	CRCC	Cchr	CP	CRS	CTMCF	CTC	TFE3	LNH	Total	P=0,0001
pT1a	06	02	05	00	01	00	00	00	14	
pT1b	31	05	08	00	02	00	01	01	48	
pT1Bn1	01	00	00	00	00	00	00	00	01	
pT2a	24	03	01	01	01	00	00	00	30	
pT2b	02	04	00	00	00	00	00	00	06	
pT3a	17	08	05	00	00	02	01	00	33	
pT3aN1	00	01	01	00	00	00	00	01	03	
pT3b	03	00	00	00	00	00	00	00	03	
pT3Bn1	00	00	02	00	00	00	00	00	02	
Total	84	23	22	01	04	02	02	02	140 1 00 %	

II-LA SERIE PROSPECTIVE**A-ETUDE DESCRIPTIVE :**

Notre série prospective s'est caractérisée par de plus amples informations, notamment sur les manifestations cliniques et les circonstances de découverte.

1-Répartition des tumeurs rénales parmi les cancers urologiques :

Notre série prospective étalée de 2019 à 2022 est composée de 151 tumeurs rénales parenchymateuses ayant représenté 13,53% de l'ensemble des 1116 cancers urologiques (Tumeurs parenchymateuses + les autres 965 cancers urologiques).

Parmi ces 151 tumeurs parenchymateuses (bénignes et malignes), 136 étaient des tumeurs malignes ou carcinomes qui ont représenté 12,35% (Tableau16) de l'ensemble des 1101 cancers urologiques (carcinomes rénaux, tumeurs des voies excrétrices supérieures, de la prostate, de la vessie, du testicule, paratesticule et de la verge).

Tableau 16: Répartition des tumeurs rénales parenchymateuses et des carcinomes parmi l'ensemble des cancers urologiques.

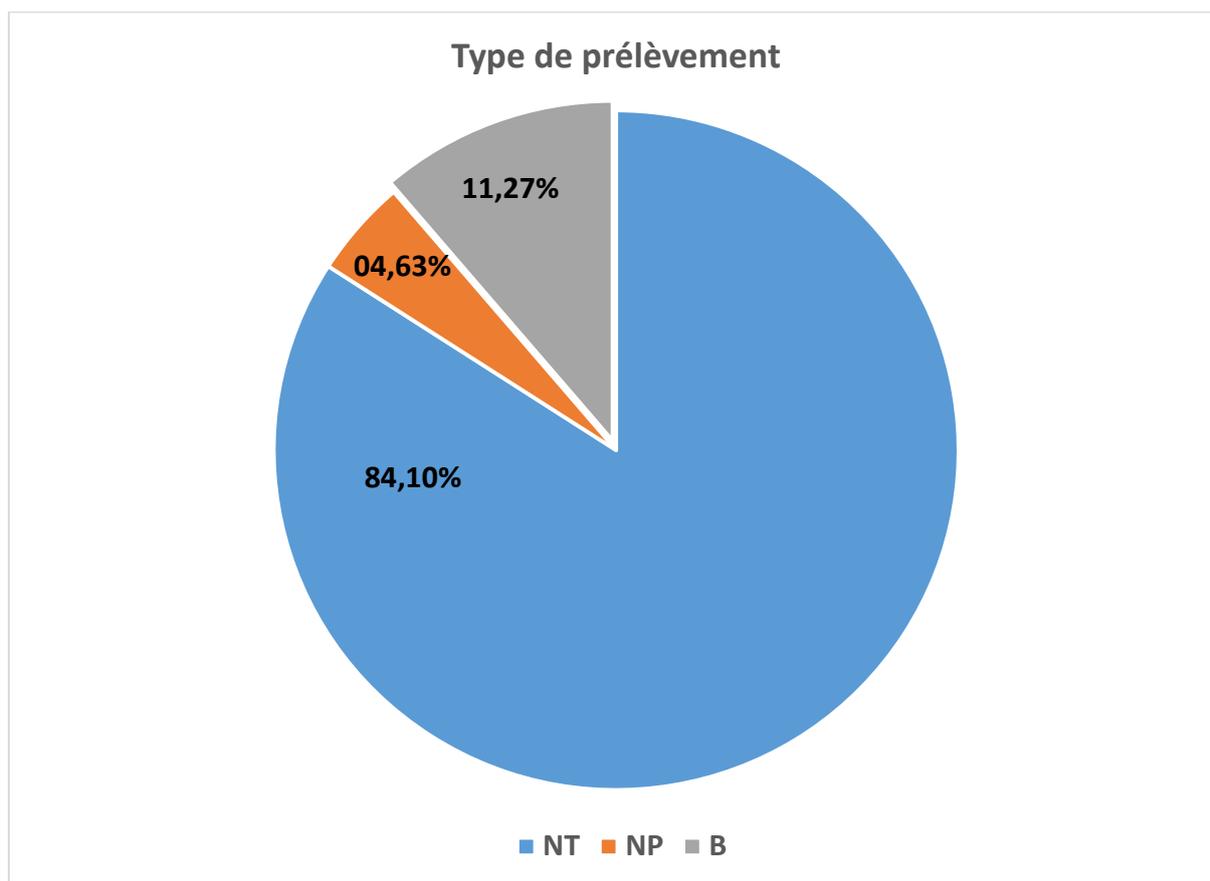
Type de Pathologie	Nombre	Pourcentage %
Tumeurs rénales malignes ou carcinomes	136	12,35
Autres cancers urologiques	965	87,64
Total	1101	100

2-Répartition selon le type de prélèvement : (Graphe10)

Dans notre étude, parmi les 151 tumeurs rénales, 127 correspondent à des néphrectomies totales (NT) soit 84,10%.

La chirurgie conservatrice ou néphrectomie partielle (NP) est représentée par 07 cas, soit 04,63%.

Les biopsies (B) étaient au nombre de 17 représentant 11,25% des cas.



Graph 10 : Répartition selon le type de prélèvement, B: biopsie, NP : néphrectomie partielle NT, néphrectomie totale.

3-Répartition selon les circonstances de découverte : (Graph 11)

Dans notre série, la symptomatologie clinique est polymorphe, dominée par les signes urologiques.

Les circonstances de découverte cliniques ou radiologiques ont été mentionnées dans 137 cas, soit 90,72% (14 cas, soit 08,60% des cas non précisés).

La découverte fortuite de la masse rénale lors d'un examen radiologique de contrôle ou de suivi pour une autre pathologie est retrouvée dans 65 cas, soit 47,44% de l'ensemble des circonstances mentionnées.

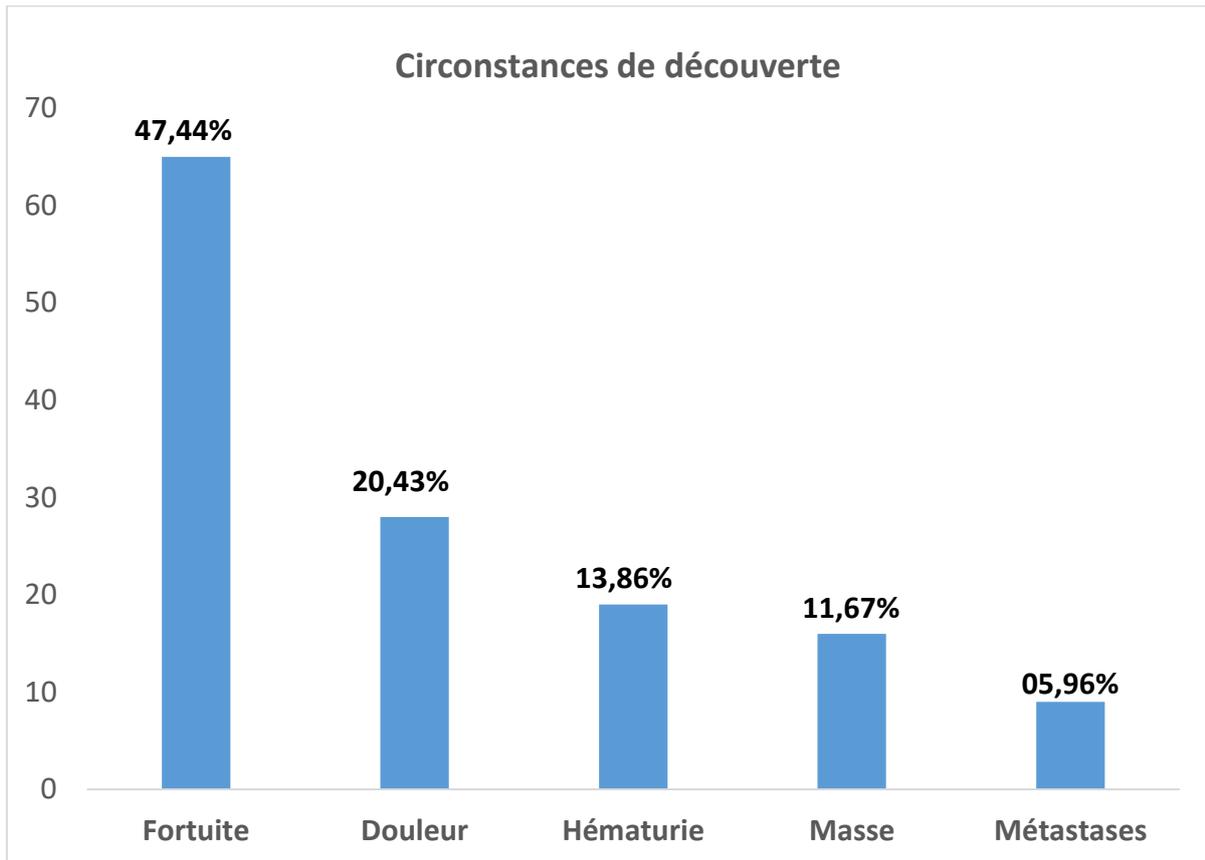
L'examen de l'imagerie médicale le plus utilisé est l'échographie et/ ou la TDM (Fig 35 et 36). La douleur, comme motif de consultation a été mentionnée 28 fois, soit dans 20,43% des cas.

L'hématurie macroscopique était un signe d'orientation dans 19 cas, soit 13,86%.

La découverte des tumeurs rénales à la palpation de la masse a été notée dans 16 cas, soit 11,67%.

Les métastases évoquées sur le plan clinique et/ou radiologique, sont représentées par 09 cas, soit 06,56%.

Un seul cas était de découverte microscopique effectué sur prélèvements autopsiques.



Graph 11: Répartition selon les circonstances de découverte.

a-Les différents aspects radiologiques des tumeurs rénales.

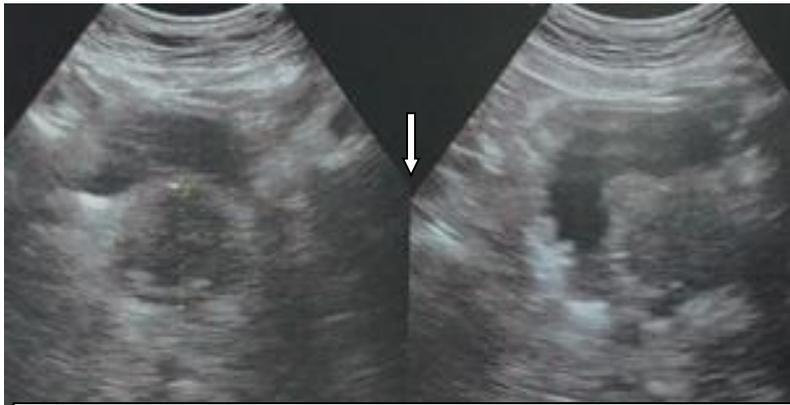


Fig 35: Echographie, Tumeur oncocytaire, nodule rénal solide, iso-échogène, ovulaire à développement extrarénal de 41x31mm.

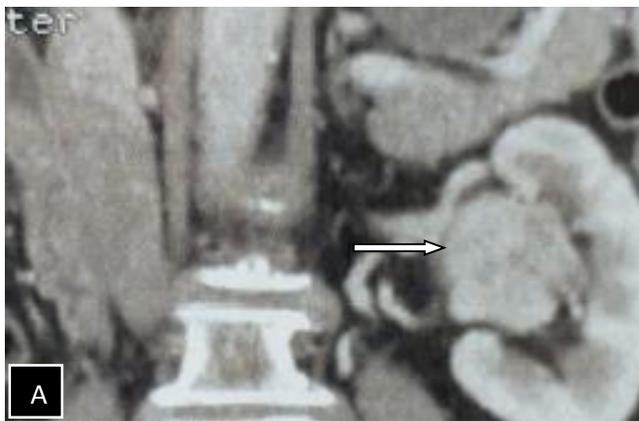


Fig 36 A:TDM CRCC, masse médio-rénale gauche avec une discrète hydronéphrose d'amont, sans signes d'extension loco-régionale.

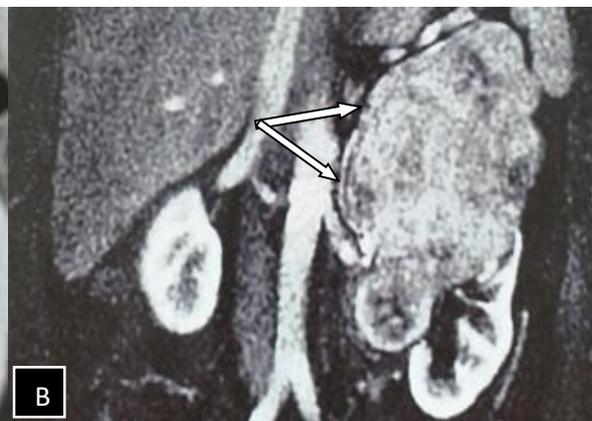


Fig 36B TDM: Cchr, volumineux processus tumoral rénal gauche avec infiltration de l'uretère sous pyélique et de la graisse périrénale.

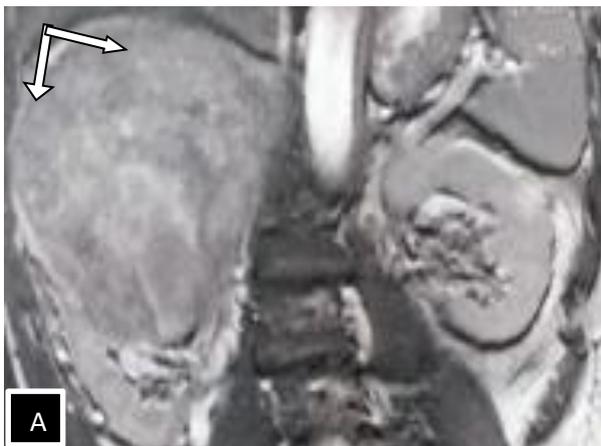


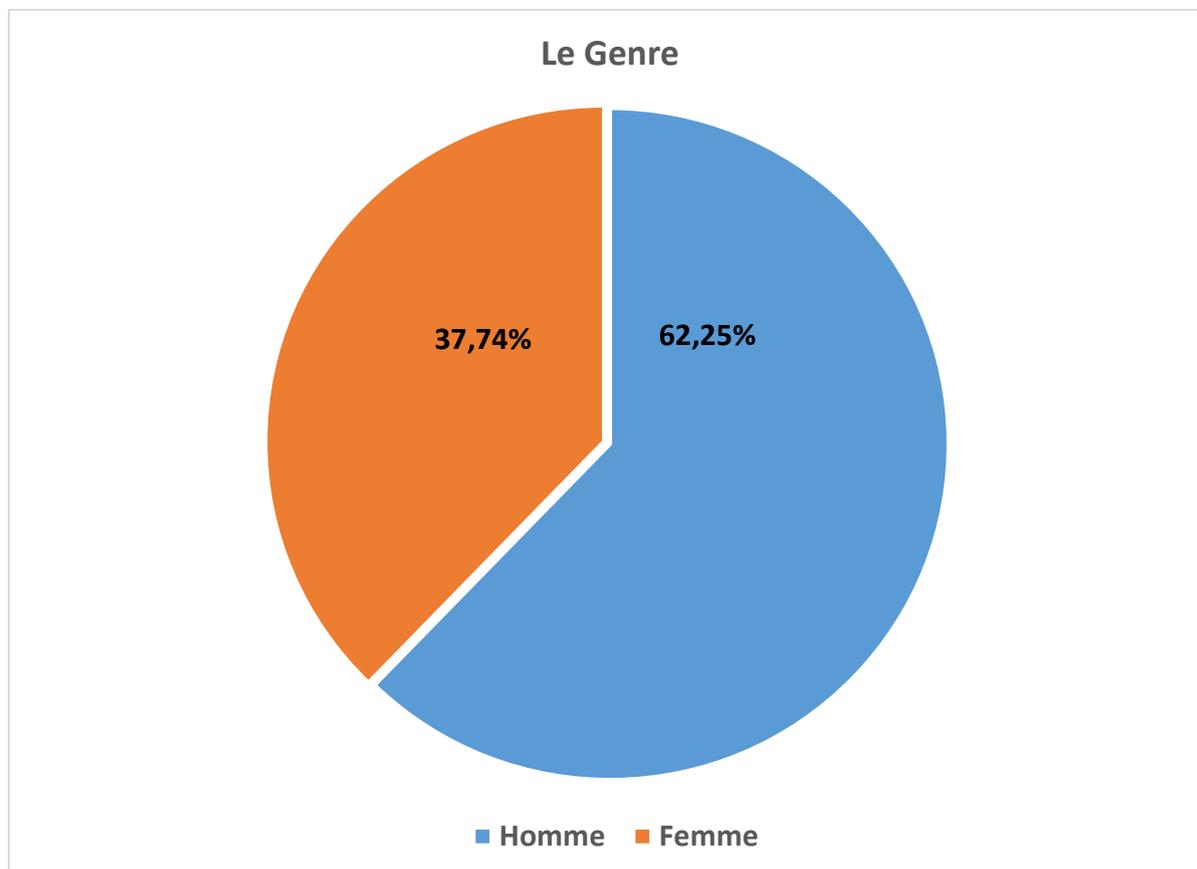
Fig 37 A : Cchr IRM Processus tumoral (Flèches), rétro-péritonéal du rein droit avec effet de masse sur la face inférieure du foie.



Fig 37 B: Oncocytome, IRM Processus tumoral rénal droit polaire inférieur de 98x94x85mm (Flèches), respecte la capsule et la graisse péri rénal.

4-Répartition selon le genre : (Graphe 12)

L'homme (H) a présenté une tumeur rénale dans 94 cas soit 62,25%, versus 57 chez la femme (F) soit dans 37,74% des cas. Le sex-ratio H/F est de 1.64.



Graph 12 : Répartition selon le genre.

5-Répartition selon les tranches d'âge : (Graphe13)

Sur l'ensemble des 151 tumeurs rénales parenchymateuses, l'évaluation de l'intervalle d'âge est faite sur 149 (l'âge n'a pas été précisé dans 02 cas de biopsie).

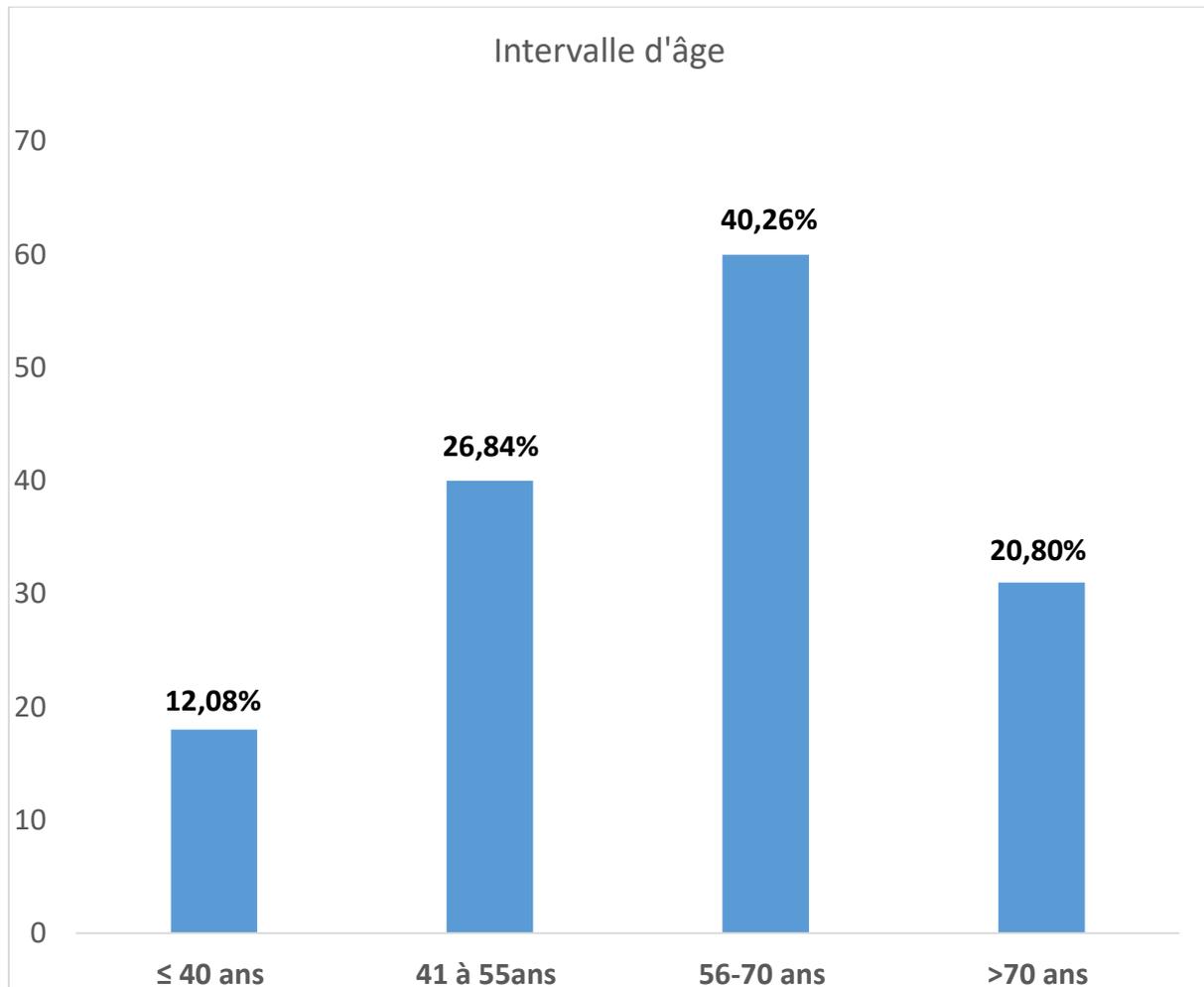
Le pic de fréquence est atteint dans la tranche d'âge de 56 à 70 ans dans 60 cas, soit 40,26%.

L'âge moyen était de $58,38 \pm 13,53$ avec une médiane de 59 ans et des extrêmes de 27 et de 90 ans.

Les patients dont l'âge est ≤ 40 ans ont été observés dans 18 cas, soit 12,08%.

Les patients âgés de 41 à 55 ans ont représenté 40 cas, soit 26,84%.

Les patients âgés de plus de 70 ans ont représenté 31 cas, soit 20,80%.

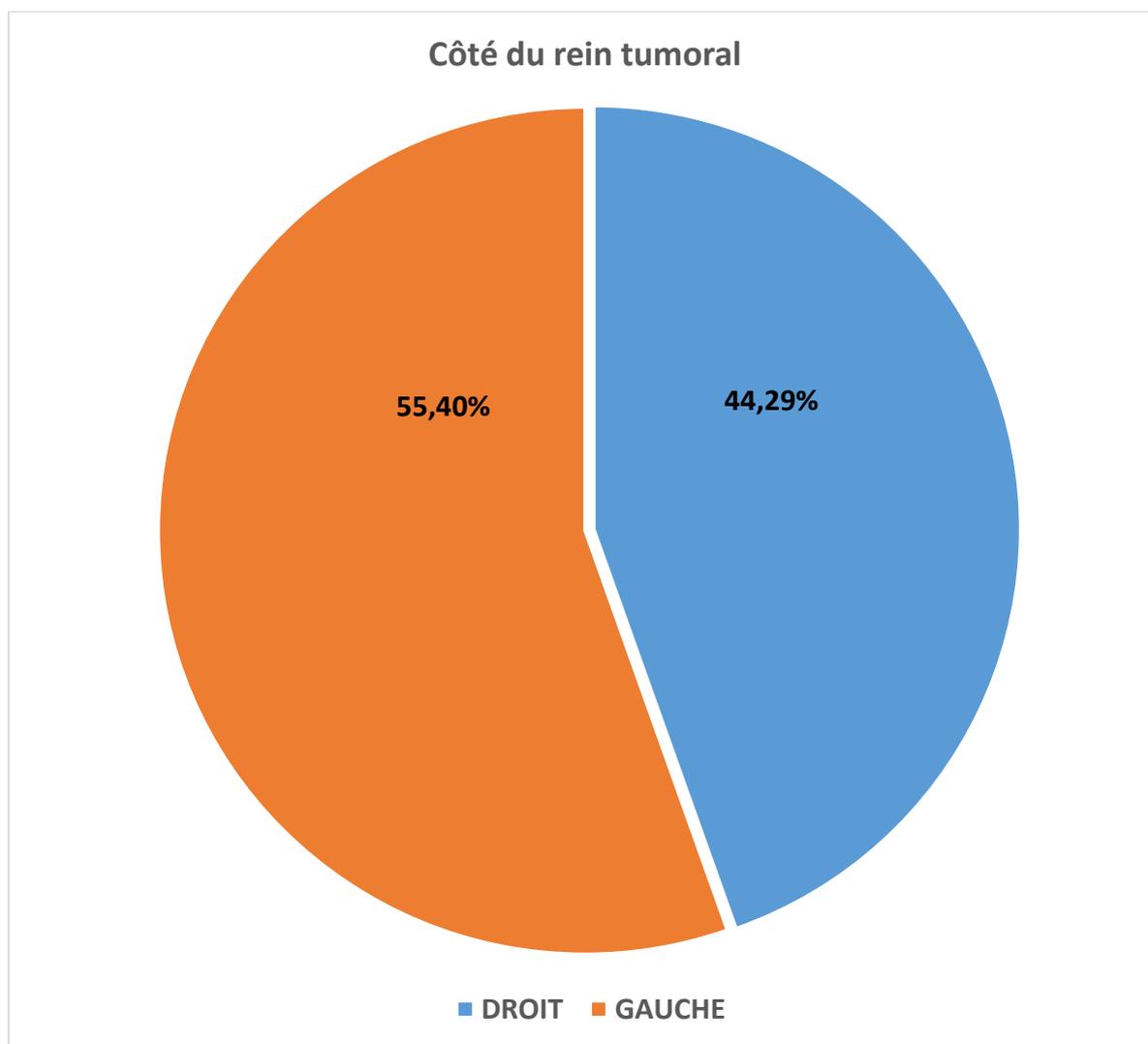


Graphe 13: Répartition selon les tranches d'âge.

6-Répartition Selon le côté atteint: (Graphe14)

Dans notre étude prospective, le côté atteint est précisé dans seulement 148 tumeurs.

Les tumeurs rénales siègent au rein gauche dans 82 cas, soit 55,40% VS rein droit 66 cas au rein droit, 44,59%.



Graph 14: Répartition selon le côté.

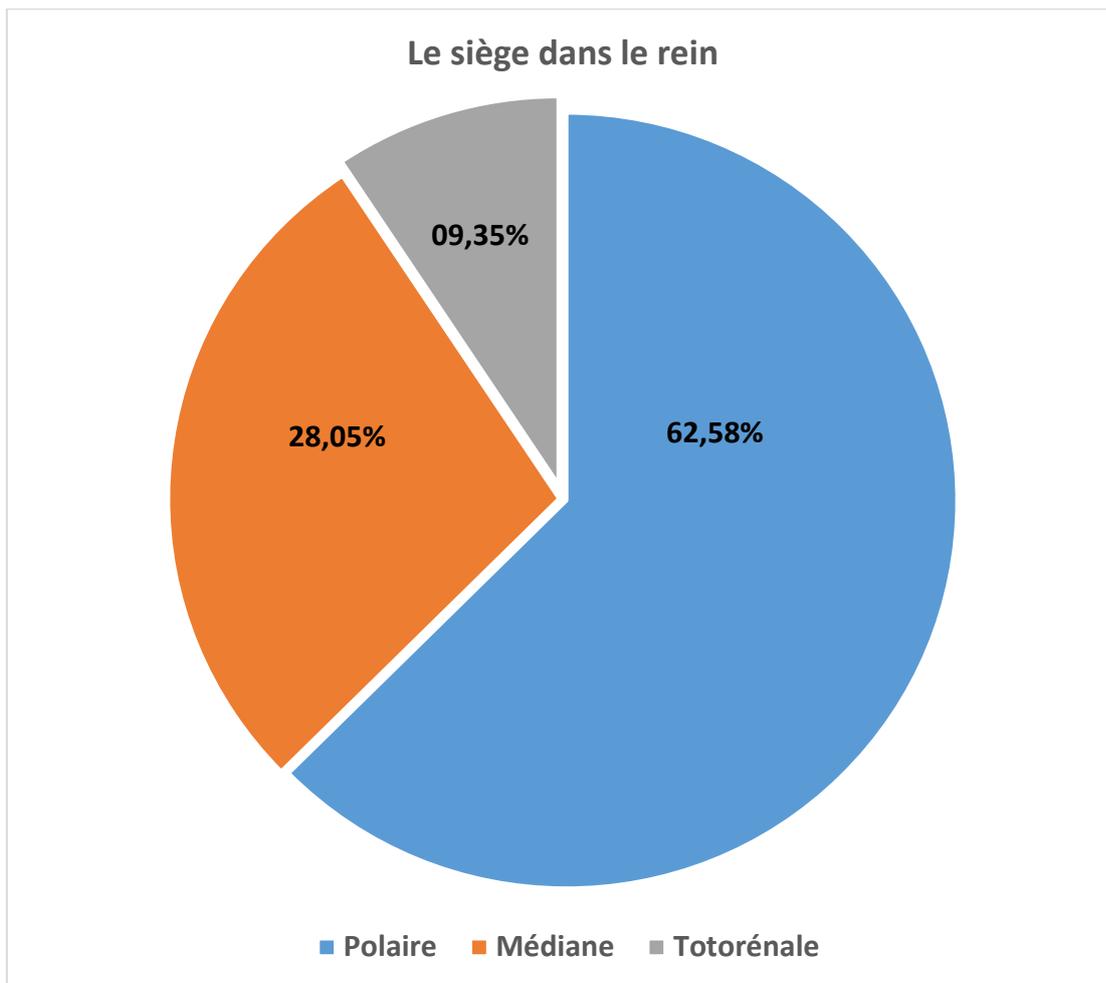
7-Répartition selon le siège dans le rein : (Graph 15)

Parmi les 151 tumeurs, 12 cas étaient de siège non précisé, soit 07,94%.

Sur 139 tumeurs rénales, 87 cas, soit 62,58% étaient de siège polaire inférieur ou supérieur.

Le siège médian ou médio polaire a été noté dans 39 cas, soit 28,05%.

Les tumeurs volumineuses toto rénales ont été rencontrées dans 13 cas, soit 09,35%.



Graph 15: Répartition selon le siège dans le rein, polaire supérieure ou inférieure, médiane ou toto-rénale.

8-Répartition selon la taille tumorale : (Graph 16)

L'évaluation de la taille tumorale sur pièces de néphrectomie totale et partielle a concerné 134 cas (17 biopsies exclues).

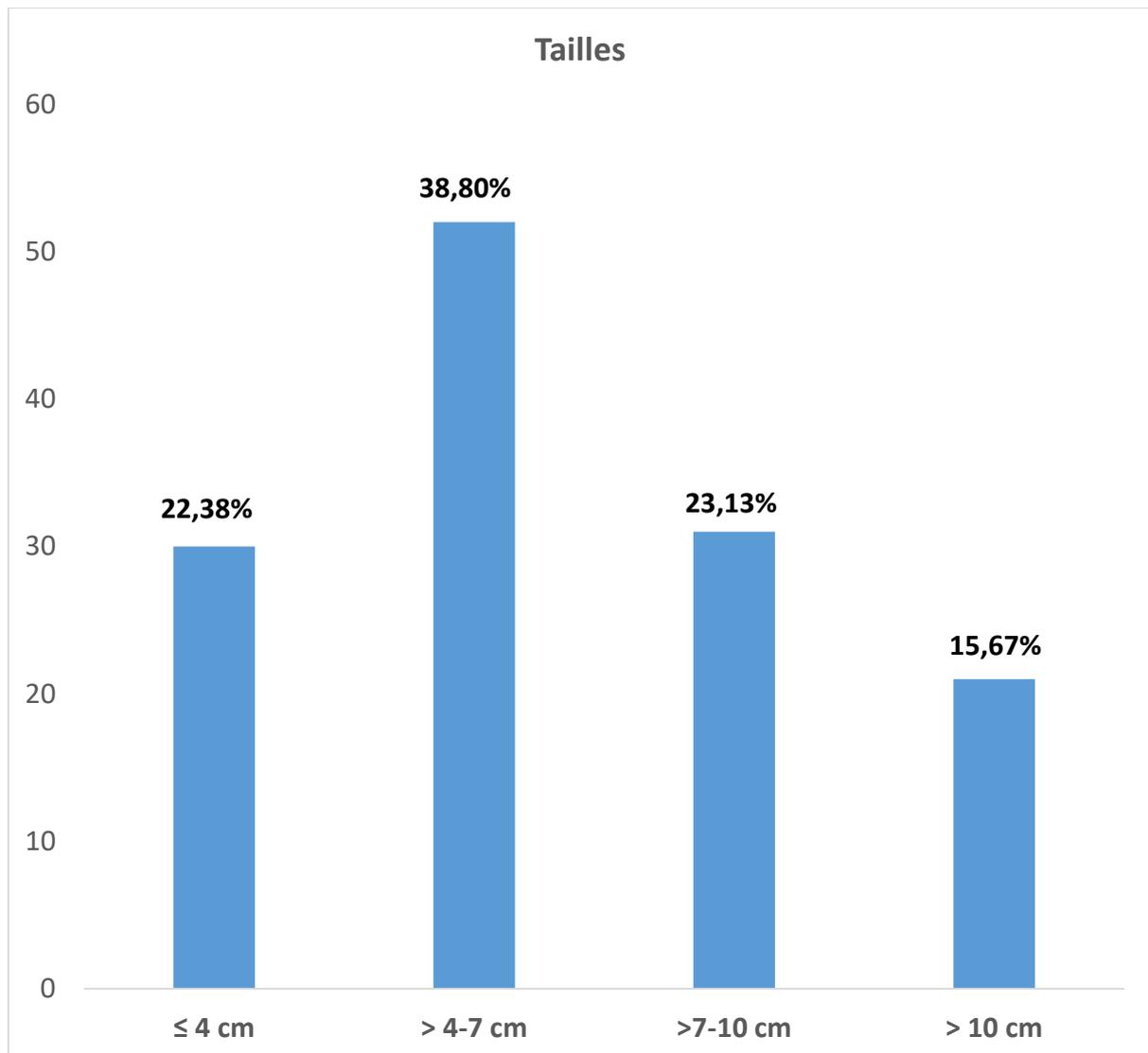
Les tumeurs de taille comprise entre 4 et 7cm sont notées dans 52 cas, soit 38,80%.

Les tumeurs de taille ≤ 4 cm sont retrouvées dans 30 cas, soit 22,38%.

Les tailles allant de 7 à 10cm ont été notées dans 31 cas, soit 23,13%.

Les tailles tumorales de plus de 10cm sont notées dans 21 cas, soit 15,67%.

La taille moyenne était de $06,97 \pm 3,672$ cm avec une médiane de 06cm et des extrêmes de 1,5 et 24 cm.



Graphe 16: Répartition selon la taille tumorale.

9-Répartition Selon le type histologique : (Graphe 17)

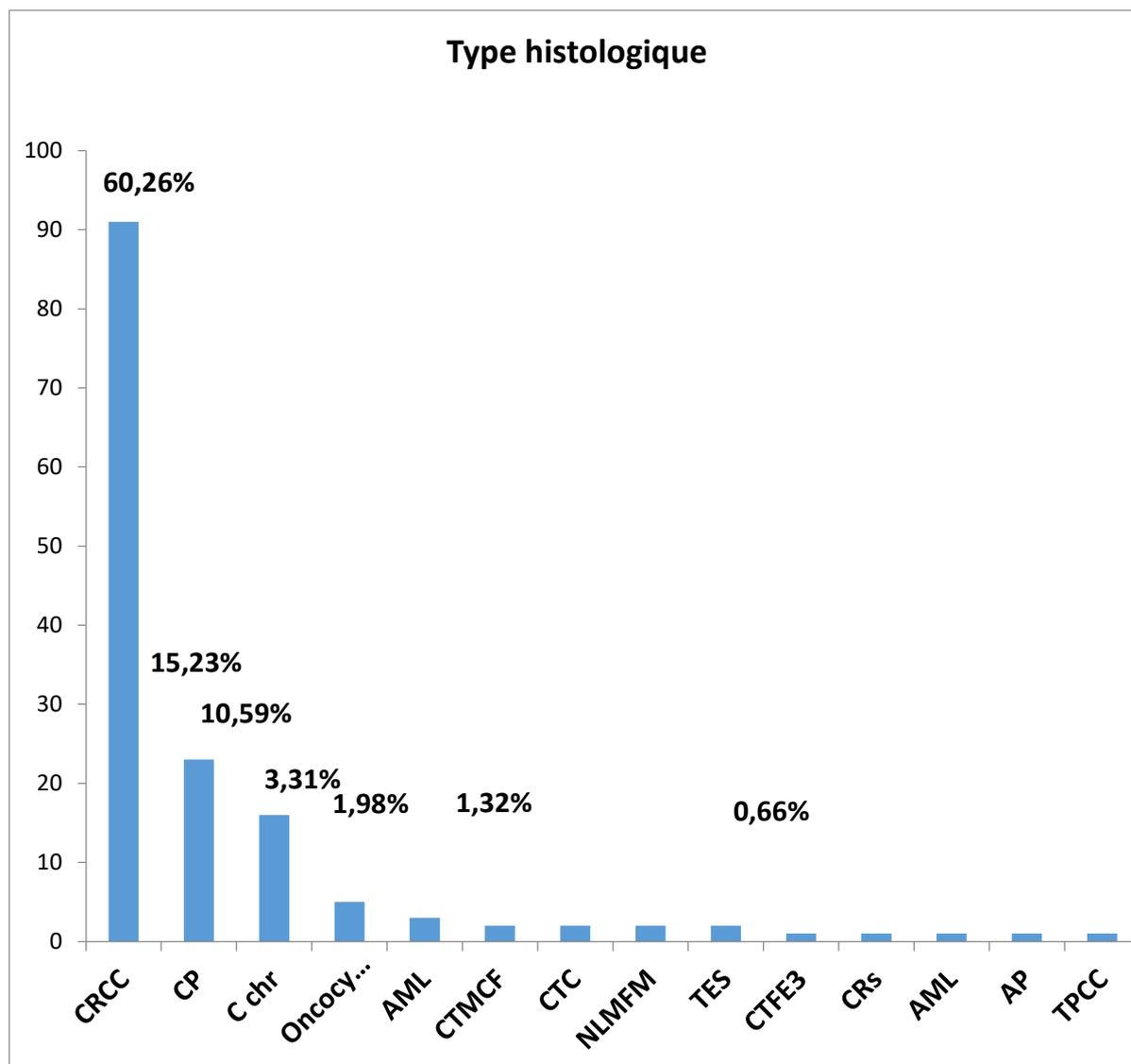
Dans notre étude prospective, les 151 tumeurs rénales parenchymateuses se répartissent comme suit :

- Le carcinome rénal à cellules claires (CRCC) est représenté dans 91 cas, soit 60,26%.
- Le carcinome papillaire (CP), avec ses deux composantes de haut et de bas grade (HG, BG) a été relevé dans 23 cas, soit 15,23%.

-le Carcinome chromophile (Cchr), noté dans 16 cas, représente 10,59 %.

-L'oncocytome (Onc), la tumeur bénigne la plus fréquente est observée dans 05 cas, soit 03,31 %, suivi par 03 cas d'angiomyolipome (AML), soit 1,98%.

Les autres tumeurs aussi bien bénignes que malignes sont assez rares, variant entre 00,66% et 01,32% de l'ensemble des tumeurs.



Graphe 17: Répartition selon le type histologique

10- Répartition selon le type de carcinome : (Graphe 18)

Parmi les 151 tumeurs rénales, 136 étaient des carcinomes représentant 90,06%.

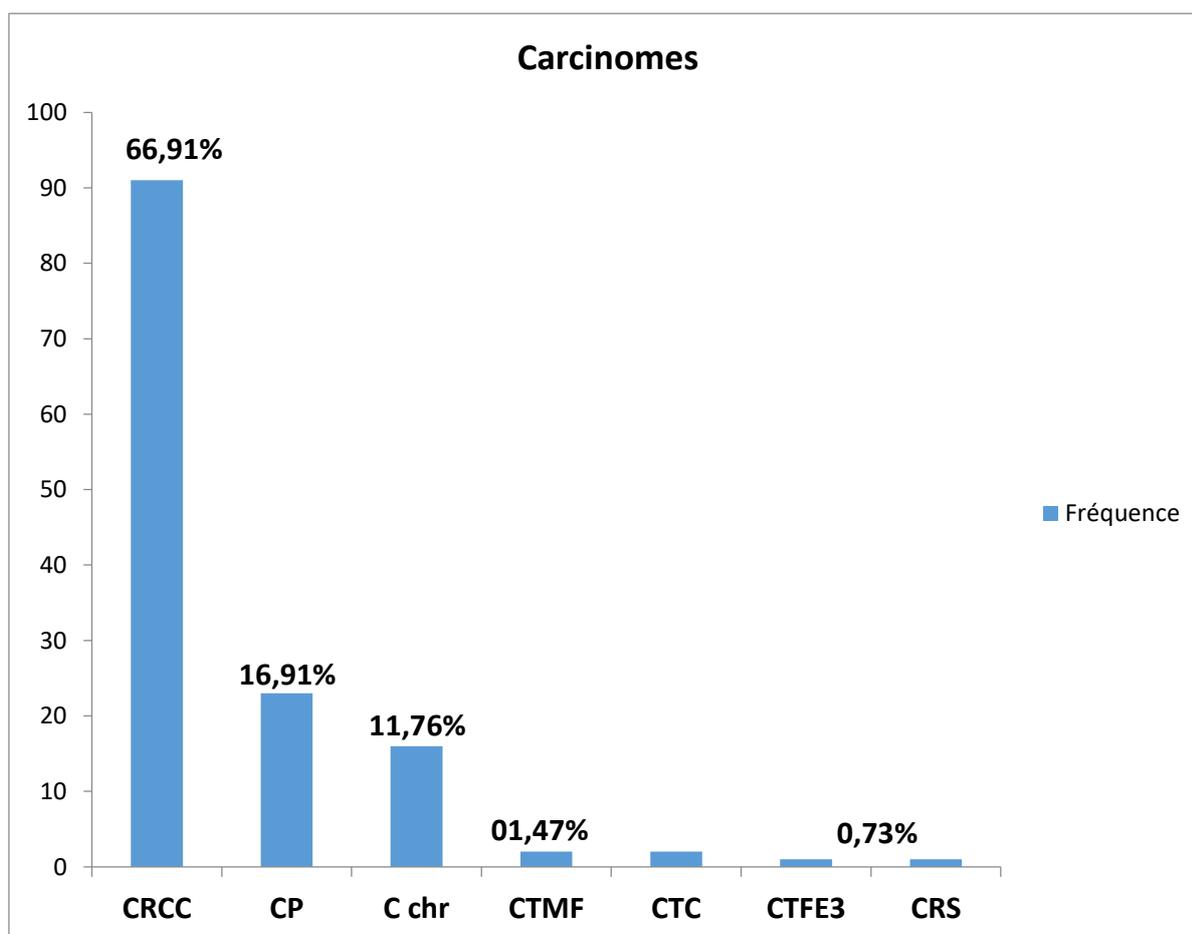
Parmi ces carcinomes, 91 étaient des carcinomes à cellules claires (CRCC) représentant 66,91% des cas.

-Le carcinome papillaire (CP) a représenté 23 cas, soit 16,91%.

-Le carcinome chromophile (Cchr) observé dans 16 cas a représenté 11,76%.

-Les 02 cas de carcinome tubuleux mucineux et à cellules fusiformes (CTMCF) et les 02 cas de carcinome des tubes collecteurs ont représenté chacun 01,47% de l'ensemble des carcinomes.

-Un cas de carcinome sarcomatoïde (CRS) et un carcinome avec réarrangement TFE3 ont représenté 00,73% des cas.



Graphe 18: Répartition selon le type de carcinome

a- Les différents aspects morphologiques:

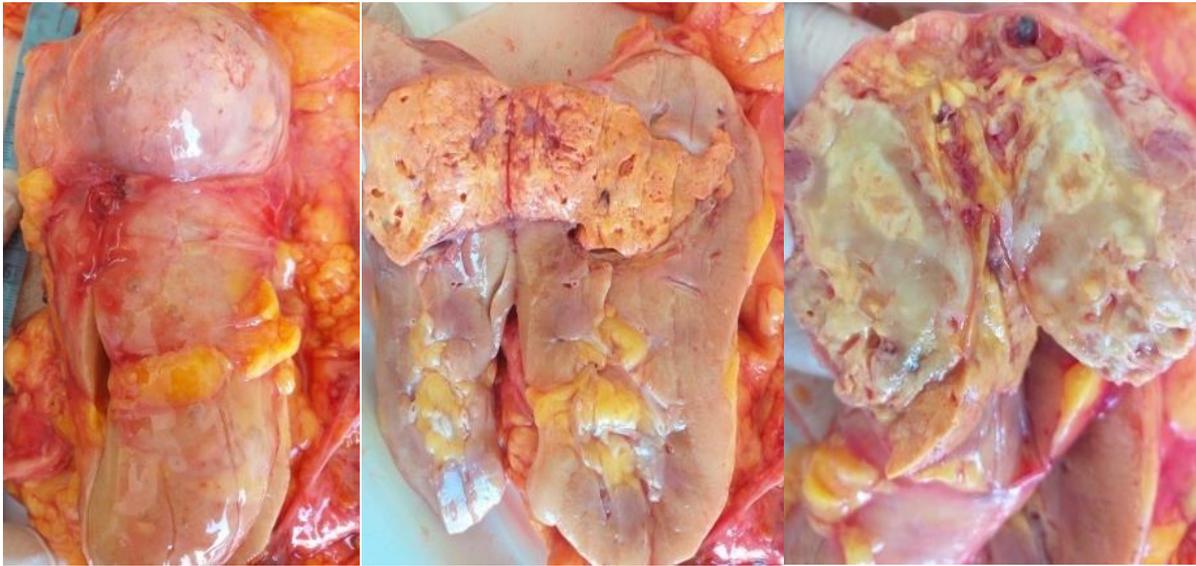


Fig 38 : CRCC : Masse polaire supérieure bombant sous la capsule, jaune chamois, à la coupe.

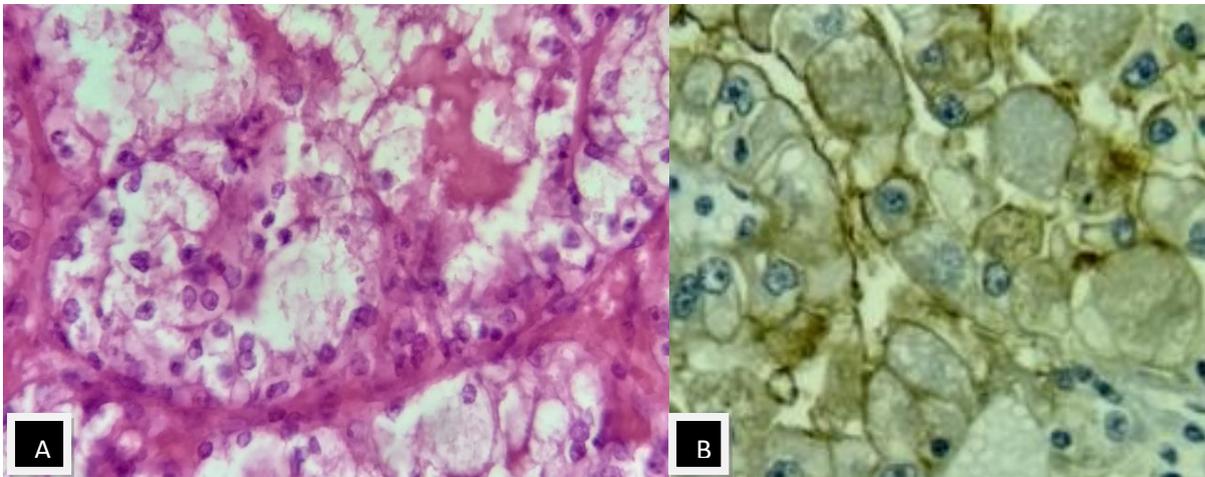


Fig39 A : CRCC structures alvéolaires et acinaires

B : IHC CD10+

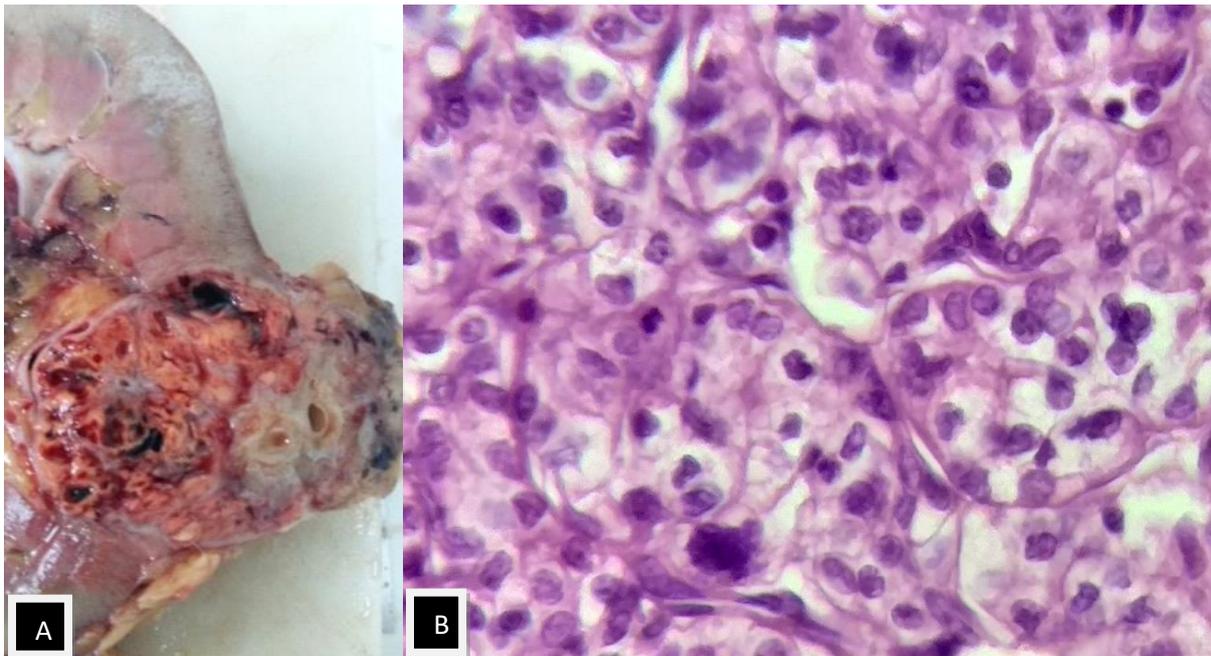


Fig 40 A : CRCC HG masse médiane corticale, B : Composante de haut grade nucléolaire



Fig 41, CRCC: Masse tumorale polaire supérieure gauche: zones blanc-grisâtres sarcomatoides.

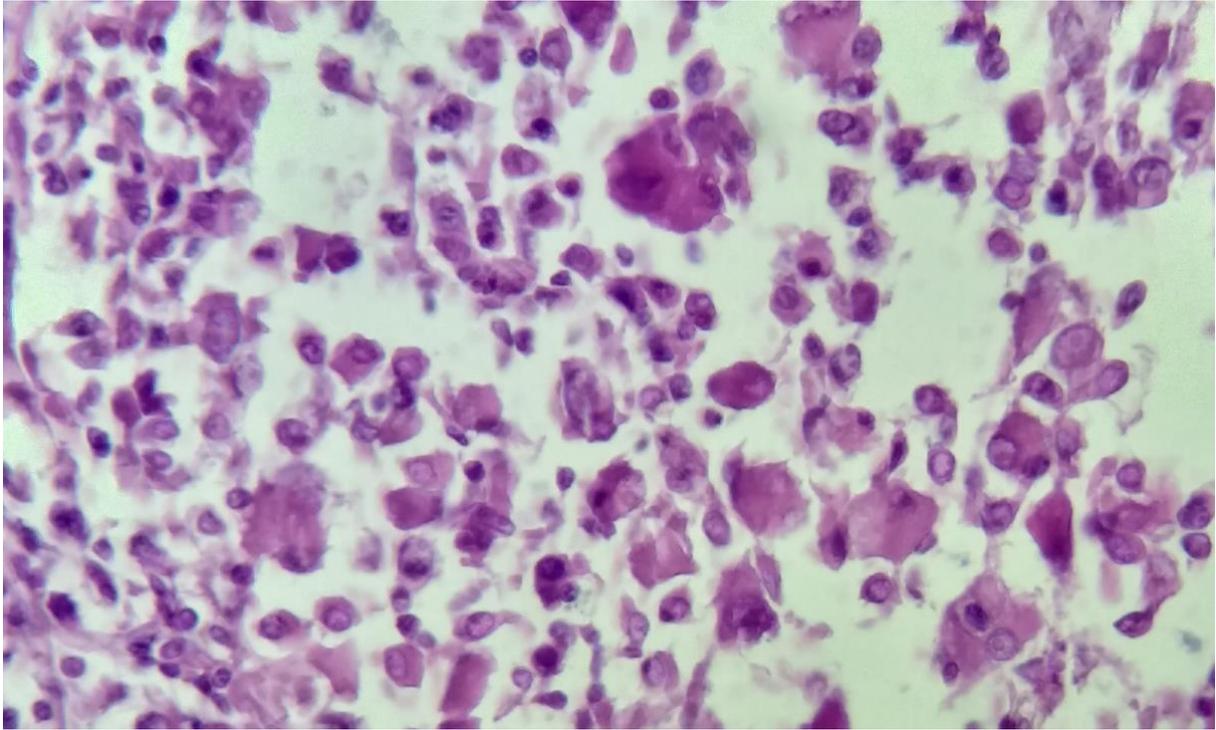


Fig 42 : Carcinome rénal à cellules claires (CRCC) de haut grade, grandes cellules éosinophiles aux noyaux atypiques d'aspect rhabdoïde.

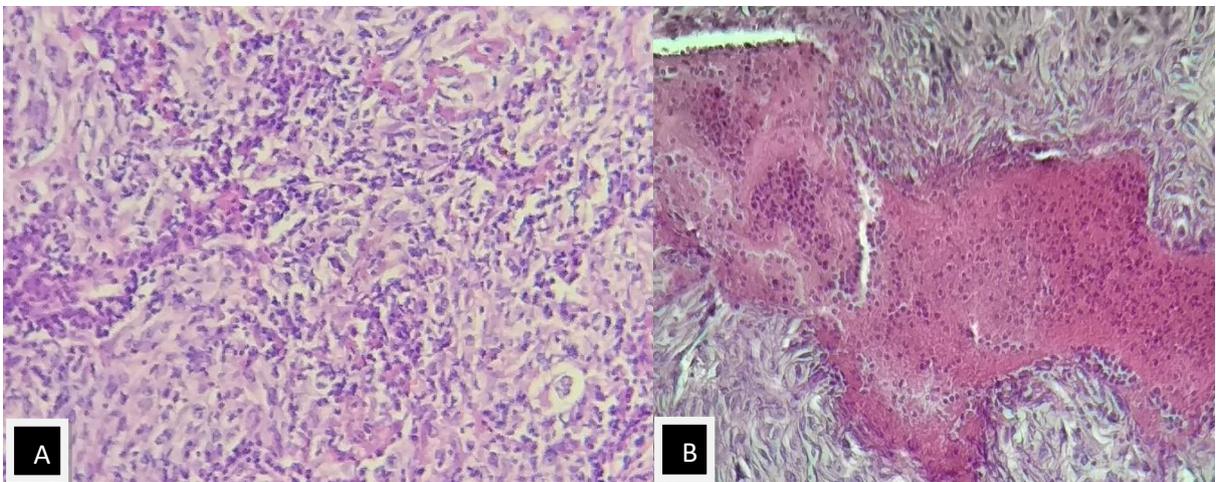


Fig 43: CRCC, A : aspect sarcomatoïde et rhabdoïde aux volumineuses cellules, B : nécrose tumorale.

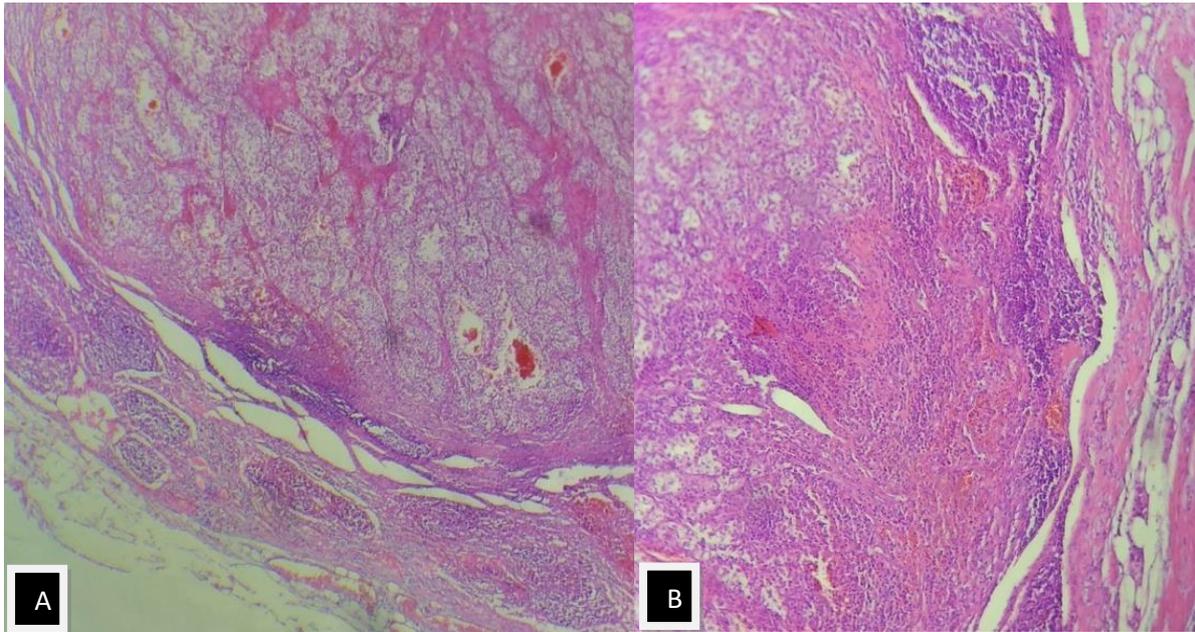


Fig 44, A: Métastase ganglionnaire massive d'un CRCC GX10, B: cellules tumorales disposées en plages et cordons GX40

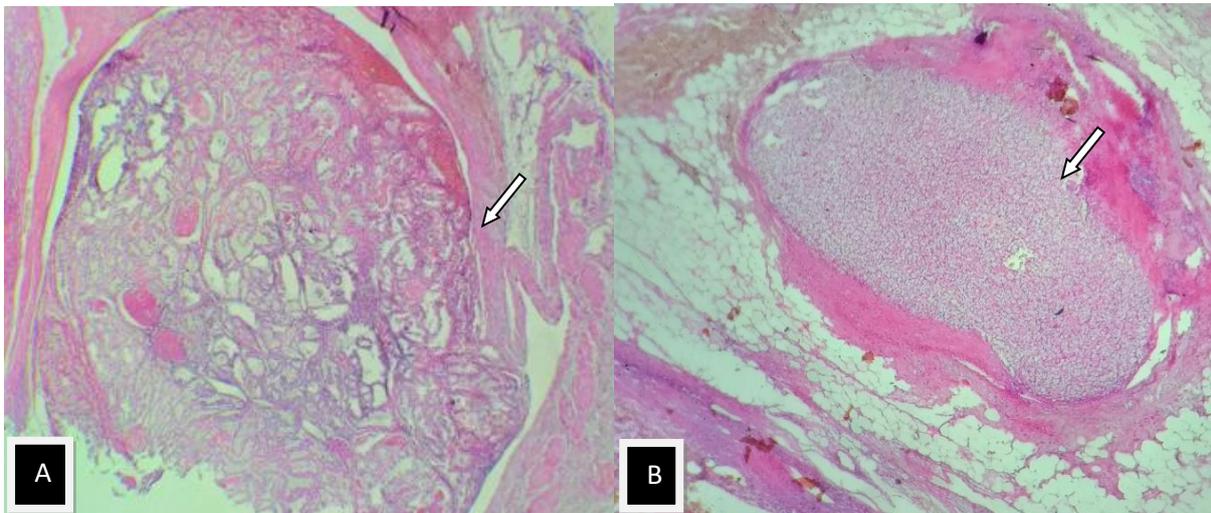


Fig 45 : CRCC, A : Thrombose tumorale de la veine du sinus rénal, paroi veineuse musculaire (flèche)
B : thrombose d'une veine collatérale.

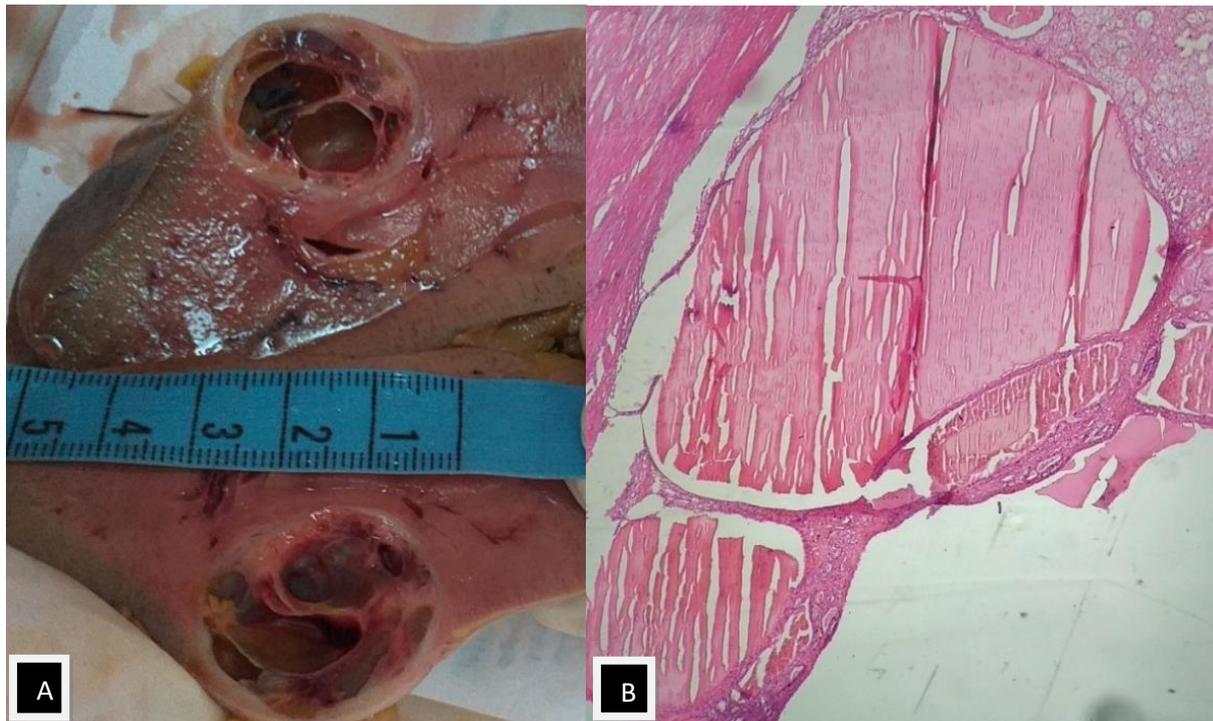


Fig 46 : Néoplasie kystique multiloculaire de faible potentiel de malignité (NKFM), A : Nodule kystique multiloculaire cortical bien circonscrit de 2,7cm, B: Néoplasie kystique aux fins septas.

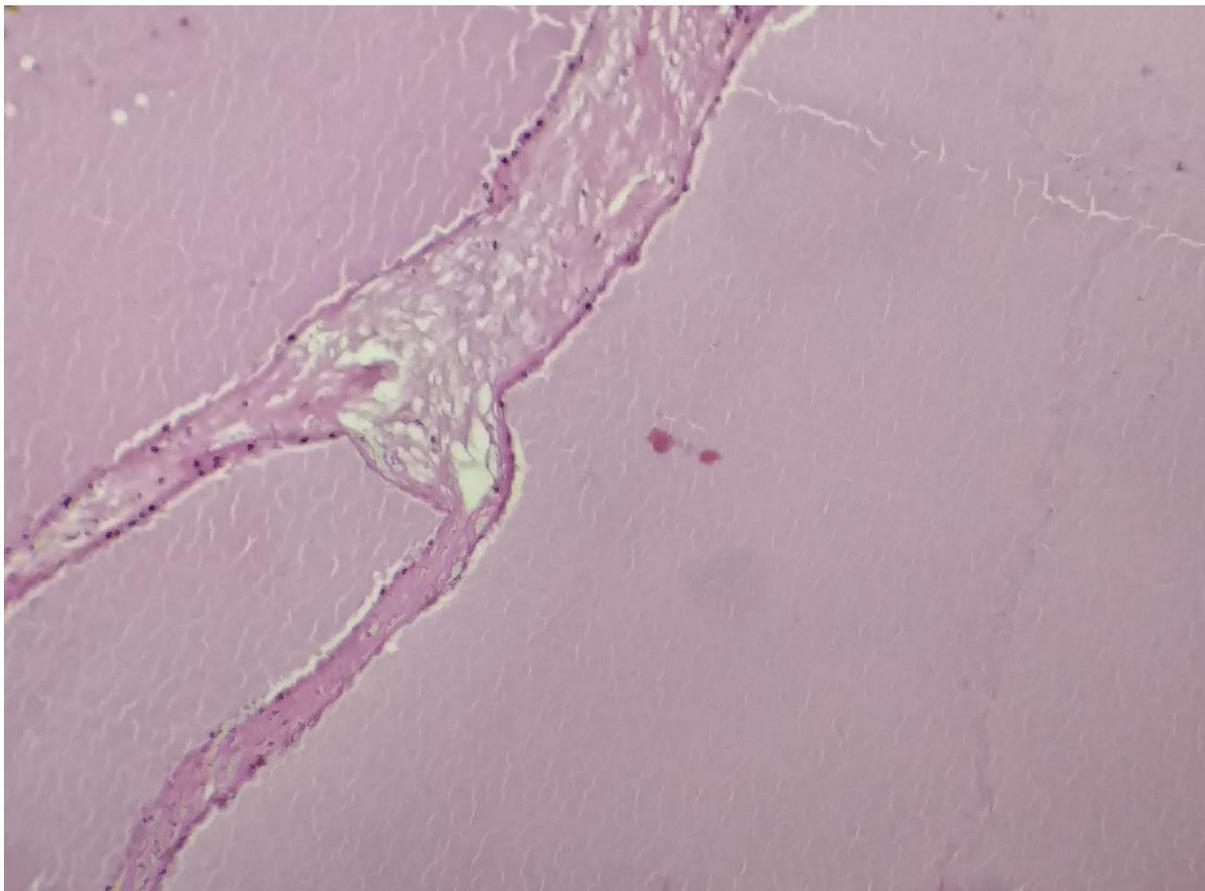


Fig 47: NKFM : Septas fibreux sans proliférations cellulaires GX40.

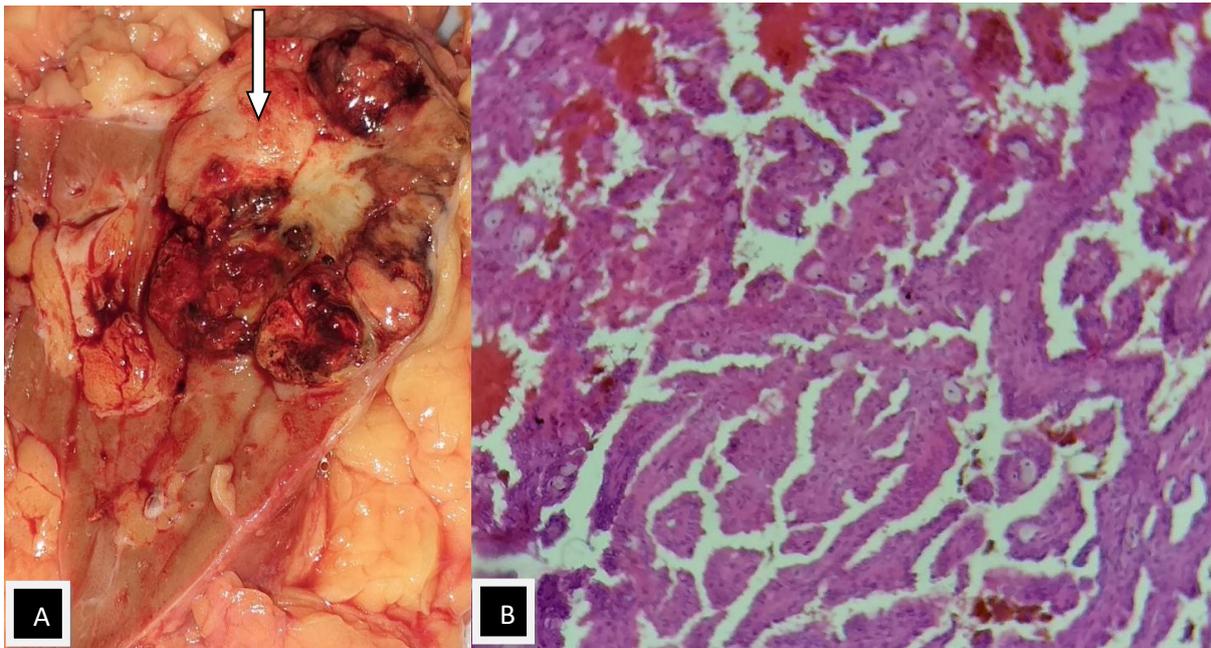


Fig 48 Carcinome papillaire de bas grade (CPBG), A: Tumeur polaire supérieure, beige, mal limitée (↓)
B: Fines papilles, bordées de cellules régulières.

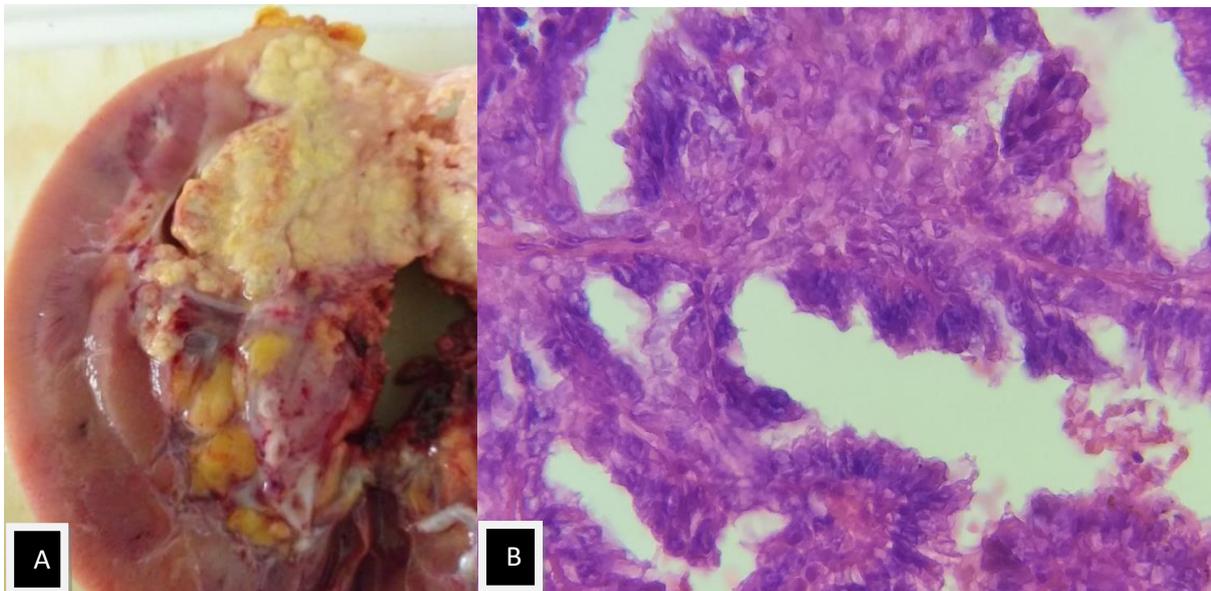


Fig 49, CP HG, A: Tumeur polaire supérieur, bourgeonnante, B: pseudo stratification et anomalies cytonucléaires de haut grade.

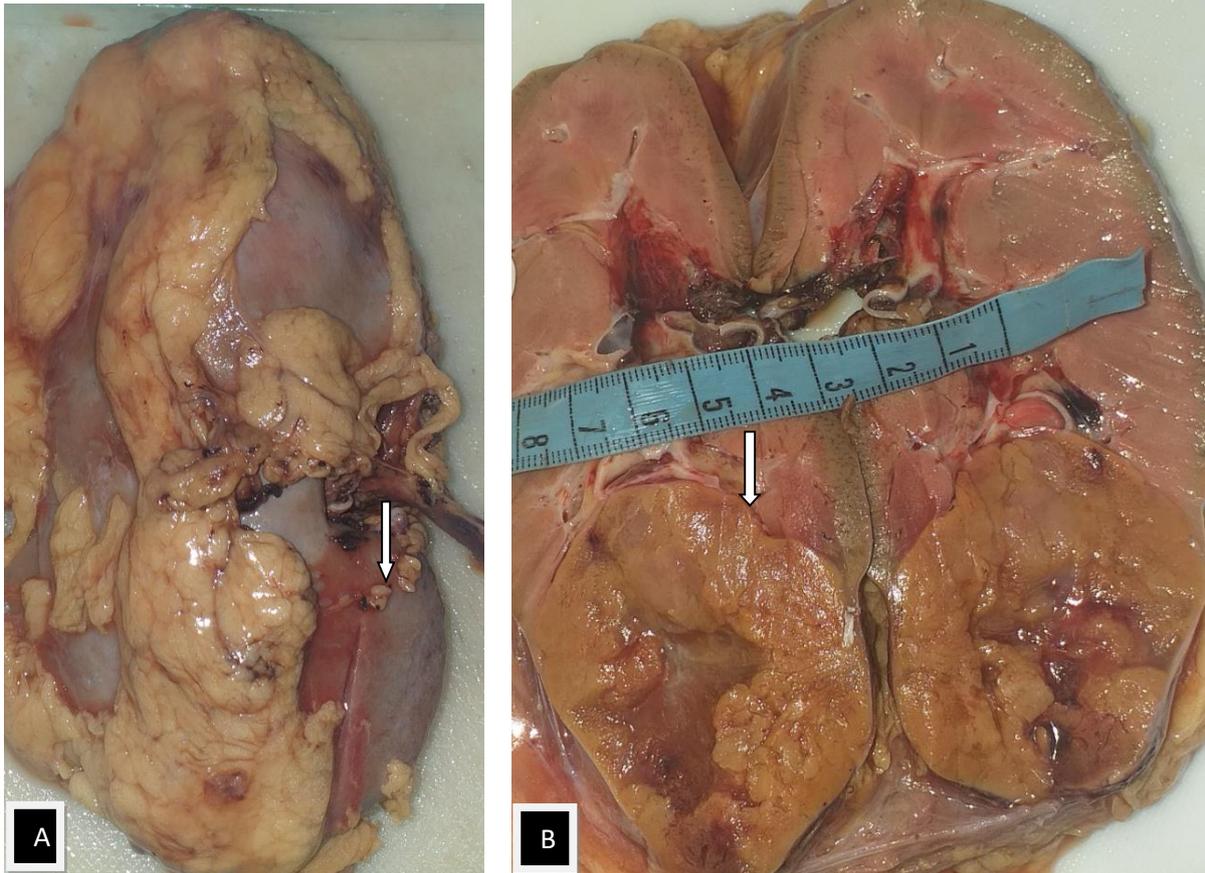


Fig 50 Oncocytome (Onc), A : Masse rénale droite exophytique (↓), B:Tumeur polaire inférieure corticale, arrondie, marron et bien limitée avec une zone fibreuse centrale (↓)

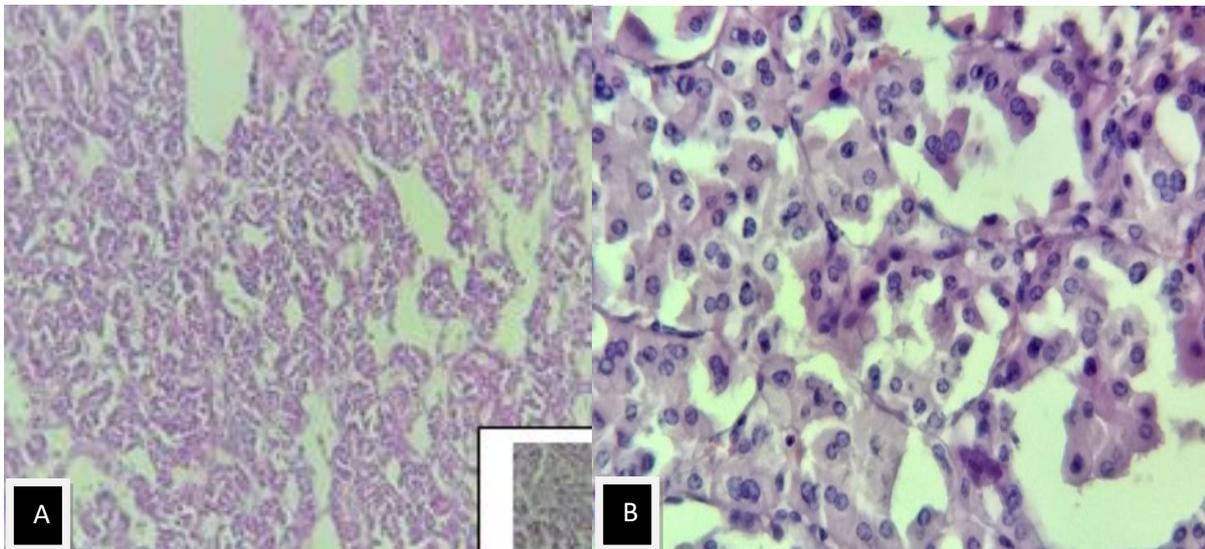


Fig 51 : Oncocytome, A : Architecture typique en nids, B: Cytoplasme éosinophile, granuleux centré par un petit noyau arrondi et régulier.



Fig 52: Carcinome chromophile, volumineuse masse médio polaire: Tumeur circonscrite, non encapsulée, beige-rosâtre.

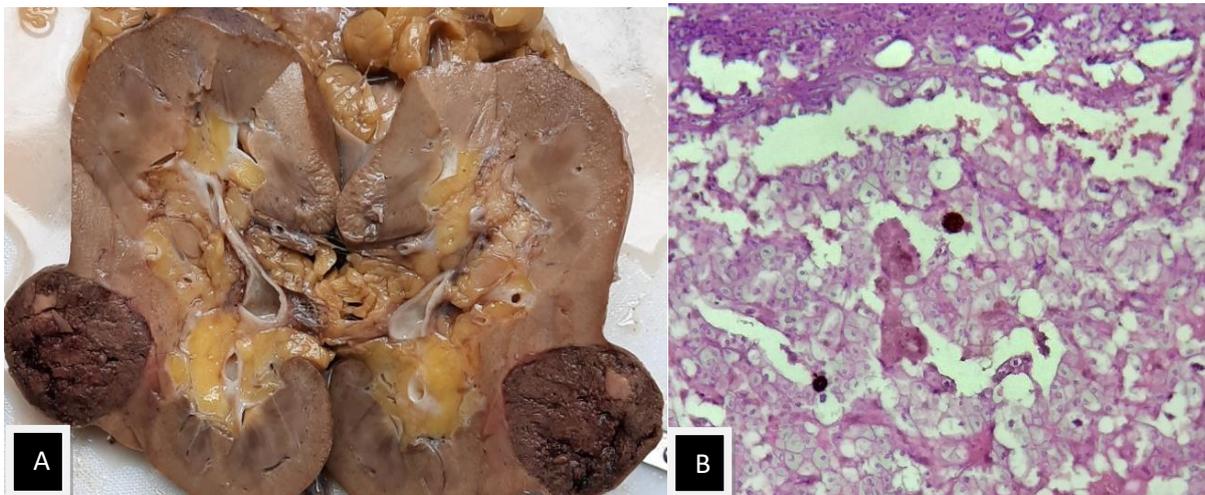


Fig 53 Carcinome chromophile, A: Nodule cortical, bien limité, de couleur marron, B: Plages de cellules vacuolaires.

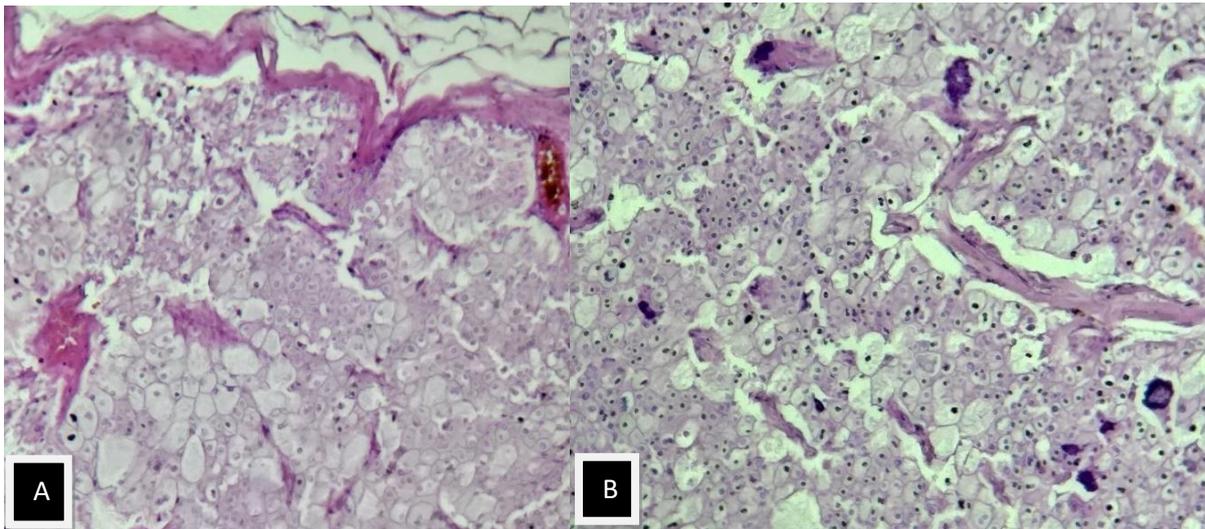


Fig 54 Carcinome chromophile, A: plages cellulaires denses, découpées par un réseau vasculaire B : grandes et petites cellules aux noyaux atypiques.

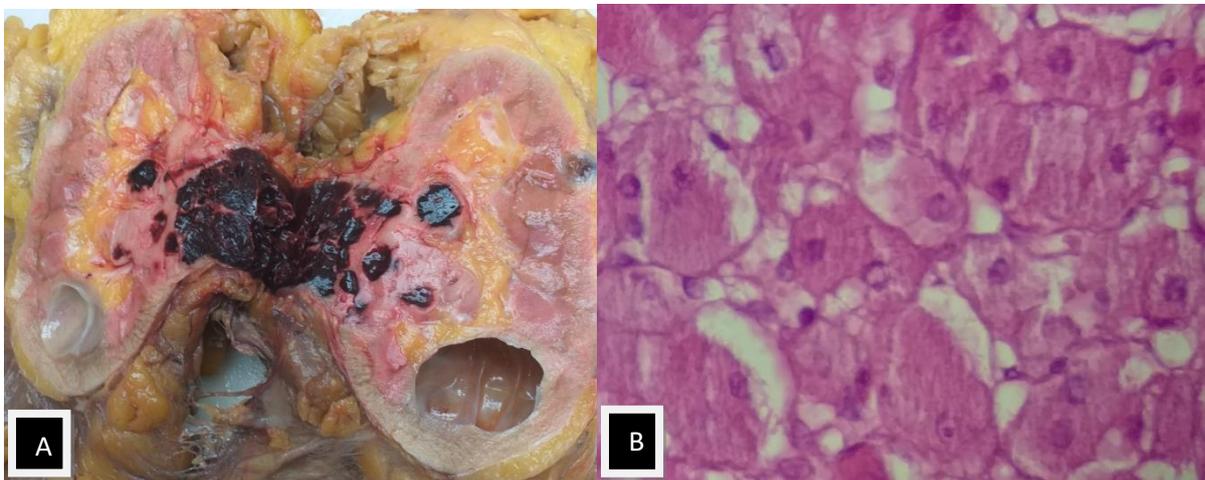


Fig 55A : Tumeur oncocyttaire, médiane rougeâtre, B : Plages diffuses de cellules oncocytaires de bas grade.

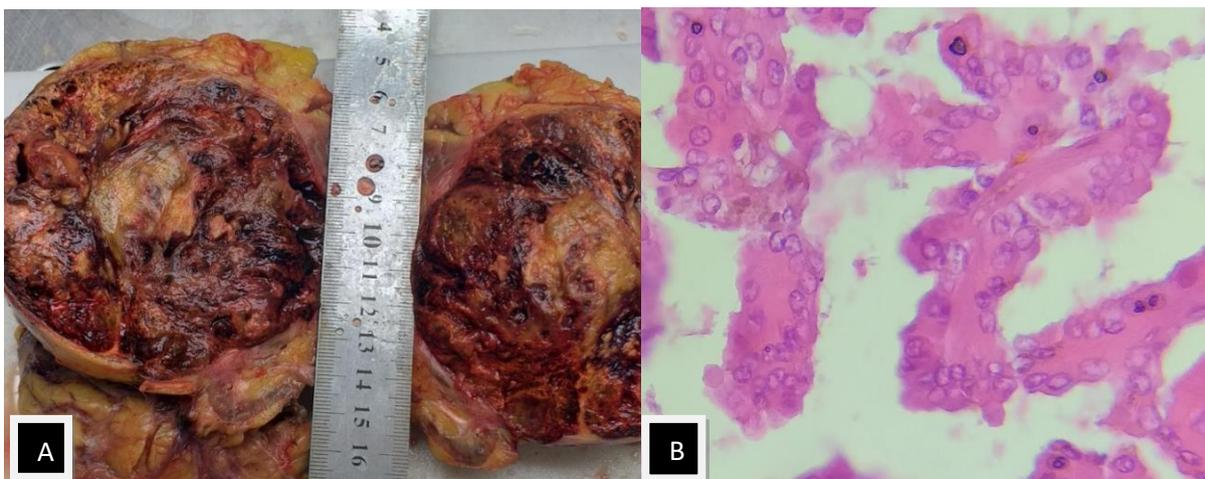


Fig 56 A : Carcinome papillaire éosinophile, masse toto rénale arrondie et bien limitée, B: fines papilles à cellules éosinophiles aux noyaux de bas grade.

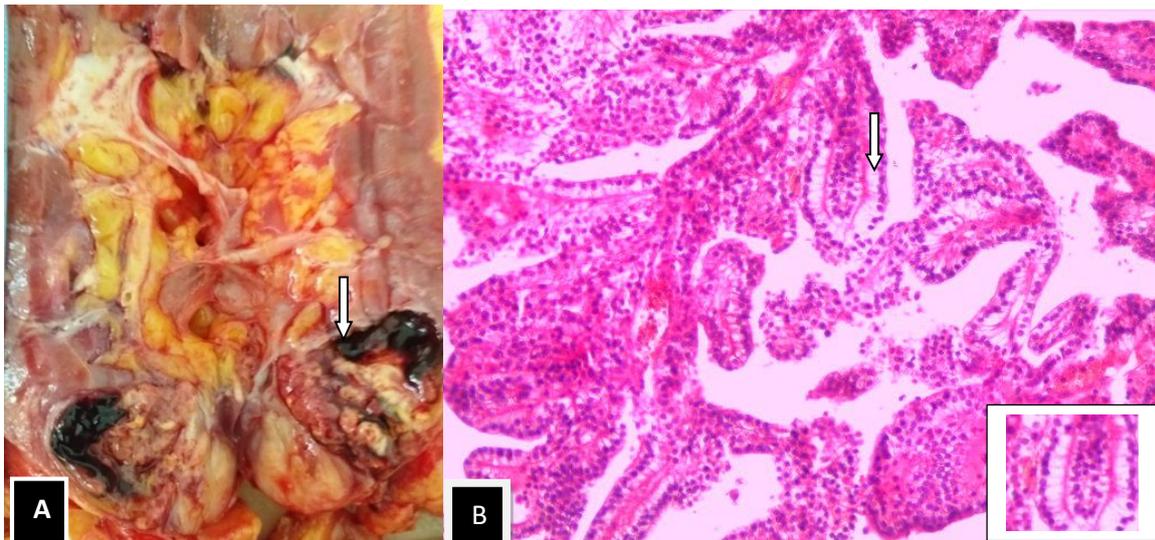


Fig 57 Tumeur papillaire à cellules claires, A : tumeur bien limitée bourgeonnante, B : cellules claires, noyaux dirigés vers la lumière, (Flèche).

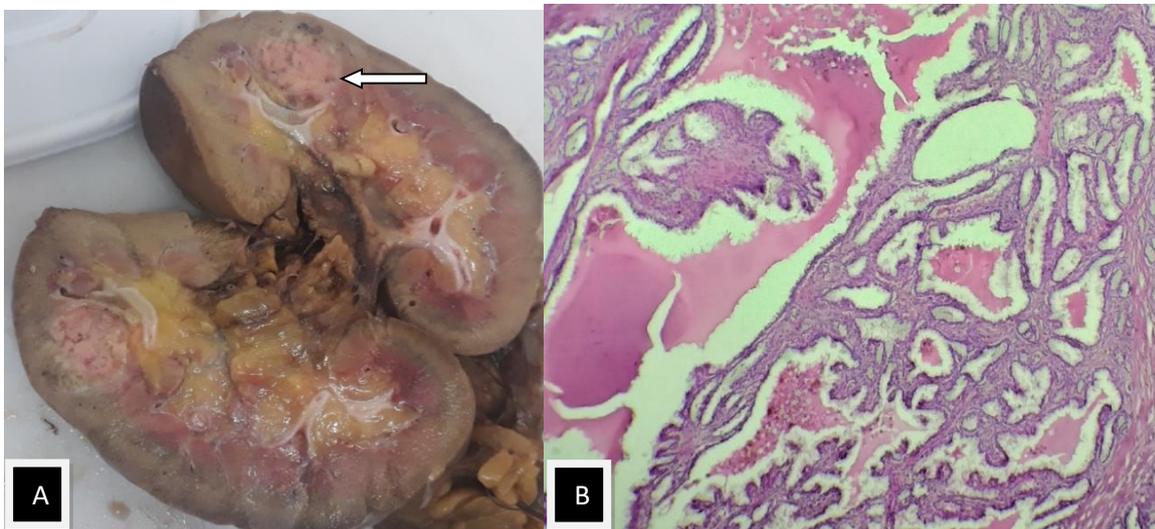


Fig 58 Carcinome tubuleux mucineux et cellules fusiformes (CTMCF), A : Tumeur polaire supérieure bien circonscrite, B : Structures tubulo-papillaires gorgées de mucus (Flèche).

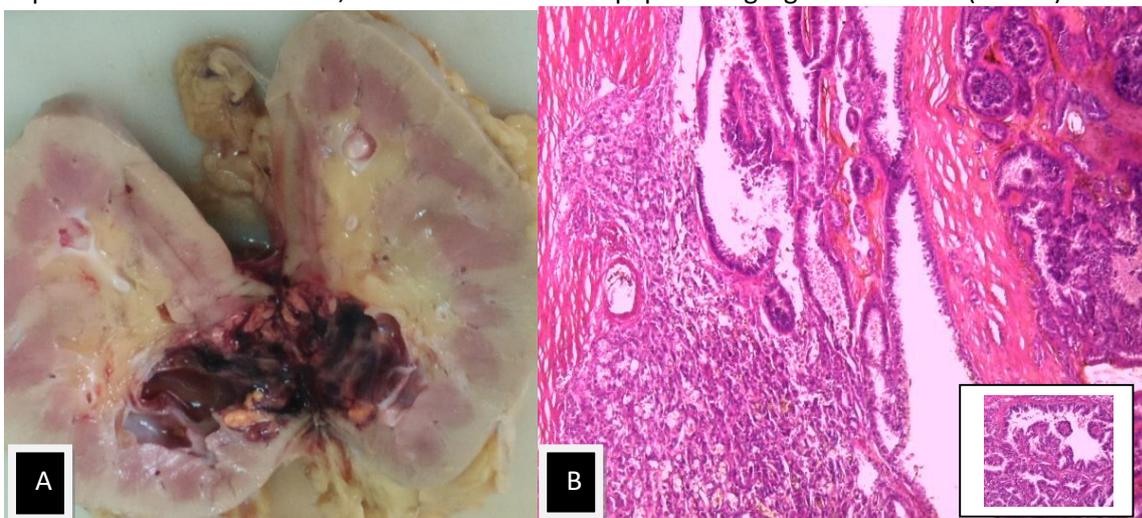


Fig 59 CTFE3 A : Tumeur hétérogène brunâtre et beige, bourgeonnante, B: Structures papillaires, cellules éosinophiles et claires de haut grade.

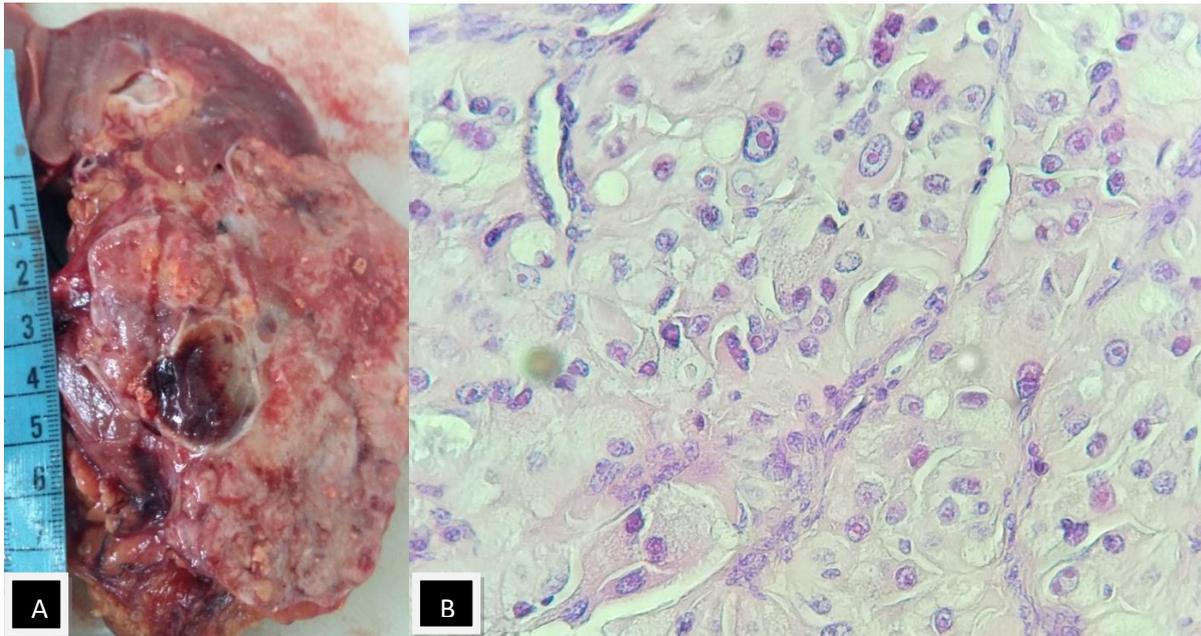


Fig 60 Carcinome rénal à cellules claires de haut grade, A: Masse médio-polaire inférieure, B: Architecture compacte et solide avec des anomalies cytonucléaires.

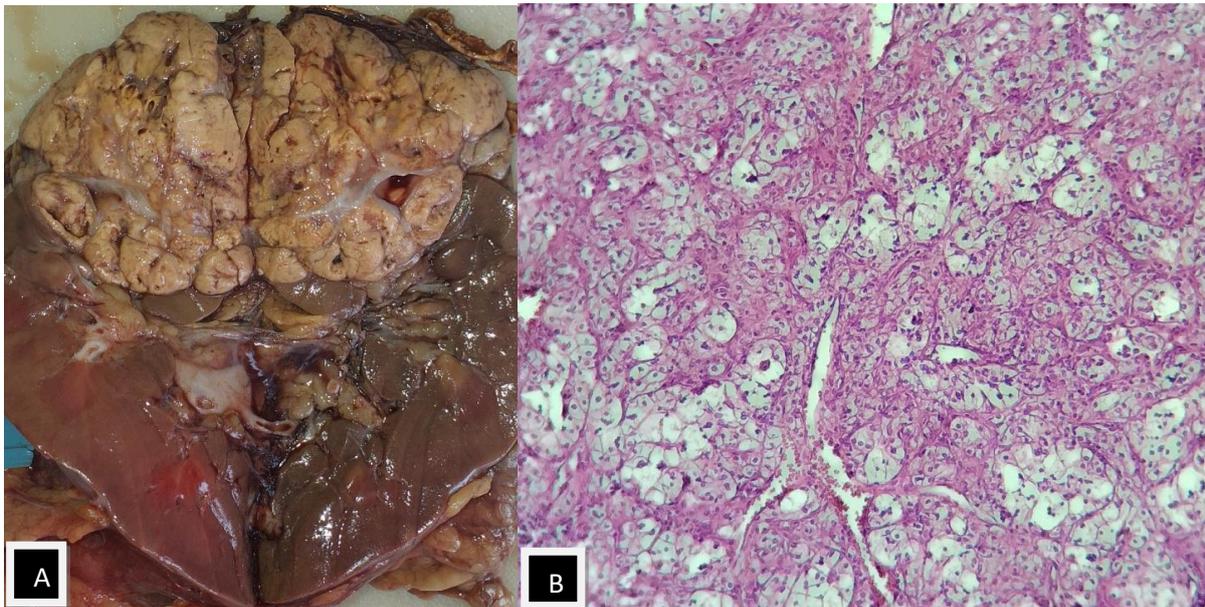


Fig 61 Carcinome rénal à cellules claires et éosinophiles, A : Tumeur polaire supérieure, solide, mal limitée, B: Plages de cellules claires, vacuolaires et de cellules éosinophiles.



Fig 62 Adénome métanéphrique (AM), A : Tumeur charnue, polaire inférieur, arrondie et bien limitée, B: Des tubules bordés de petites cellules basophiles et monomorphes.

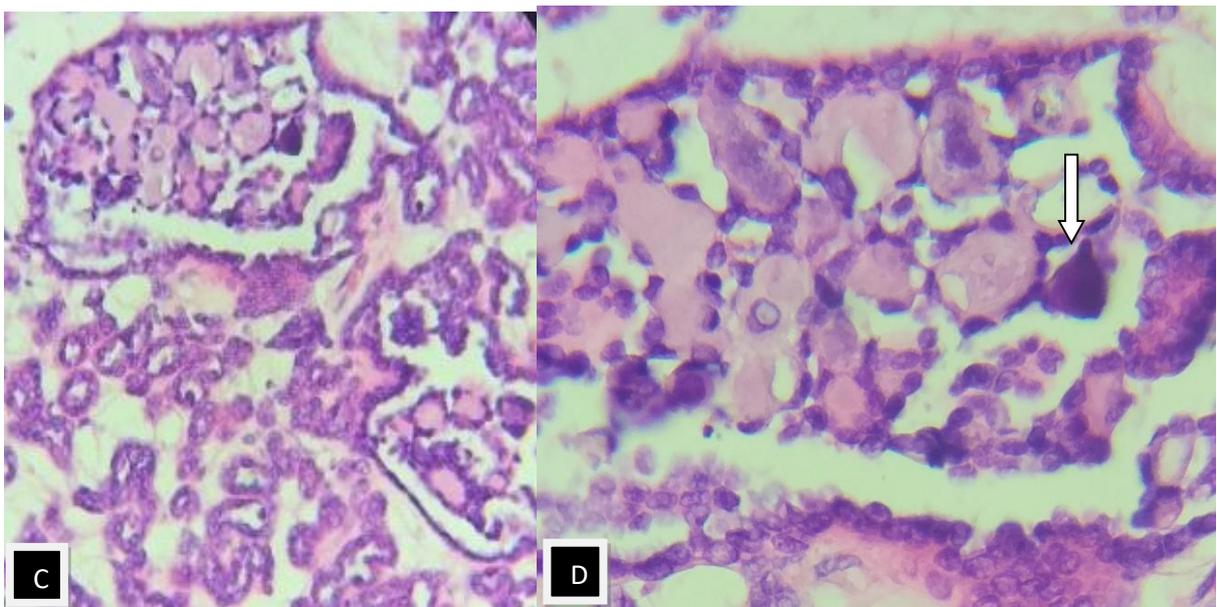


Fig 62 C : Adénome métanéphrique, AM (G X 10) Stroma œdémateux dans lequel se répartissent des petits tubes, D: des micro-papilles et des calcifications (↓).

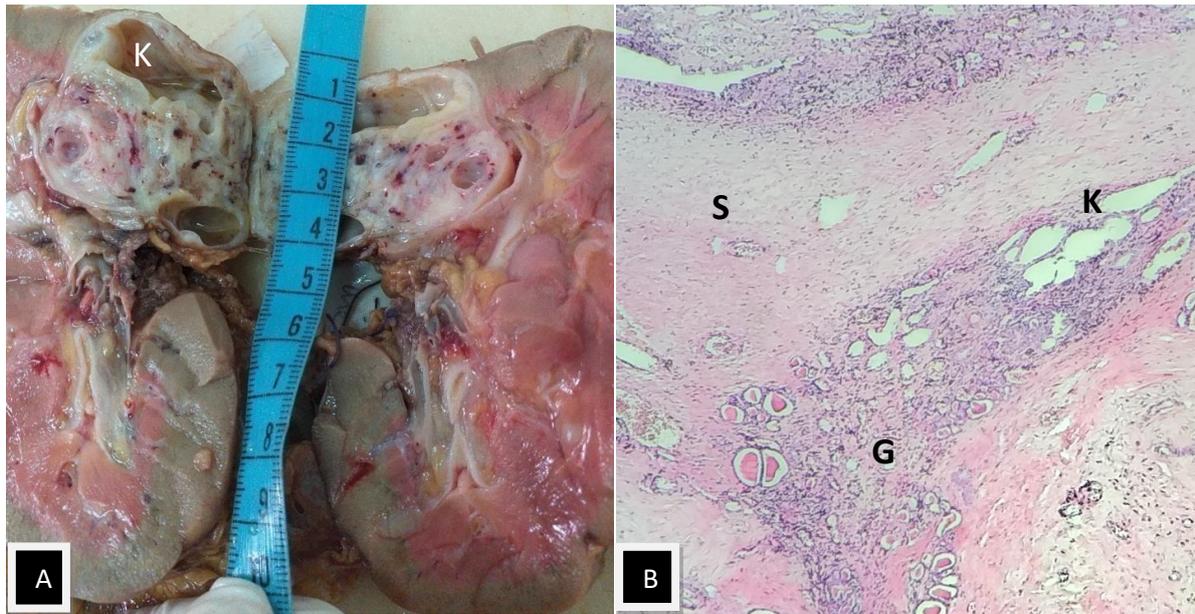


Fig 63, A: Tumeur mixte épithéliale et stromale (TES), polaire supérieure, B : Association de kystes (K) et de glande (G) et un stroma fibreux (S).



Fig 64 Angiomyolipome (AML) A: Volumineuse masse bien limitée, jaunâtre et des zones blanchâtres B: tissu adipeux, vaisseaux sanguins et faisceaux musculaires lisses, parenchyme rénal (P).

11-Répartition selon la présence de la nécrose tumorale :

La nécrose tumorale, évaluée sur 119 pièces de néphrectomie de carcinomes rénaux, est retrouvée dans 38 cas, soit 31,93%.

La nécrose a été décelée dans 20 cas sur 81 carcinomes rénaux à cellules claires (CRCC) (Fig 43B), soit 24,69%.

Le carcinome papillaire (CP) a présenté une nécrose tumorale dans 09 cas sur 19, soit 47,36%, dont 08 cas étaient de haut grade (HG).

Le carcinome chromophile était le siège de nécrose 05 fois sur 14, soit dans 35,71%.

Le seul cas de carcinome rénal sarcomatoïde (CRS), les 02 cas de carcinome des tubes collecteurs (CTC), ainsi que le seul cas de carcinome avec réarrangement TFE3 (C TFE3) étaient à 100% le siège de nécrose tumorale étendue.

12-Répartition selon l'effraction capsulaire rénale, l'envahissement de la graisse péri rénale et /ou des vaisseaux ou de la graisse hilaires (sinus) : (Tableau 17)

Dans notre série prospective sur les 136 carcinomes, l'effraction capsulaire a été évaluée et notée, 32 fois sur les 119 pièces de néphrectomies, soit 26,89%.

14 carcinomes, soit 11,76% ont infiltré le tissu adipeux péri rénal et/ou le sinus (la graisse et/ou des vaisseaux hilaires).

L'effraction capsulaire dans le CRCC a été relevée 17 fois sur 81 cas, soit 20,98% ; l'extension au tissu adipeux péri rénal et/ou infiltration du sinus rénal est décelée dans 10 cas.

Le carcinome papillaire a présenté 09 cas sur 19 une effraction capsulaire, soit 47,36%, dont 02 ont infiltré le tissu adipeux péri rénal et le sinus.

Le carcinome chromophile s'est caractérisé par 03 effractions capsulaires sur 14, soit 21,42%, mais sans infiltration de la graisse péri rénale. Cependant on a noté 01 cas d'infiltration de la graisse hilare.

Les 02 carcinomes des tubes collecteurs (CTC) ont présenté des effractions capsulaires dans 100% avec 1 cas d'infiltration du tissu adipeux péri rénal et du sinus (vaisseaux et graisse), l'autre cas était métastatique, ganglionnaire et viscérale.

Selon la taille tumorale, l'infiltration de la graisse péri rénale et/ou du sinus est retrouvée dans les tailles tumorales de plus de 07cm, 11 fois sur 14, soit 78,57% vs 3 fois, soit 21,42% dans les tailles inférieures ou égales à 07cm.

Tableau 17: Répartition selon l'effraction capsulaire et l'infiltration de la graisse péri-rénale et /ou hilare.

Critères Carcinome	Nombre	Effraction capsulaire		Infiltration de la graisse périrénal et /ou du sinus			
		Nombre	%	Nombre	%	Taille tumorale ≤7cm	>7cm
CRCC	81	17	20,98	10	55,55	02 ^{20%}	08 ^{80%}
CP	19	09	47,36	02	17,64	00	02 ^{100%}
Cchr	14	03	21,42	00	00	00	00
CTMCF	01	00	00	00	00	00	00
CTC	02	02	100	01	50	01 ^{100%}	00
CTFE3	01	00	00	00	00	00	00
CRS	01	01	100	01	50	00	01 ^{100%}
Total	119	32	26,89	14	11,76	03(21,42%)	11 (78,57%)

13- Répartition selon le grade : (Graphe 19)

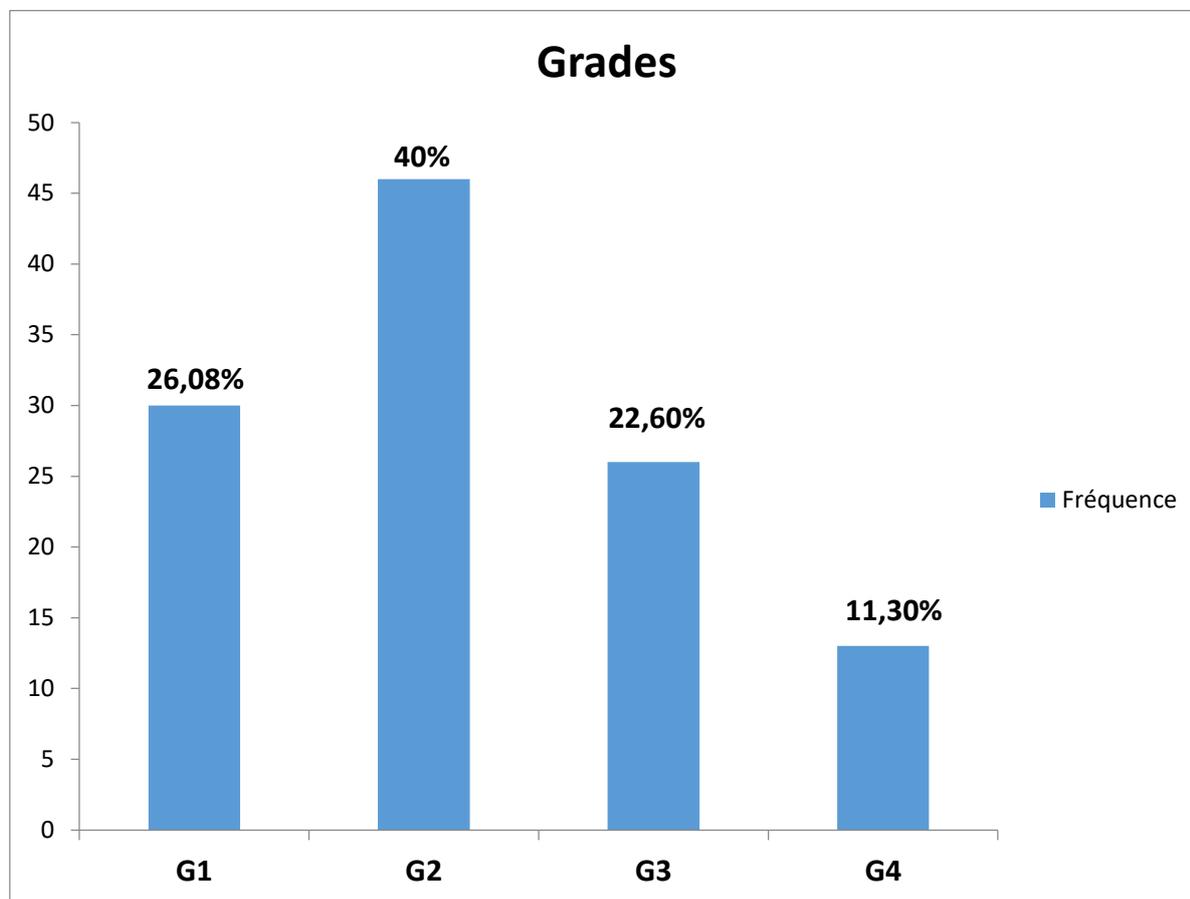
Sur les 136 carcinomes de notre étude, 115 carcinomes rénaux, soit 84,55% pour lesquels le grading nucléolaire est appliqué selon les recommandations de l'OMS/ISUP, sont représentés par :

- 91 carcinomes rénaux à cellules claires (CRCC),
- 23 carcinomes papillaires (CP).
- 01 cas de carcinome sarcomatoïde (CRS).

Le grade G2 est retrouvé dans 46 cas, soit 40%.

Le grade G1 a représenté 30 cas, soit 26,08%.

Les grades G3 et G4 sont retrouvés respectivement dans 26 et 13 cas, soit 22,60% et 11,30%.



Graphe 19: Répartition selon le grade

14- Répartition selon le stade pathologique pTNM : (Graphe 20)

Le stade pTNM concernant les tumeurs malignes ou carcinomes, appliqué uniquement sur pièces de néphrectomies (17 biopsies exclues).

Sur les 136 carcinomes rénaux, 119 ont été stadés comme suit :

-Le stade pT1, avec ses deux sous stades a et b représente 72 cas, soit 60,50%.

-Le stade pT2, avec ses sous stades a et b a été noté dans 33 cas, soit 27,73%.

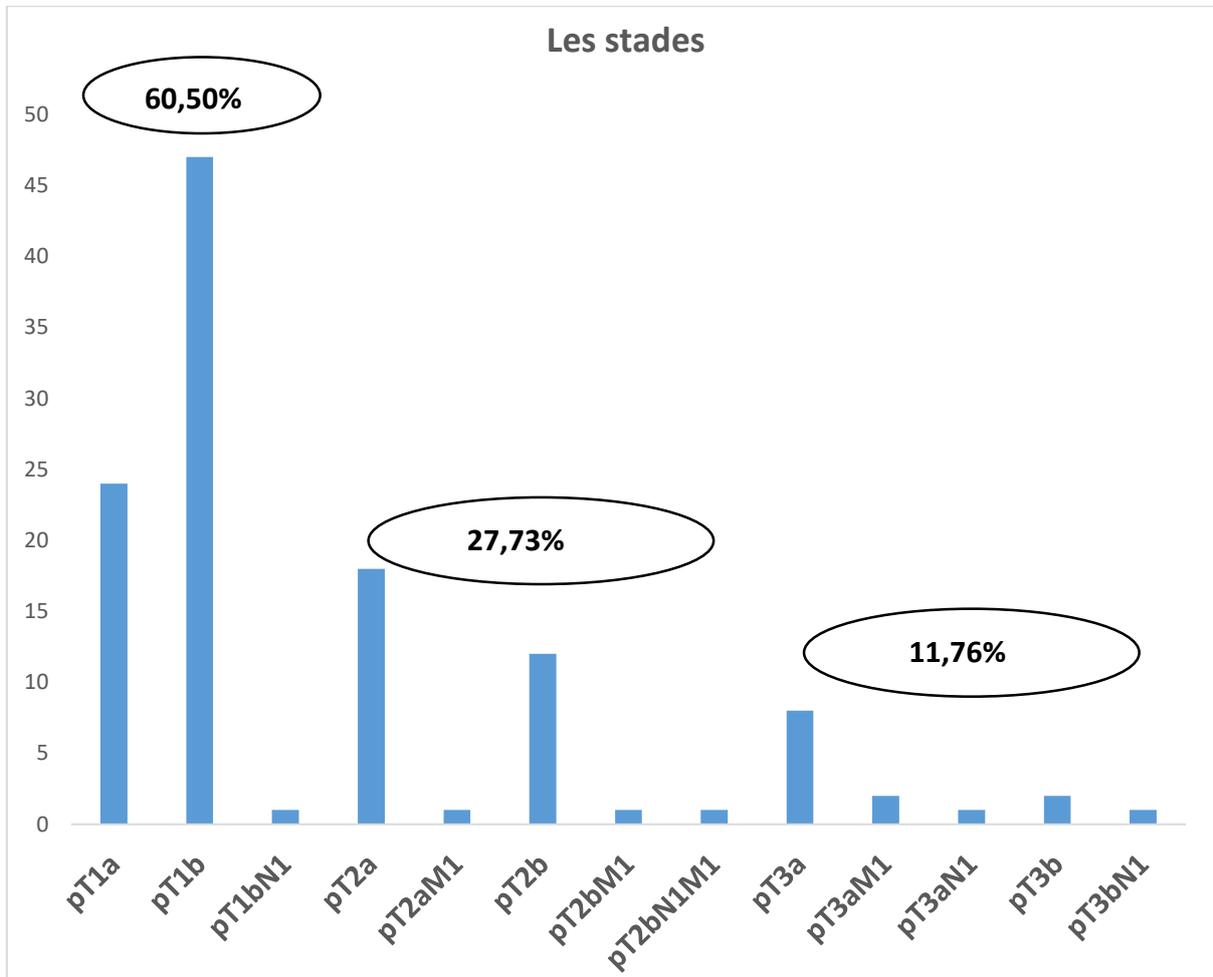
-Le stade pT3 avec ses différents sous-types, est retrouvé dans 14 cas, soit 11,76%.

Les cas de métastases ganglionnaires N1 et viscérales M1 ont représenté respectivement :

04 et 05cas, soit 03,36% et 04,20% des cas.

-N1 : noté dans 01 cas pT1, 01cas pT2 et 02 cas pT3.

-M1 : observé dans 02cas pT3 et 03cas pT2 dont 01 cas était de stade pT2bN1M1.



Graphe 20 : Répartition selon le stade pathologique.

15- Association du cancer rénal avec d'autres cancers : (Tableau 18)

Dans notre étude nous avons noté 4 cas de carcinome rénal associé à un second cancer : Deux carcinomes rénaux à cellules claires étaient associés à un carcinome urothélial de la vessie.

Un carcinome papillaire de haut grade du rein droit est associé à un cortico-surrénalome gauche, sécrétant évoqué à l'imagerie et suspecté lors d'un bilan endocrinien.

Un carcinome tubuleux mucineux et à cellules fusiformes était associé à un carcinome mammaire non spécifique de type luminal B.

Tableau 18 : Association d'un carcinome à cellules rénales à un autre cancer.

Type du CR et grade	Taille/ cm	Côté	Cancer associé	Genre	Age/ans	Lésions associées
CRCC G3	6,5	G	Tumeur du plancher vésical	H	81	Hypertrophie prostatique
CRCC G1	03	G	Tumeur de vessie, paroi gauche	H	56	Rien à signaler
CP HG	11cm	D	Cortico surrénalome sécrétant	H	63	Angiomes hépatiques à l'IRM Abdominale
CTMCF	04	G	Carcinome mammaire nos, de type luminal B	F	76	Cancer de l'ovaire familial

Remarque : L'ensemble des pièces de néphrectomie partielle était d'exérèse complète.

16-Etude immunohistochimique (IHC) :

Sur l'ensemble des 151 tumeurs rénales parenchymateuses, 57, soit 37,74 %, ayant posé le problème de diagnostic différentiel ont fait l'objet d'une étude immunohistochimique en utilisant des AC correspondant et disponibles aux CHU Benbadis de Constantine.

Les anticorps utilisés sont : CD10, vimentine, Pan CK, CK 7, CD117, le PAX8 et le Ki67.

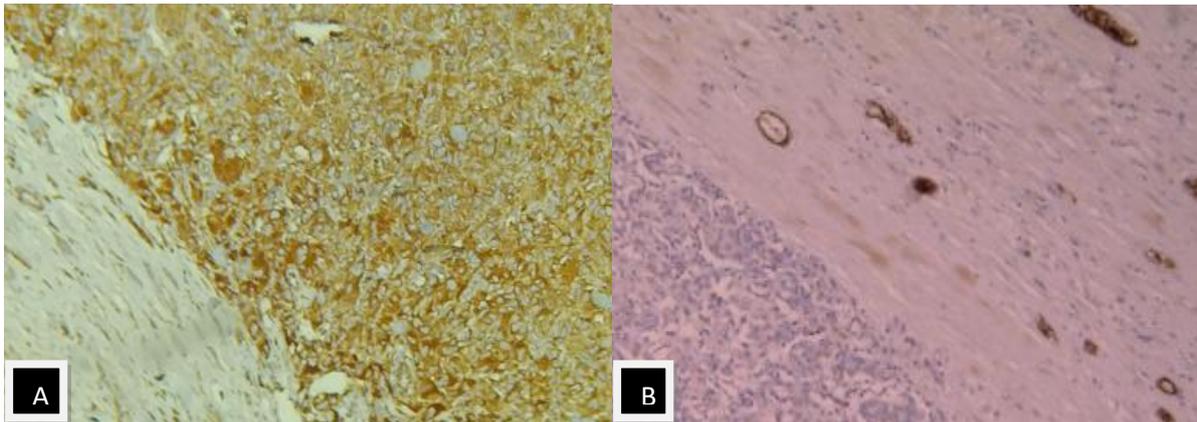


Fig 65 : Carcinome rénal à cellules claires (CRCC), A : AC anti vim++, B : CK7- absence de marquage Témoin interne + (T).

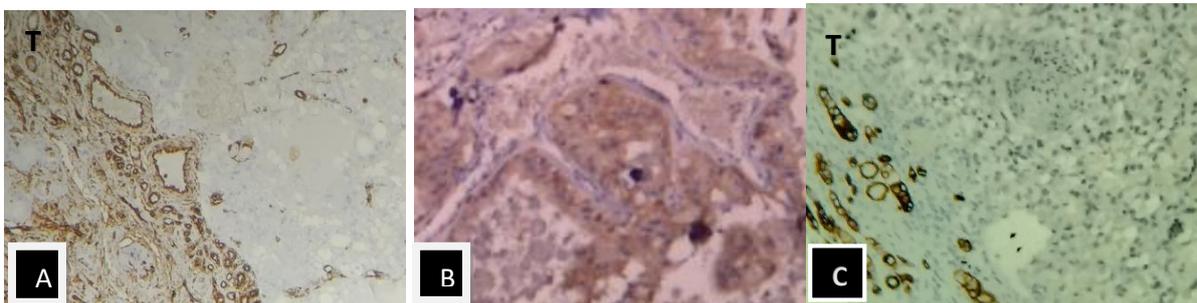


Fig 66 : Carcinome à cellules oncocytaire, A : Vim- témoin + (T+), B : CD117+, C : CD7- témoin + (T).

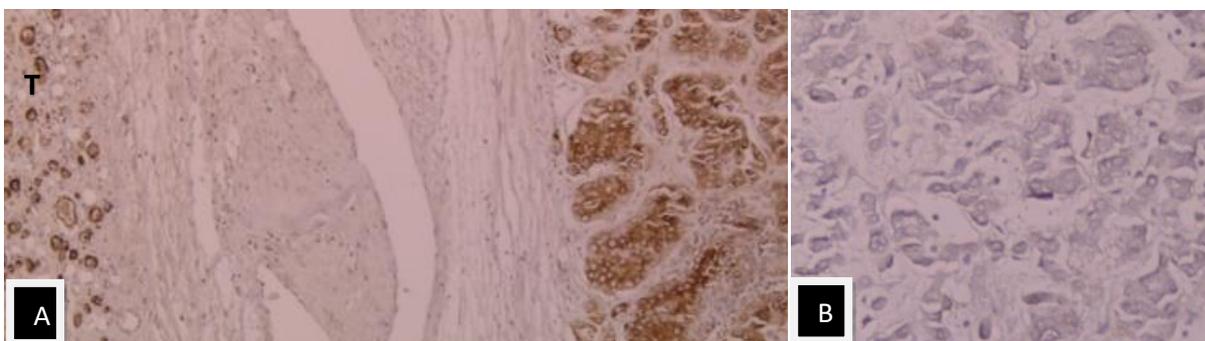


Fig 67, A : Carcinome papillaire (CP), CK7 +, avec témoin (T), B : CD117 -

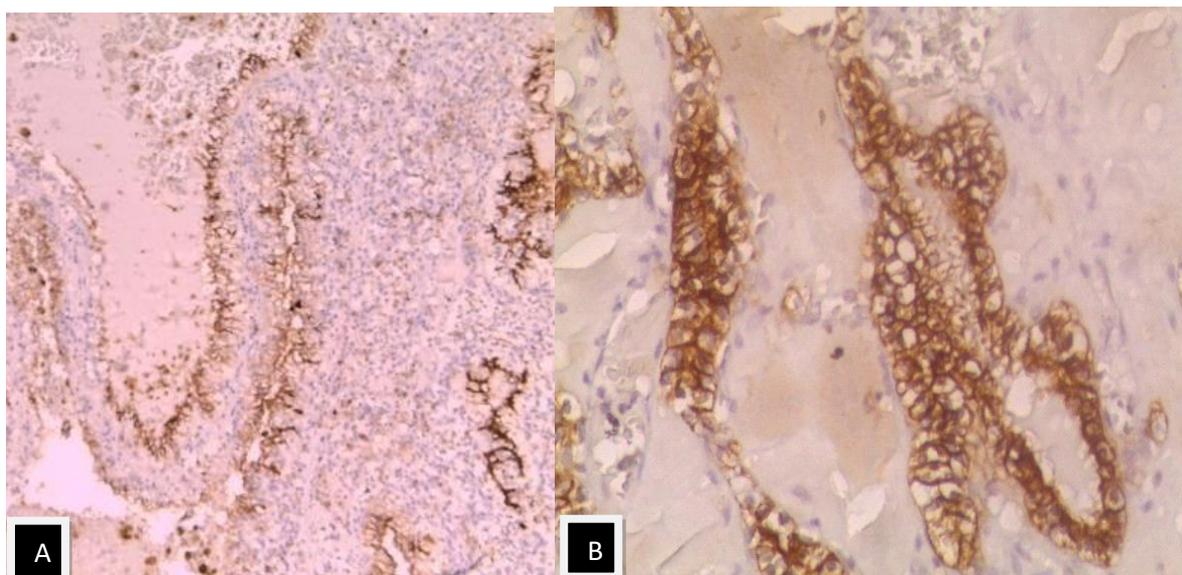


Fig 68: Néoplasie kystique multiloculaire de faible potentiel de malignité (NKMFM), A : CD10 +marquage membrabeux, B: CK7++ marquage cytoplasmique.

a-Tumeurs d’aspect à cellules claires prédominant: (Tableau 19)

Nous avons décelé 25 tumeurs d’aspect à cellules claires prédominant, dont l’étude immunohistochimique a permis de trancher: 06 d’entre elles correspondaient aux carcinomes chromophobes (Cchr), CK7+, CD117+, Vim-.

Les autres correspondaient à des carcinomes rénaux à cellules claires (CRCC) (Fig 65), y compris un cas suspecté comme tumeur papillaire à cellules claires (Fig 74).

Tableau 19: Etude immunohistochimique (IHC) : Tumeur d’aspect à cellules claires prédominant.

Tumeur \ AC	Vim	CK7	CD117	PanCK	PAX8
CRCC N=19	+	-	-	+	+
TPCC N=0	-	+	-	+-	+
Cch(Fig69) N=6	-	+cytoplasmique	+membraneux	-	+

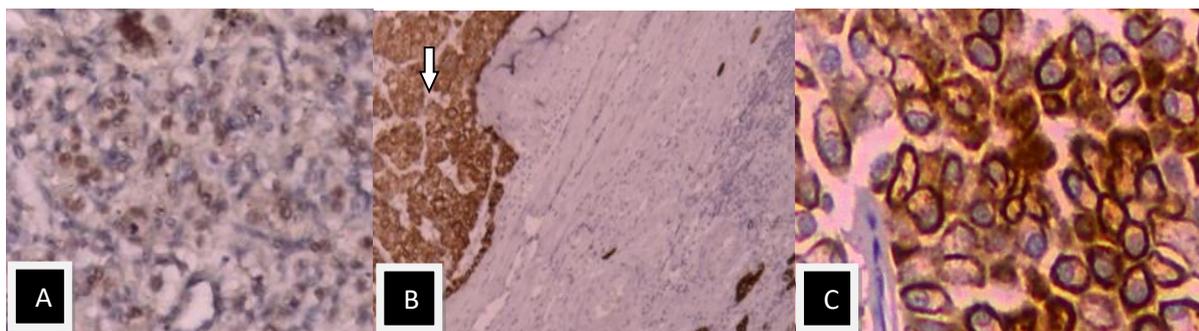


Fig 69 : Carciome chromophobe, A : Pax8 +, marquage nucléaire, B: CD 117+ marquage membraneux, C : CK7+, marquage membraneux cytoplasmique.

b-Tumeurs avec une importante composante papillaire : (Tableau 20)

Parmi les 04 tumeurs ayant présenté une importante composante papillaire :

Le carcinome papillaire de bas grade (CP BG) était confirmé dans trois cas CK7+, Pan CK+ et EMA- avec absence de marquage au Ki 67 (négatif) (Fig 67).

L'autre cas s'est révélé être un carcinome rénal à translocation TFE3 AC anti TFE3+.

Le CP HG et la TFE3 sont éliminés, vu l'absence selon le cas de l'expression du CK7, TFE3, Ki67 et de l'EMA.

Tableau 20: IHC Tumeur avec une importante composante papillaire.

Anticorps(AC) Tumeur	Vim	CK7	EMA	PanCK	TFE3/TFEB	Ki 67
CP BG N=3	-	+	-	+	-	-
CP HG N=0	+	+/-	+	+	-	>20%
TPCC N=0	-	+diffus	+	-	-	-
Mit/TFE N=1	-	+focal	-	-	+	>20%

c-Tumeur d'aspect oncocytaire et/ou éosinophile:(Tableau 21)

Notre étude immunohistochimique est pratiquée sur 09 cas de tumeurs d'aspect oncocytaire ou éosinophile prédominant :

Le diagnostic de carcinome papillaire avec une composante oncocytaire prédominante a été confirmé dans 3 cas, positif au CK7+, (Fig 70). Les autres cas ont été diagnostiqués comme: Cchr avec CD117+(au marquage membraneux) et CK7+, oncocytome (Onc CK7- et CD117+) et angiomyolipome avec une composante épithélioïde prédominante (Fig 72), AMLe, Melan A+, l'HMB45+, dans deux cas chacun.

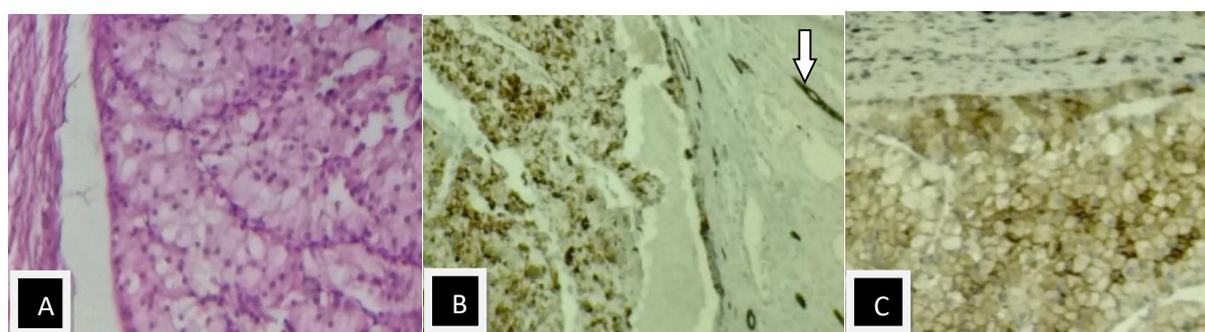


Fig 70 : A : Tumeur oncocytaire d'aspect chromophobe, B:CK7+ avec témoin positif (flèche), C : CD117+/- marquage faible.

Tableau 21: IHC Tumeurs d'aspect oncocytaire et/ou éosinophile.

Anticorps (AC) / Tumeur	CK7	CD117	HMB45	MelanA
Oncocytome N=2	-	+ membraneux	-	-
Carcinome chromophobe éosinophile N=2	+mais variable	+ membraneux	-	-
Cracinome papillaire oncocytaire N=3	+ Focale	-	-	-
Angiomyolipome (Fig72) Epithélioïde (AMLe) N=2	-	-	+	+

d-Tumeurs d'aspect sarcomatoide prédominant : (Tableau 22)

Nous avons rencontré 13 cas de tumeur comportant une composante sarcomatoide prédominante, nous avons pu diagnostiquer 08 cas de CRCC avec une composante sarcomatoide, rhabdoide ou plus ou moins indifférenciés, mais aucun cas d'entre eux ne correspondait à un sarcome rénal.

-03 cas de carcinome papillaire de haut grade (CP HG) positifs au PAX8, au marquage CK7 focal, mais négatifs à la vim, au CD10 et à la P63.

-Un cas de carcinome tubuleux mucineux et à cellules fusiformes (CTMCF) (Fig 71B) à composante fusiforme prédominante, qui s'est révélé positif au PAX8 et au CK7 et un C chr CK7+ et CD117+.

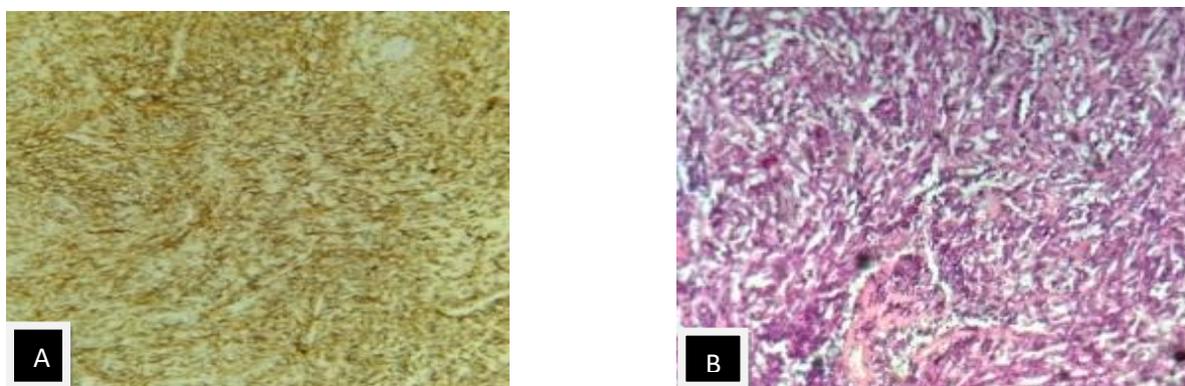


Fig 71 CRCC sarcomatoide, A : Vim+, marquage intense, B : CTMCF, Plages cellules fusiformes, sans tubes, ni mucus.

Tableau 22 : IHC Tumeur avec aspect sarcomatoide prédominant.

Tumeur \ AC	AC	Vim	CD 10	PAX8	CK7	P63
CRCC S	N=8	+intense(Fig71A)	+	+	-	-
CP	N=3	-	-	+	_ou focal	-
Cchr	N=1	-	-	+	+	-
CTMCF (Fig71B)	N=1	+	-	+	+	-
Sarcome (Fig71A)	N=0	+ intense	-	-	-	-

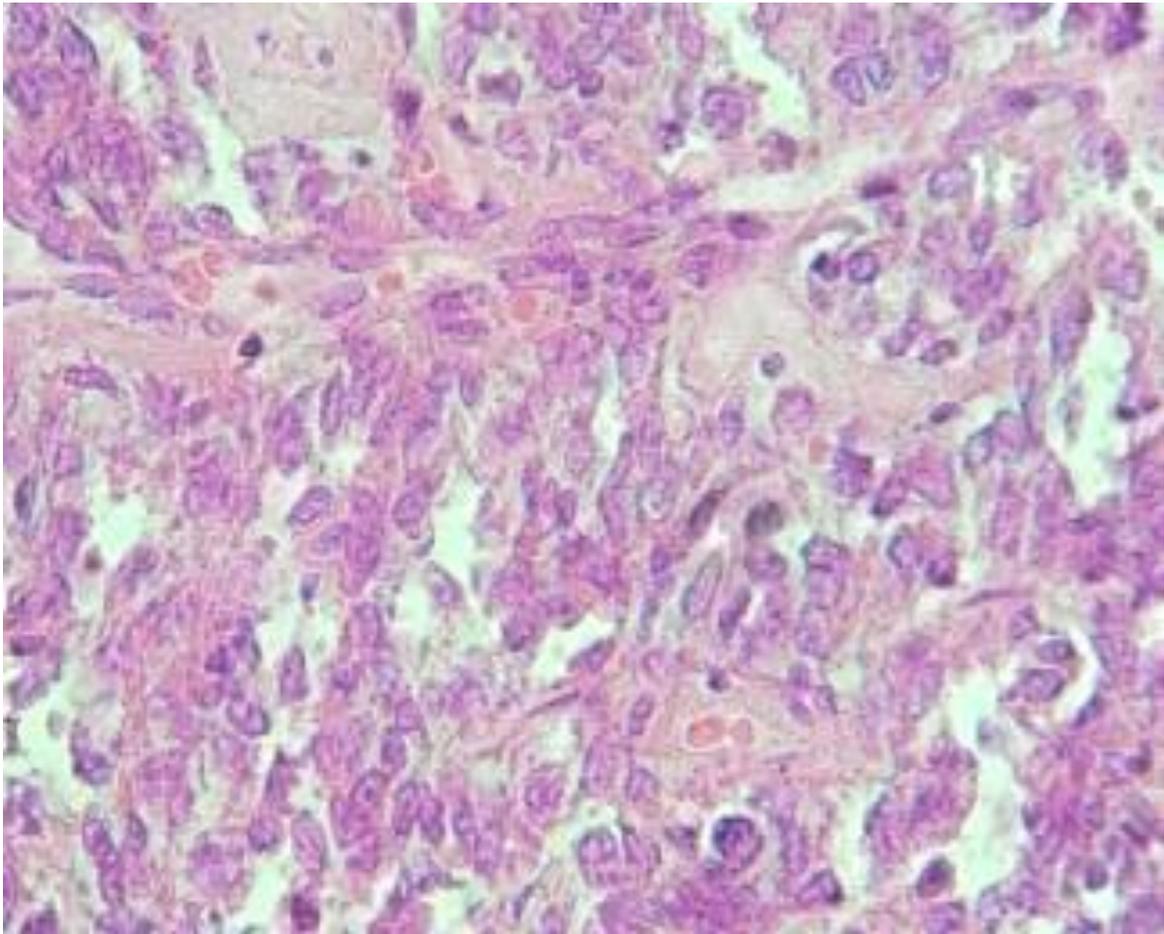


Fig 72 : Angiomyolipome épithélioïde (AMLe) : Cellules ovalaires et éosinophiles.

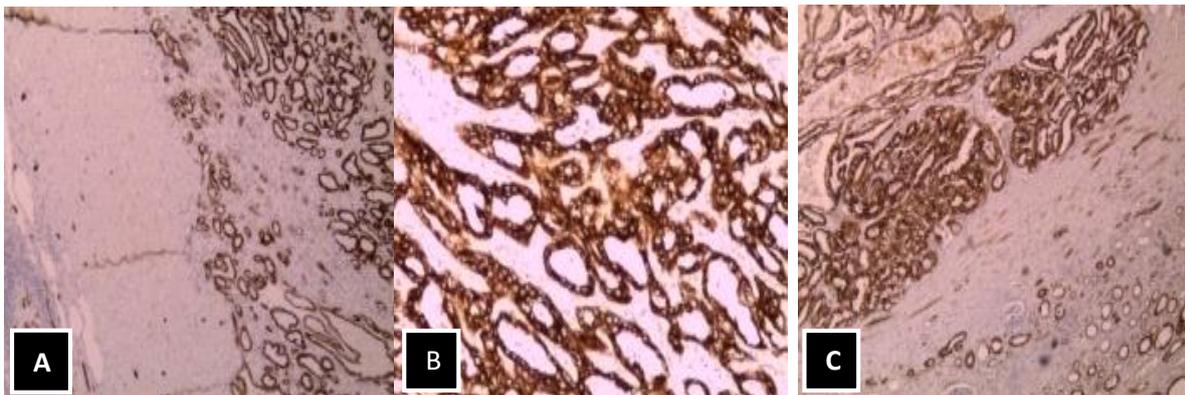


Fig 73 : CTMCF, A : CK7+ (GX4), B : marquage intense et diffus GX10, C : Pan CK marquage intense avec témoin.

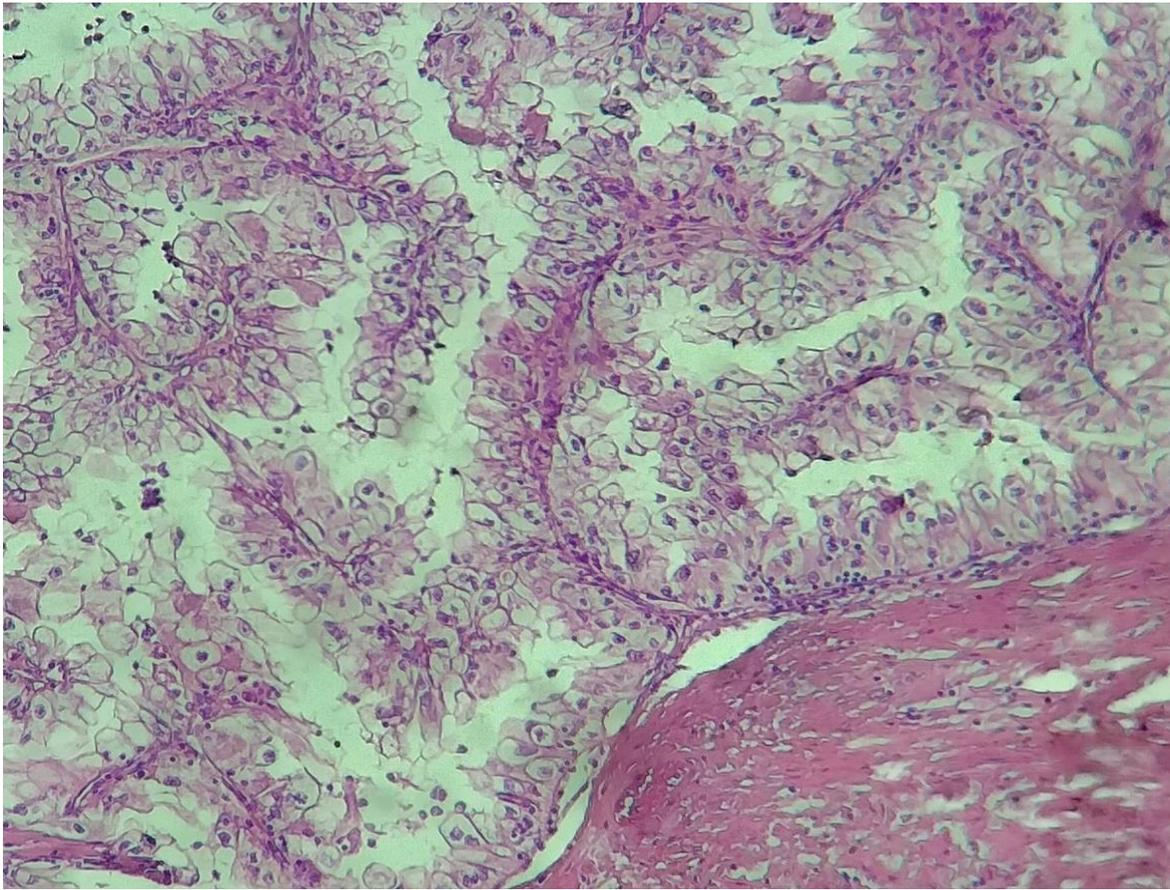


Fig 74 Carcinome avec une composante papillaire à cellules claires.

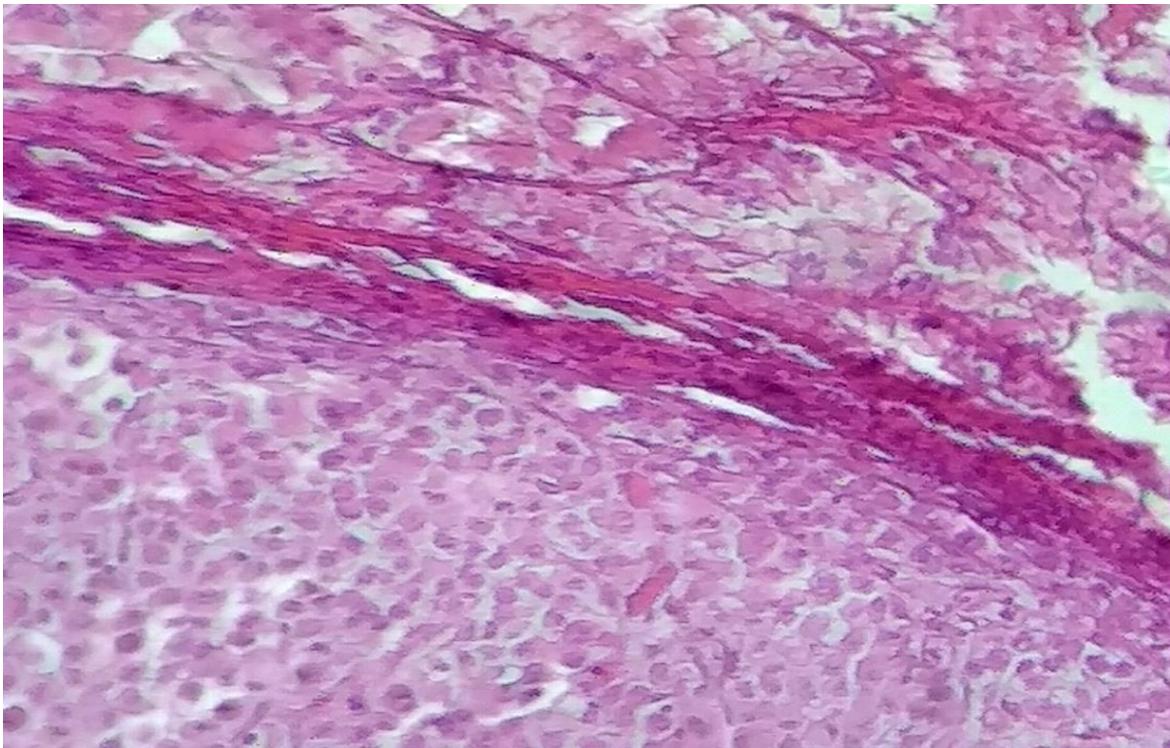


Fig 75 : Carcinome d'aspect biphasique, oncocytaire, à cellules claires solide et alvéolaire.

B-ETUDE ANALYTIQUE :

C'est une étude de Corrélation entre les différents facteurs histopronostiques.

1-Corrélation type histologique-taille tumorale : (Tableau 23)

Le rapport croisé entre le type histologique et la taille tumorale a concerné les 134 pièces de néphrectomies totales et partielles montre:

-52 tumeurs avaient une **taille supérieure à 07cm**, soit 38,80% sont représentées par :

- 47 carcinomes, parmi lesquels on note : 28 carcinomes rénaux à cellules claires (CRCC), 10 carcinomes papillaires (CP), 07 carcinomes chromophobes (Cchr) ; 01 cas de carcinomes des tubes collecteurs (CTC) et 01 de carcinome sarcomatoïde
- Les cas restants (05) correspondent à 02 angiomyolipomes (AML), 01 oncocytome, 01 carcinome tubuleux mucineux et à cellules fusiformes (CTMF) et 01 cas de tumeur mixte épithéliale et stromale (TES).

-82 tumeurs avaient une **taille inférieure ou égale à 7cm**, soit 61,19% :

- 53 cas de CRCC, 09 cas de CP et 07 cas de C chr,
- Le reste a concerné essentiellement des tumeurs bénignes, dominées par l'oncocytome 04 cas.

-Les tumeurs de **petite taille, ≤4cm** ont été notées dans l'adénome métanéphrique, l'adénome papillaire et la tumeur mixte épithéliale et stromale.

-Les tumeurs de **taille supérieure à 10 cm**, retrouvées dans 21 cas ont concerné essentiellement le CRCC avec 10 cas.

Il n'existe pas de corrélation entre le type histologique et la taille tumorale avec $p= 0,383$.

Tableau 23: Corrélation type histologique/ taille tumorale.

Taille		≤4cm	>4-7cm	>7cm-10cm	>10cm	Total	P=0,383
Type histologique							
CRCC	Effectif	17	36	18	10	81	
	% dans Taille	56,66	69,23	58,06	47,61	60,3	
CP HG	Effectif	00	02	02	04	08	
	% dans Taille		03,6	05,7	16,7	05,97	
CP BG	Effectif	03	04	04	00	11	
	% dans Taille	10	10,9	11,4		08,20	
Cchr	Effectif	02	05	04	03	14	
	%dans Taille	06,66	10,9	11,4	16,7	10,44	
CTC	Effectif	01	00	00	01	02	
	% dans Taille	03,33			04,2	01,49	
CRS	Effectif	00	00	01	00	01	
	% dans Taille			02,9		0,74	
C TFE3	Effectif	00	01	00	00	01	
	% dans Taille		01,8	0,0		0,74	
CTMCF	Effectif	01	00	00	00	01	
	% dans Taille	03,33				01,74	
TES	Effectif	00	01	01	00	02	
	% dans Taille			01,49		01,49	
Onc	Effectif	01	03	00	01	05	
	% dans Taille	03,33	5,5		04,2	03,73	
NKMFM	Effectif	01	00	00	01	02	
	% dans Taille	03,33			04,2	01,49	
AP	Effectif	01	00	00	00	01	
	% dans Taille	03,33	0,0	0,0	0,0	0,74	
AML	Effectif	01	00	01	01	03	
	% dans Taille	03,33		02,9	04,2	02,23	
AM	Effectif	01	00	00	00	01	
	% dans Taille	03,33				0,74	
Total	Effectif	30	52	31	21	134	
	%ans Taille	100	100	100	100	100%	

2-Corrélation taille tumorale / âge du patient: (Tableau 24)

Dans cette corrélation, sur les 134 pièces de néphrectomies :

-34 tumeurs avaient une taille ≤ 7 cm dans la tranche d'âge ≤ 55 ans (25,37%) vs 48 (35,82%) dans la tranche d'âge >55 ans.

-21 cas avaient une taille tumorale ≤ 4 cm chez les patients de plus de 55 ans vs 09 cas chez les patients d'âge ≤ 55 ans.

La taille tumorale n'est pas corrélée à l'âge du patient, $p=0,485$.

Tableau 24 : Corrélation taille tumorale /âge.

Taille \ Age	≤ 4 cm	>4 cm-7cm	> 7 cm-10cm	>10 cm	Total	P= 0,485
≤ 40 ans	04 13,33%	06 11,53%	05 16,12%	02 09,52%	17 12,68%	
41-55 ans	05 16,66%	19 36,53%	06 19,35%	09 42,85%	39 29,10%	
56-70 ans	12 40%	19 38,18%	14 42,85%	06 33,33%	51 38,05%	
> 70 ans	09 30%	08 14,54%	06 19,35%	04 20,83%	27 20,14%	
Total	30 100%	52 100%	31 100%	21 100%	134 100%	

3-Corrélation type histologique-genre : (Tableau 25)

L'homme a présenté 59 cas, soit 64,83% et 17 cas, soit 73,91% respectivement des CRCC et CP vs 32cas, soit 35,16% et 06 cas, soit 26,08% chez la femme.

La femme et l'homme ont présenté chacun 50% aussi bien des Cchr, des CTMCF et des CTC.

Il n'existe pas corrélation entre le type histologique et le genre du patient, $p=0,660$.

Tableau 25: Type histologique/genre.

Type histologique \ Genre	Genre		Total	P= 0,660
	Femme	Homme		
CRCC	32 35,16%	59 64,83%	91 100,0%	
CP HG	1 12,50%	7 87,50%	8 100,0%	
CP BG	5 33,33%	10 66,66%	15 100,0%	
C chr	8 50,0%	8 50,0%	16 100,0%	
C TFE3	1 100,0%	0 0,0%	1 100,0%	
CTMF	1 50,0%	1 50,0%	2 100,0%	
CTC	1 50,0%	1 50,0%	2 100,0%	
CRS	0 0,0%	1 100,0%	1 100,0%	
TPCC	0	1 100%	1 100%	
Oncocytome	3 60%	2 40%	5 100%	
NKMFM	1 50%	1 50%	2 100%	
TES	1 50%	1 50%	2 100%	
AP	0 0,0%	1 100,0%	1 100,0%	
AML	2 66,7%	1 33,3%	3 100,0%	
AM	1 100,0%	0 0,0%	1 100,0%	
TOTAL	57 37,7%	94 62,3%	151 100,0%	

4-Corrélation taille tumorale/grade nucléolaire : (Tableau 26)

Sur l'ensemble des 115 carcinomes pour lesquels le grading est appliqué, Seuls 101 carcinomes (CRCC, CRS et CP) dont la taille est évaluable sur pièce de néphrectomie sont à considérer (14cas sur biopsie exclus) :

-20 carcinomes de grade G1 sur 24 avaient une taille ≤ 7 cm, soit 83,33% dont 14, soit 58,33% avaient une taille inférieure ou égale à 4 cm.

- Les tailles tumorales supérieures à 7 cm sont de grade $\geq G2$, 35 fois sur les 39 carcinomes rénaux, soit 89,74%.

-Les 14 carcinomes dont la taille est supérieure à 10 cm sont de grade supérieur ou égal à G3, soit 100%.

Le grade nucléolaire est bien corrélé à la taille tumorale, $p= 0,0001$.

Tableau 26 : Corrélation taille tumorale/grade nucléaire

Taille \ Grade	≤ 4 cm	>4 cm-7cm	> 7 cm-10cm	>10 cm	Total	P= 0,0001
G1 Effectif	14	06	04	00	24 100%	
G2 Effectif	06	27	09	00	42 100%	
G3 Effectif	00	05	07	12	24 100%	
G4 Effectif	00	04	05	02	11 100%	
TotalEffectif	20	42	25	14	101 100%	

5-Corrélation stade p TNM/grade nucléolaire : (Tableau 27)

Dans notre étude, sur les 101 carcinomes (81 CRCC, 01CRs et 19 CP) on note:

-55 sur les 66 carcinomes rénaux de grade inférieur ou égal à G2 étaient de stade pT1, soit 83,33 %.

- 27 sur l'ensemble des 35 carcinomes de grade supérieur ou égal à G3 étaient de stade supérieur ou égal à pT2, soit 77,14% avec 01fois N1 et 03 fois M1.

- Les carcinomes de stade pT1 (a et b) étaient de grade inférieur ou égal à G2 dans 55 cas sur 63 soit 87,30%.

- 27 cas sur les 37 carcinomes de stade supérieur ou égal à pT2 étaient de grade supérieur ou égal à G3, soit 72,97%.

- Les métastases N1 et M1 étaient représentées à partir du grade G3.

Donc le stade est bien corrélé au grade nucléolaire, $p=0,0001$.

Tableau 27 : Corrélation stade p TNM/grade nucléolaire

Stade	Grade				Total	P=0,0001
	G1	G2	G3	G4		
pT1a	14	07	0	0	21	
pT1b	06	28	04	03	41	
pT1bN1	00	00	00	01	01	
pT2a	02	04	06	01	13	
pT2aM1	0	0	00	01	01	
pT2b	02	02	05	02	11	
pT2bM1	0	0	1	0	1	
pT3a	00	01	04	02	07	
pT3aM1	00	00	01	01	02	
pT3b	00	00	02	00	02	
pT3bN1	00	00	01	00	01	
Total	Effectif 24 24,76%	42 40,95%	24 22,85%	11 11,42%	101 100,0%	

6- Corrélacion type de carcinome/ stade pTNM : (Tableau 28)

Sur les 119 carcinomes à stader on note :

-54 sur 72 carcinomes de stade pT1, étaient des CRCC, soit 75%.

-Sur les 33 carcinomes de stade pT2, 31, soit 93,93% étaient des CRCC, CP et C chr.

-Les CRCC, CP et Cchr ont représenté 13 cas sur 14 carcinomes de stade pT3.

-Les 03 métastases ganglionnaires ont été relevées dans 02 cas de CTC et un carcinome papillaire (CP).

-03 métastases viscérales sur 05 étaient des CRCC.

Le stade p TNM est bien corrélé au type de carcinome, $p=0,0001$.

Tableau 28: Corrélacion type de carcinome / stade Ptnm

Carcinome	CRCC	CP	Cchr	CRS	CTC	CTFE3	CTMF	Total	P=0,0001
Stade									
pT1a	18	03	02	00	00	00	01	24	
pT1b	35	06	05	00	00	01	00	47	
pT1bN1	01	00	00	00	00	00	00	01	
pT2a	09	04	06	00	00	00	00	19	
pT2aM1	00	00	00	01	00	00	00	01	
pT2b	07	04	00	00	00	00	00	11	
pT2bM1	01	0	00	00	00	00	00	01	
pT2bN1M1	00	00	00	00	01	00	00	01	
pT3a	06	01	01	00	00	00	00	08	
pT3aM1	02	00	00	00	00	00	00	02	
pT3aN1	00	00	00	00	01	00	00	01	
pT3b	02	00	00	00	00	00	00	02	
pT3bN1	00	00	01	00	00	00	00	01	
Total	81	19	14	01	02	01	01	119	

C-Etude des délétions du gène VHL :

Les anomalies liées à la mutation ou l'hyper méthylation du gène VHL et la protéine développée dans la voie de signalisation sont des facteurs pronostiques importants.

Dans l'étude des délétions de ce gène nous avons eu des résultats fiables dans 25 cas.

1-Répartition des différentes délétions: (Tableau 29)

Chez les 25 patients porteurs d'un carcinome rénal à cellules claires, la délétion des deux exons : 2 et 3 est la plus fréquente, retrouvée dans 9 cas soit 36%, suivi par la délétion de l'exon3 seul dans 7 cas soit 28%, vient ensuite la délétion des deux exons 1 et 3 dans 4 cas, soit 16% et la délétion de l'exon 2 dans 3 cas, soit 12%.

La délétion de l'exon1 seul vient en dernier dans 2 cas soit 8%.

La délétion de l'exon3, seul ou associé est retrouvée dans 80% des cas.

Nous n'avons retrouvé aucun cas de délétions 1-2.

Tableau 29 : Répartition des différentes délétions.

Exon VHL délété	Fréquence	Pourcentage
exon2-,3-	09	36%
exons 1-, 3-	04	16%
exon 1-	02	08%
exon 2-	03	12%
exon 3-	07	28%
Total	25	100%

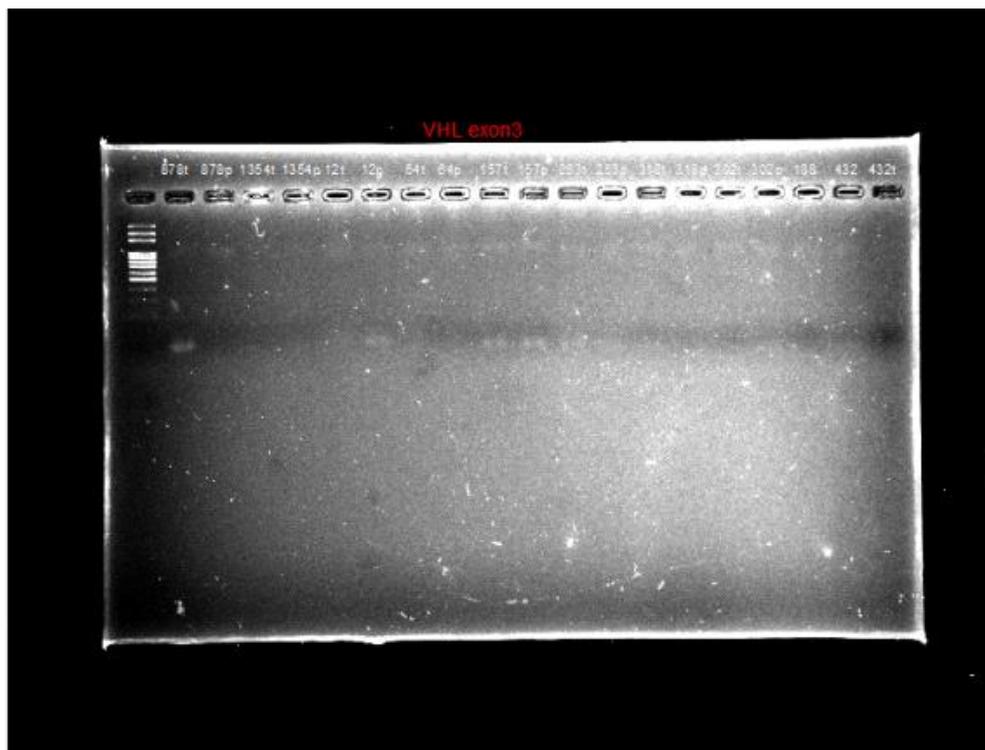


Fig 76 : Electrophorèse à PCR : Exon3



Fig 77: Electrophorèse à PCR: Exon 1 à gauche, Exon 3 à droite.

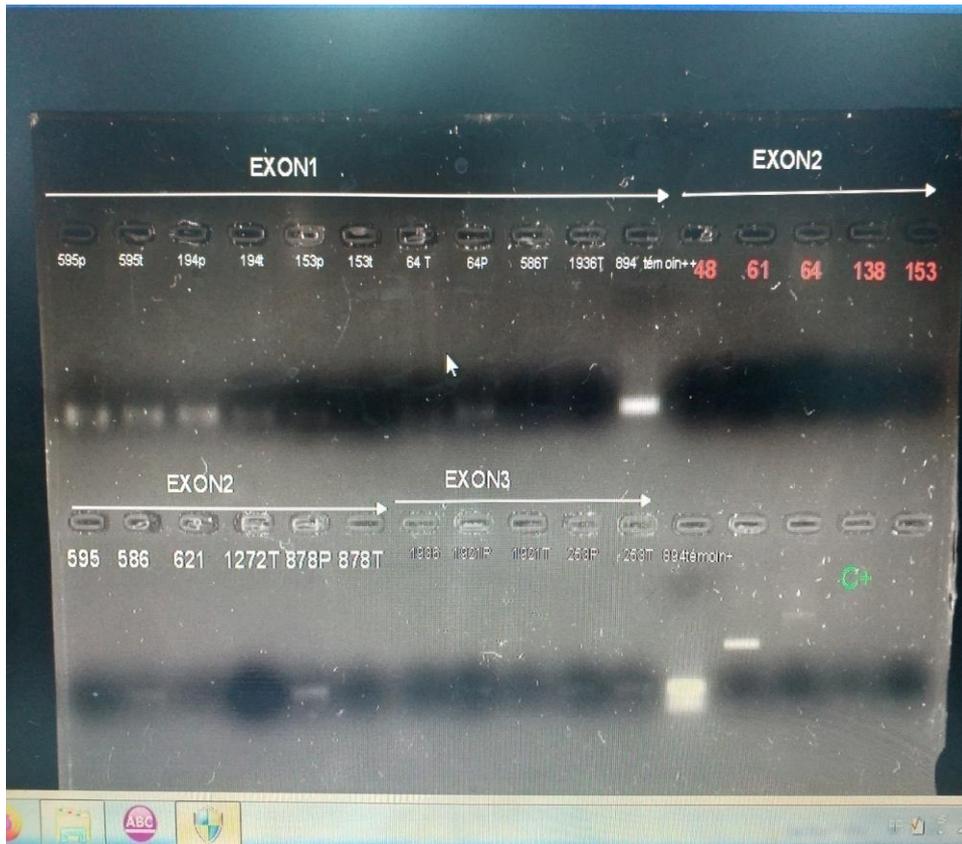


Fig 78: Electrophorèse à PCR, exon1, 2 et 3

CrbtBio 2023-04-25 16hr 10min

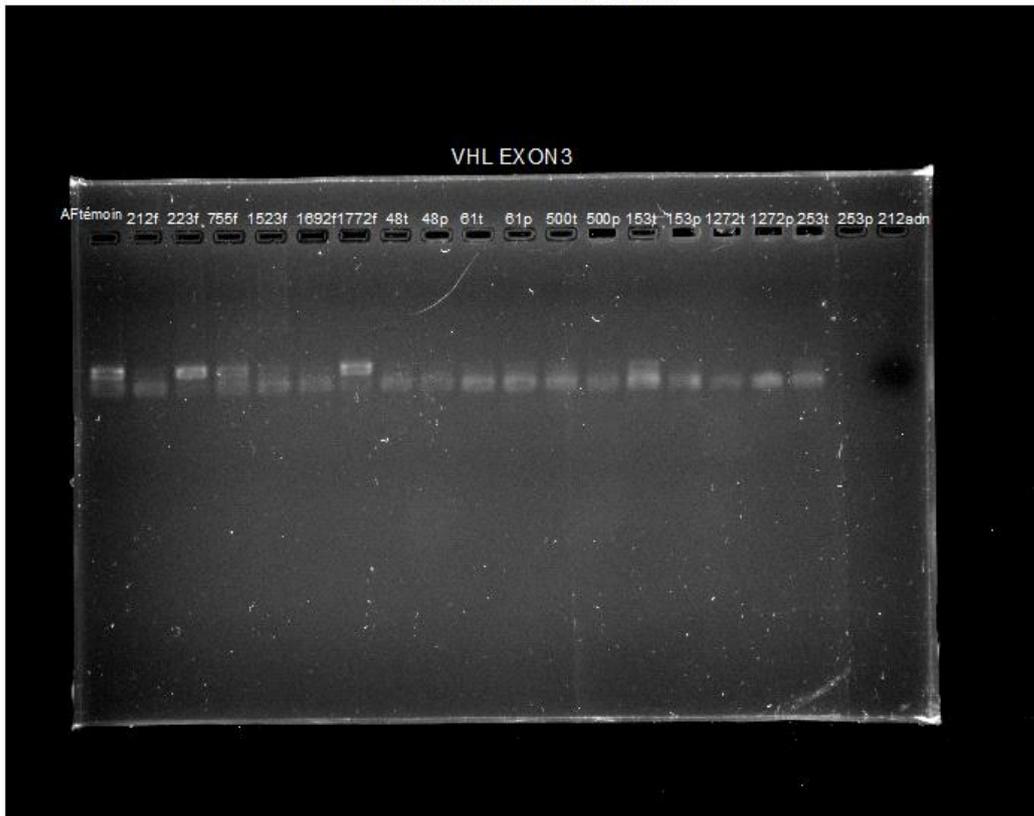


Fig 79 : Electrophorèse à PCR : exon3.

2-Répartition des délétions VHL selon l'âge : (Tableau 30)

Les délétions sont rencontrées dans 13 cas, soit 52% chez les patients âgés de moins de 50 ans contre 12 cas, soit 48% chez ceux de plus de 50 ans.

Les délétions des deux exons (2, 3 et 1, 3) sont notées chez 09 patients dont l'âge est ≤ 50 ans, soit 69,23% vs 04 cas chez les patients de plus de 50 ans, soit 33,33%.

La délétion de l'exon 3 seule, est rencontrée chez les sujets de plus de 50 ans dans 05 cas contre 02 cas âgés de moins de 50 ans.

La délétion double des exons 1 et 2 chez le même patient n'a pas été retrouvée dans notre série.

Tableau 30: Répartition des délétions VHL selon l'âge.

Exon délété		Age		Total			
		≤ 50 ans	> 50 ans				
	exon2-,3-	07	28%	02	8%	09	36%
	exons 1-,3-	02	8%	02	8%	04	16%
	exon 1-	00	0%	02	8%	02	08%
	exon 2-	02	8%	01	4%	03	12%
	exon 3-	02	8%	05	20%	07	28%
Total		13	52%	12	48%	25	100%

3- Répartition des délétions selon le genre : (Tableau 31)

Les délétions des exons du gène VHL sont observées chez 17 Hommes, et 08 Femmes.

L'homme a présenté 68% des différents types de délétions vs 32% chez la femme qui n'a pas présenté la délétion de l'exon 1 seul.

Tableau 31 : Répartition des délétions selon le genre.

Exon VHL Déléte	Genre		Femme		Homme		Total	
Exon 2-, 3-	03	12%	06	24%	09	36%		
Exon 1-,3-	01	04%	03	12%	04	16%		
Exon 1-	00	00%	02	08%	02	08%		
Exon 2-	01	04%	02	08%	03	12%		
Exon 3-	03	12%	04	16%	07	28%		
Total	08	32%	17	68%	25	100%		

4-Délétions VHL et grade nucléolaire : (Tableau 32)

Les doubles délétions des exons du gène VHL sont notées dans tous les grades.

Le G3 présente toutes les délétions.

Il n'y a pas de corrélation délétion/grade nucléolaire $p=0,587$.

Tableau 32: Répartition des délétions selon le grade.

VHL Grade	exon1	exon1, 3	exon2	exon2, 3	exon3	Total	
G1	0	01	0	03	01	05	20%
G2	0	02	01	02	04	09	36%
G3	02	01	01	02	01	07	28%
G4	0	0	01	02	01	04	16%
Total	02	04	03	09	07	25	100%

P= 0,587

5-Les délétions VHL selon le stade : (Tableau 33)

Le stade pT1 a présenté les délétions : Exons 1-, 3- ; 2- ; et 2-,3-.

Le stade p T2 a comporté toutes les délétions,

Le stade pT3 a présenté seulement la délétion de l'exon 3.

Il n'y a aucune corrélation entre le stade et les différentes délétions du VHL, $p= 0,565$.

Tableau 33: Les délétions selon le stade.

Exon VHL Stade	Exon 1-	Exon1-,3-	Exon2-	Exon2-,3-	Exon 3-	Total	
pT1a	00	01	00	03	00	04	
pT1b	00	00	01	04	04	09	
pT2a	01	02	01	01	02	07	
pT2b	01	01	01	00	01	04	
pT3a	00	00	00	01	00	01	
Total	02	04	03	09	07	25	

P= 0,565

6- Le profile évolutif des patients ayant fait l'objet de l'analyse VHL : (Tableau 34)

Le suivi de nos patients inclus dans l'étude des délétions du gène VHL retrouve :

Une bonne évolution de la majorité d'entre eux.

Absence de notion de tumeur de la rétine, personnelle ou familiale ni de kyste du pancréas.

-Un cas porteur de délétion de l'exon 3 est en bonne évolution, mais rapporte la présence pathologie kystique du rein chez l'ensemble de la fraterie essentiellement les sœurs et la notion d'un rein unique congénital chez le père.

Un cas, de stade pT3 ayant présenté la double délétion 2-,3- a développé une métastase pulmonaire en cours du traitement anti-angiogénique.

Tableau 34 : Profil évolutif des patients au VHL étudiés. N : nombre, Phéo : phéochromocytome.

Critères Délétion	N	Genre	Age/ans	Phéo	Angioblastome	Kyste rénal	Autres
Exon 1-	01	H	> 50	0	0	-	-
Exon 1-, 3-	03	1F 2H	1 ≤50 2 >50	0	0	1bilatéral 0	Angiome Hépatique
Exon 2-	01	H	≤50	0	0	-	-
Exon 2-,3-	01	H	> 50	0	0	-	Métastase pulmonaire
Exon 3-	03	H	2 ≤50 1 >50	0	0	02 familiaux	Angiome hépatiques

I-Limite de la recherche

L'ensemble de notre étude ayant porté sur 324 cas de tumeurs rénales parenchymateuses (Bénignes et Malignes), comporte 173 tumeurs sur une étude rétrospective d'une période de 04 ans, allant de 2015 à 2018 et 151 cas sur une étude prospective étalée sur 04 ans de 2019 au 2022.

Nous avons collecté le maximum d'informations à partir des fiches anatomopathologiques classées dans les archives du laboratoire d'anatomie et de cytologie pathologiques.

Durant cette période nous avons constaté un important manque d'informations sur la majorité des fiches de renseignements, parfois les précisions du côté droit ou gauche du rein opéré manquaient et peut être difficile à orienter quant la taille tumorale déforme le rein.

Dans la série prospective les informations manquantes sont été complétées dans la majorité des cas.

Notre étude est la première du genre à l'EST Algérien ou même à l'échelle nationale, surtout concernant l'étude de la délétion du gène VHL par PCR qualitative.

Concernant les biopsies des tumeurs rénales, très souvent ne sont pas bien renseignées, car elles sont pratiquées en dehors de notre établissement.

A la fin de notre étude, étalée de 2015 à 2022, nos résultats ont été comparés aux données de la littérature, essentiellement comme définis dans les objectifs à ceux de l'OMS 2016 puis 2022.

Notre étude a porté sur toutes les tumeurs rénales, mais nous avons beaucoup focalisé sur les trois carcinomes les plus fréquents et plus spécialement sur le carcinome rénal à cellules rénales.

L'OMS, en collaboration avec l'ISUP (International Society of Urological Pathology), l'UICC (Union of International cancer control) et AJCC (American Joint Committee on Cancer) a traité les différents paramètres de l'ensemble des tumeurs rénales.

De nombreuses publications ont également étudié les différents types de tumeur rénale, essentiellement le carcinome rénal à cellules claires.

L'étude immunohistochimique (IHC) a été réalisée au laboratoire d'anatomie et de cytologie pathologiques du CHU BENBADIS de Constantine, ainsi que quelques cas au CHU de Sétif.

Nous avons réalisé cette étude IHC pour une meilleure précision dans certains cas où le diagnostic différentiel s'est posé, nous avons été parfois confrontés au manque de certains anticorps.

Nous avons également pu étudier le statut du gène VHL grâce à la collaboration des responsables, docteurs et ingénieurs en cytogénétique et en biologie moléculaire au niveau du centre de recherche en biotechnologie (CRBT) de Constantine.

Cette étude a été réalisée par PCR qualitative sur blocs fixés au formol et inclus en paraffine (FFPE), à la recherche des délétions du gène VHL dans une série de carcinomes rénaux à cellules claires (CRCC) de notre étude prospective et quelques cas triés de l'étude rétrospective. Néanmoins nous avons rencontré beaucoup de difficulté concernant l'acquisition de certains produits consommables et surtout l'extraction de l'ADN, car ce dernier est souvent difficile à détecter à cause de son altération par la fixation au formol.

II-Résultats épidémiologiques et cliniques

A-Incidence :

1-Dans le monde:

L'incidence du cancer rénal est plus élevée en Amérique du Nord, en Europe de l'Ouest, dans les pays scandinaves et en Australie; par contre, elle est faible en Asie et en Afrique même si certains auteurs rapportent une incidence élevée des carcinomes à cellules claires chez les noirs américains d'origine africaine [1].

Notre étude montre une incidence une augmentation de l'incidence de ces cancers , mais qui reste assez faible par rapport aux pays occidentaux ; elle est en moyenne de 1,5 [87].

2-Incidence et risque cumulatif en Afrique : (Tableau 35)

En Afrique l'ASR (Age-standardised rate) : le taux standardisé par âge, le plus élevé se trouve en Mauritanie, suivi par l'Egypte, la Libye et la Tunisie. L'Algérie a un taux moyen de 1,5 [87].

Tableau 35 [87] : Incidence et risque cumulatif du cancer du rein en Afrique. ASR : âge-standardised rate exprimé par 100000 habitants.

Population	Qualité	Nombre	Taux brut	ASR	Risque cumulatif
Algérie	C6	454	1,2	1,5	0,16
Egypte	C3	1740	2,1	2,4	0,26
Erythrée	C6	77	1,4	1,9	0,18
Ethiopie	E6	1412	1,6	2,1	0,20
Libye	C6	133	2,1	2,7	0,30
Mali	E6	307	1,9	1,5	0,15
Maroc	E6	451	1,4	1,5	0,15
Mauritanie	D2	53	4,0	4,2	0,37
Somalie	C6	131	1,3	1,8	0,17
Soudan	F6	462	1,2	1,5	0,15
Tunisie	C6	237	2,2	2,2	0,25

3-Incidence des cancers rénaux parmi les cancers urologiques : (Tableau 36)

Avec les mêmes facteurs de risques décelés dans différents pays du monde, les tumeurs rénales ont représenté dans notre étude 13,53% de l'ensemble des cancers urologiques, avec 12,35% de carcinomes.

L'incidence est un peu plus élevée par rapport à celle des pays de notre continent. Cette différence s'explique par le fait, que les cancers en général sont en augmentation ; par ailleurs notre établissement est à vocation uro-néphrologique ce qui explique le nombre élevé des patients recrutés.

Les études de R. Salah rapportent 8,7% [6].

Tableau 36 : Comparaison des fréquences des carcinomes rénaux avec les données de la littérature.

PAYS ou Continent	Série et Références	Fréquence (pourcentage %)
Algerie	SALAH.R [6]	8,7
BENIN	A.Ouatara [296]	8,90
SENEGAL/DAKAR	Abdoulaye Ndiat [137]	8, 11
TOGO	T.Darrée et coll [297]	8,11
Cameroun	JP.Ndamba [298]	8,55
Algérie	Notre étude	12,35

B-Le sexe ratio : (Tableau 37)

Le sexe ratio H/F = 1,64, résultat très proche de ceux de N.Harir à Sidi Belabbes qui est de 1,3 et de Benrazkallah à Adrar de 1,7.

Ceci peut être expliqué par les facteurs de risque surtout l'usage du tabac qui est plus noté chez l'homme que chez la femme.

L'OMS rapporte les chiffres de 1,24 à 1,58.

L'étude de S. khafaja au Liban retrouve, un sex-ratio H/F = 2, où l'homme est deux fois plus atteint que la femme, presque comme dans l'étude de A. Zachary en Europe.

Au Bénin, l'étude de A. Ouattara montre une large prédominance masculine avec un sex-ratio H/F=3.

Nos résultats sont concordants avec l'ensemble des résultats rapportés dans la littérature.

Tableau 37 : comparaison du sex-ratio avec les données de la littérature.

PAYS	ETUDE	Référence	SEX RATIO H/F
Algérie	Bechairia Annaba	[299]	1,5
	FZ.Bensouilah	[300]	1,41
	Benrezkallah Adrar	[301]	1,7
	N.Harir Ouest	[302]	1,3
OMS	1990	[2]	1,24
	2017	[1]	1,58
AFRIQUE Bénin DAKAR	A. Ouattara	[303]	<u>3,1</u>
	N.Abdoulaye	[137]	1,2
Liban	S.KHAFAJA	[304]	<u>2</u>
Europe	Zachary A	[304]	<u>1,86</u>
Algérie	Notre étude		1,64

C-Manifestations cliniques et circonstances de découverte : (Tableau 38)

Les manifestations cliniques quand elles apparaissent sont toujours dominées par les signes urologiques représentés par la triade : douleur, hématurie et la palpation de la masse lombaire.

Aux états unis (USA), la durée de survie est la plus basse chez les patients d'origine Africaine malgré le jeune âge et le stade localisé de la maladie [107].

Ceci a été expliqué par le fait que les facteurs de risque connus des carcinomes rénaux, comme l'HTA affecte cette population à un âge plus jeune que le reste de la population ; associé au bas niveau socio-économique, la comorbidité et surtout les difficultés d'accès aux soins médicaux (assurance maladie), surtout pour cette catégorie de la population [108].

La particularité des tumeurs rénales réside dans la découverte fortuite lors d'un examen radiologique pratiqué pour une autre raison, un suivi ou un contrôle d'une pathologie abdominale.

Cet examen correspond souvent à une échographie abdominale, parfois il s'agit d'une tomodensitométrie (TDM).

Donc, la découverte fortuite de la masse rénale avant l'apparition des signes cliniques a permis la détection des tumeurs de plus en plus petites, souvent limitées au rein, justifiant une éventuelle chirurgie conservatrice ou néphrectomie partielle.

L'OMS 2022 rapporte que 60 à 80% des cancers rénaux sont de découverte fortuite.

L'AFU, par Holger et Richard rapporte 40% de découverte fortuite ainsi qu'au Népal par Sidharth, ceci a été justifié par l'utilisation massive et l'accès facile à l'imagerie ce qui a favorisé chez eux un important taux de détection des tumeurs rénales de stade précoce ou limité au rein et donc de meilleur pronostic.

Dans notre étude, la découverte fortuite d'une masse rénale était en 3^{ème} position dans la série rétrospective soit 23,27%, elle se retrouve en première position dans l'étude prospective à 47,04%.

Ce résultat est plus important par rapport aux pays voisins dans notre continent, mais se rapproche des autres données internationales, ce qui pourrait être expliqué par l'élargissement des indications de l'imagerie dans le suivi et le contrôle de nombreuses pathologies médicales et chirurgicales et plus probablement à la facilité d'accès à ces moyens. Le pourcentage de découverte de la maladie par les signes cliniques est plus faible par rapport à celui rapporté par les études effectuées dans les pays voisins africains.

L'hématurie dominant les circonstances de découverte dans l'étude rétrospective dans 32,75% se retrouve en troisième position dans l'étude prospective dans 13,86% des cas.

La douleur retrouvée dans 25,86% dans l'étude rétrospective est passée à 20,43% dans la prospective.

A noter que l'apparition des signes cliniques, urologiques est souvent associée à un stade avancé de la maladie, ce qui renforce l'intérêt de l'accèsibilité à l'imagerie.

Tableau 38 : comparaison des circonstances de découverte.

Pays ou étude	Etude	Pourcentage		
		Fortuite	Douleur	Hématurie
Algérie	Bechairia [299]	06%	48%	34%
Association Européenne d'Urologie	BörjelJungberg [35]	60%	Rare	Rare
OMS	[1]	60-80%		
AFU	Holger Moch [140]	40%		
	Richard [105]	50%		
Nepal	Sidharth [306]	40%		
SENEGAL	Fall B [307]	02,70%	65%	37%
LAGOS	Tijani KH [308]	01,60%	36%	40%
Algérie	Notre étude	47,04%	20,43%	13,86%

D-Selon le côté atteint : (Tableau 39)

Les tumeurs rénales prédominent légèrement à gauche, dans toutes les données OMS 2016 [2] et sont un peu plus souvent de siège polaire.

Nos résultats à 55,40% sont concordants avec ceux des autres études et de la littérature en général qui sont de 50 à 54% (Sidharth a inclus dans son étude les cas de siège non précisé).

Tableau 39 : comparaison selon le côté atteint.

Pays	Etude	REIN Droit	REIN Gauche
Népal	LBR Sidharth (306)	45,10%	50,70%
Algérie (Constantine)	Bensouilah [300]	46%	54%
Algérie	Notre étude	44,29%	55,40%

III-Analyse des critères pronostiques et prédictifs :

La particularité dans les tumeurs rénales est qu'elles ne sont pas classées selon leur pronostic : tumeurs bénignes ou malignes (même dans la dernière classification de l'OMS 2022), mais selon leurs aspects cytologiques, architecturaux et leur origine [1-2].

On y associe, dans cette dernière édition de l'OMS une catégorie à définition moléculaire. Les éléments pronostiques sont fournis par les informations anatomiques, cliniques, radiologiques histopathologiques et moléculaires [96].

Les facteurs pronostiques sont : le jeune âge, le type histologique, le grade nucléolaire, le stade pathologique, l'association d'une composante sarcomatoïde et/ou rhabdoïde [140], ainsi que la présence de la nécrose tumorale et la thrombose de la veine rénale et ou de ses collatérales [1].

1-le type de prélèvement :

La chirurgie ablative (non conservatrice) pour tumeur rénale, est le seul traitement curatif du carcinome rénal localisé [96], elle représente plus de 80% des néphrectomies malignes, aussi bien dans l'étude rétrospective que dans l'étude prospective.

La chirurgie conservatrice ou néphrectomie partielle (NP) est indiquée dans les tumeurs de petite taille, souvent de découverte fortuite. La fréquence était de 09 et de 07 cas, respectivement dans l'étude rétro et prospective.

La chirurgie conservatrice est freinée par plusieurs facteurs y compris le consentement du patient, qui opte toujours pour une néphrectomie totale par crainte de récurrence tumorale.

La néphrectomie partielle (NP) est le meilleur traitement efficace pour la préservation de la fonction rénale et est associée à peu de complications chirurgicales ou post opératoires.

Ce qui est beaucoup plus liées au fait que ces tumeurs sont bénignes ou de petite taille ou bien encore sont des carcinomes de bas grade.

Les études de l'European association of Urology (EAU) rapporte une survie spécifique cancer plus importante chez les patients ayant bénéficié d'une néphrectomie partielle (NP) que chez ceux ayant subi une néphrectomie totale (NT) [96].

2-L'âge: (Tableau 40)

Le jeune âge du patient est un facteur pronostique important.

Pour l'ensemble des tumeurs : dans l'étude rétrospective, l'âge moyen était de $56,87 \pm 13,917$ avec une médiane de 59 ans et des extrêmes de 22 et de 88 ans et un pic de 39, 88% entre 56 et 70 ans.

Par contre dans l'étude prospective il était de $58,38 \pm 13,53$, la médiane est de 59 ans et les extrêmes d'âge étaient de 27 et de 90 ans. La moyenne d'âge des deux études est de 58,62%.

Pour les tumeurs malignes ou carcinome, la moyenne d'âge était de $55,04 \pm 17,346$.

Dans l'étude rétrospective 15,02% des patients étaient âgés de moins de 40ans.

Dans l'étude prospective, 12,08% des tumeurs sont vues chez les patients âgés de moins de 40 ans.

La moyenne d'âge est plus avancée dans l'étude prospective même si la médiane est la même.

Cette tendance à l'âge plus jeune au diagnostic est également liée à l'accès facile à l'imagerie, prouvé par le nombre de radiographies effectué durant cette période et la détection des stades précoces.

En plus il y a eu un développement et une généralisation des techniques d'imagerie, comme l'échographie avec produit de contraste, l'uro-scanner et l'angio IRM.

Dans notre étude la moyenne d'âge de 58,62 est presque identique à celle de Zachary, mais elle est plus élevée que celle de l'OMS 2022 qui est de 50 ans, mais elle est plus identique à l'étude Européenne de Zachary.

Tableau 40: Comparaison de la moyenne d'âge.

OMS 2022 [1]	Ch. Bensouilah [300]	Bechairia [299]	Zachary A [305]	Notre étude
50 ans	56,27 ans	51 ans	60,7 ans	58,62 ans

3-La Taille Tumorale : (Tableau 41)

La taille tumorale qui détermine le T de la classification pathologique pTNM est calculée selon le plus grand axe de la tumeur et pour toutes les tumeurs, mais elle garde toute son importance dans l'évaluation du pronostic des carcinomes à cellules rénales.

Déterminée à l'étape macroscopique, la taille tumorale est corrélée à l'extension tumorale, au grade nucléolaire et au pronostic plus péjoratif surtout pour le carcinome rénal à cellules claires.

Donc les tumeurs limitées au rein sont stadées selon la taille de la tumeur primitive de pT1a à pT2b.

L'extension extra rénale régionale (pT3a) est définie par l'infiltration de la graisse périphérique ou du sinus rénal, infiltration de la veine rénale et/ou une de ses collatérales ou bien l'invasion du système pyélocaliciel.

L'extension dans la veine cave sous diaphragmatique correspond au stade pT3b, alors que le stade pT3c correspond à l'invasion dans la veine cave au-dessus du diaphragme ou l'infiltration de sa paroi.

L'extension directe dans la surrénale ou au-delà du fascia de Gerota est un pT4.

Il est actuellement admis que l'infiltration du sinus, essentiellement de ses vaisseaux est la principale voie d'extension extra rénale des carcinomes rénaux.

Pour le Carcinome rénal à cellules claires (CRCC) l'infiltration du sinus rénal est corrélée à la taille tumorale, ce qui signifie qu'un échantillonnage insuffisant du sinus rénal risque de sous stader la tumeur [265].

Il est également admis qu'une tumeur de plus de 7 cm montre presque toujours une infiltration du sinus rénal [46,308].

-Dans notre étude rétrospective:

La taille moyenne des tumeurs rénales était de 07,34cm ± 03,166, avec une médiane de 07cm et des extrêmes de 0,3 et de 20 cm, La taille tumorale de plus de 10 cm est représentée dans 14,63% de l'ensemble des tumeurs alors que les plus fréquentes sont celles comprises entre 4 et 7 cm dans 44,51% ;

La taille tumorale ≤ 4cm a représenté 13,41% de l'ensemble des tumeurs rénales.

-Dans l'étude prospective:

La taille moyenne était de 06,97cm± 3,672 avec une médiane était de 06 cm

Les tailles tumorales de plus de 10 cm ont représenté 15,67% de l'ensemble des tumeurs rénales et 17,64% des tumeurs malignes.

Les tailles tumorales ≤ 4 cm ont été observées dans 22,38% des carcinomes, le CRCC possède les plus grandes tailles tumorales, suivi par le Cchr.

La diminution de la taille tumorale moyenne et de la médiane, ainsi que l'augmentation du taux des tumeurs dont la taille est ≤ 4 cm confirme l'apport de l'imagerie, pratiquée lors du bilan médical de diagnostic ou du contrôle des différentes pathologies dans la prise en charge précoce des tumeurs rénales et par conséquent une éventuelle indication de la chirurgie conservatrice. .

A noter que les tailles tumorales mesurées à l'étude macroscopique sont d'au moins 2 à 4 mm inférieures à celles décrites à l'imagerie. Cependant la taille de la tumeur diminue après fixation, d'où l'intérêt de la prise des mensurations à l'état frais (avant fixation) [310].

Dans l'étude rétrospective, le CRCC est plus fréquent dans l'intervalle de taille entre 4 et 7 cm, le CP entre 7 et 10 cm et le Cchr est plus représenté dans les tailles de plus de 10 cm.

Notre étude montre que la probabilité de la malignité de la tumeur rénale augmente avec l'augmentation de sa taille, ce qui concorde avec les données de l'OMS et de la littérature.

Les résultats de Bonsib et Brett Delahunt [311], montre également que l'avancement dans le stade avec infiltration du sinus rénal ou de la graisse péri rénale est proportionnel à l'augmentation de la taille tumorale.

Le plus important est que la grande majorité des petites tumeurs sont bénignes et 90% de celles qui sont malignes sont de bas grade.

Ces résultats procurent au diagnostic anatomopathologique une place cruciale dans le traitement conservateur chez les patients non candidats à la chirurgie et fournissent également des arguments solides pour minimiser le recours aux techniques ou au traitement invasif.

De plus, au cours du suivi quand il y a une augmentation de la taille de ces tumeurs, cela constitue un argument en faveur de la malignité, à l'inverse des tumeurs bénignes [5].

Tableau 41 [311]: Fréquence des cas montrant l'extension extra rénale par infiltration du sinus et/ou de la graisse périrénale selon la taille tumorale.

Taille tumorale	Bonsib 2004	Bonsib 2005	Delahunt 2019	Notre étude
≤1 cm	0%	0%	0%	0%
> 1-2 cm	20,0%	10,0%	3,3%	0%
>2-3 cm	18,1%	11,1%	13,4%	0%
>3-4 cm	22,2%	25,0%	29,2%	0%
>4-5 cm	47,1%	61,2%	44,8%	0%
>5-6 cm	100%	71,4%	58,6%	0%
>6-7 cm	71,4%	75,0%	84,7%	21,42%
>7 cm	100%	97,0%	98,3%	78,57%
Nombre des cases	73	120	911	14

4- Comparaison des types histopathologiques les plus fréquents : (Tableau 42)

Les carcinomes représentent 85,54% et 90,06% de l'ensemble des tumeurs rénales, respectivement dans les études rétro et prospective.

Le carcinome rénal à cellules claires (CRCC) domine toutes les tumeurs rénales et par conséquent tous les carcinomes comme dans l'étude prospective où il représente 66,91%, des carcinomes, ainsi que dans toutes les autres études.

Selon les données de l'OMS le CRCC représente 65 à 70% des carcinomes [1].

Cependant dans notre étude rétrospective, avec 60,81% des carcinomes, le CRCC est bien à la limite inférieure par rapport autres études : Richard : 90%, R.Salah : 83%, Siddharth : 86% et l'OMS : 70-90% [2].

Ce qui est peut être lié au manque des moyens immunohistochimiques pour une meilleure précision diagnostique.

Pour les autres carcinomes, le carcinome papillaire CP se place en 2^{ème} position, l'OMS mentionne le carcinome papillaire (CP) dans 10 à 15% suivi par le carcinome chromophile (Cchr) dans 04 à 05%.

Ces derniers sont inversés dans notre étude rétrospective et celle de Bensouilah où le Cchr à 16,89% se place avant le carcinome papillaire CP qui était de 14,86%.

Par contre dans notre étude prospective le CP à 16,91% est plus fréquent que le Cchr, mais le taux de ce dernier à 11,76% reste plus important comparé aux données de l'OMS.

Cependant le taux de ces deux carcinomes pourrait compenser celui du carcinome à cellules claires.

On peut également évoquer l'hypothèse de certains carcinomes d'aspect biphasique, chromophile et éosinophiles diagnostiqués en faveur du carcinome chromophile (Cchr) sur la base des données immunohistochimiques (IHC), mais le Cchr en général est assez fréquent dans notre recrutement, ce qui est comme même avantageux, car au stade et grade identiques le Cchr est de meilleur pronostic que le carcinome rénal à cellules claires CRCC et le carcinome papillaire CP.

Certains carcinomes, d'architecture papillaire prédominante ont été classés beaucoup plus dans les autres catégories sur les mêmes bases immunohistochimiques, mais l'essentiel dans ces cas est de ne pas sous grader un carcinome de haut grade.

Tableau 42: Comparaison des fréquences des types histologiques les plus fréquents.

Type histologique	ETUDE	Pourcentage/ Carcinomes
Carcinome rénal à cellules claires (CRCC)	Bechairia [299]	70%
	Richard [105]	90%
	OMS [1]	70-90%
	R.Salah [6]	83%
	Siddharth [306]	86%
	S.Khafaja [304]	75%
	Bensouilah [300]	62,1%
	Notre étude	66,91%
Carcinome papillaire (CP)	S.Khafaja [304]	10%
	R.Salah [6]	13,4%
	OMS [1]	10-15%
	Bensouilah [300]	12%
	Notre étude	16,91%
Carcinome chromophile (Cchr)	S.Khafaja [304]	5%
	OMS [1]	4-5%
	Notre étude	11,76%

5- Comparaison des stades : (Tableau 43)

La taille tumorale est un élément assez déterminant de la stadification pathologique pT, car l'augmentation de la taille tumorale varie du stade pT1 au stade pT2 avec des intervalles de 4 et 10 cm.

Par ailleurs, avec cette croissance de la taille tumorale il existe une augmentation du risque de l'invasion du sinus rénal : la veine rénale et ses collatérales, ainsi que des vaisseaux lymphatiques [147], car rares sont les cas où les tailles de plus de 7cm de grand axe des carcinomes, comme le CRCC ne sont pas associées à une invasion de l'un de ces paramètres [55].

Actuellement, l'envahissement de la graisse hilare a été reclassé en stade pT3a [312].

L'infiltration de la cavité pyélique fait également stader le carcinome en pT3a [55], mais l'infiltration de la capsule sans extension à la graisse péri rénale n'influe pas sur le pronostic [313].

Cependant l'infiltration de la graisse hilare par l'oncocytome est un piège qui ne doit pas faire modifier le diagnostic histologique [318,84].

Selon les recommandations de l'ISUP, l'infiltration de la paroi musculaire de la veine rénale et/ou de ses collatérales, fait classer la tumeur en pT3a.

Donc, en l'absence d'infiltration extra rénale ou veineuse, la taille tumorale reste le seul déterminant du stade pT pour la catégorie pT1 et pT2 [189].

Néanmoins, le rôle du pathologiste dans la détermination de la taille tumorale n'est pas aussi facile, ainsi il doit savoir que dans la mensuration des trois dimensions, le grand axe tumoral peut être celui qui est perpendiculaire au plan de section de la masse [265].

Une autre particularité retrouvée dans la mensuration et par conséquent la stadification est le cas de la tumeur à prédominance kystique, où parfois dans une tumeur kystique multiloculaire, apparait un nodule solide dans la paroi d'un des kystes, laissant des doutes si la tumeur rénale correspond à tout le kyste ou bien la stadification sera basée seulement sur la taille de la masse solide [315].

Concernant le stade pT3, l'infiltration du sinus rénal a été rajoutée comme pT3a par le système de stadification de l'AJCC, reconnaissant que le sinus rénal situé dans la graisse centrale, renfermant des vaisseaux du rein et non séparé par une capsule [316].

De nombreuses études ont montré que l'infiltration de ce sinus est la principale voie de dissémination métastatique, essentiellement pour le CRCC [265]. De ce fait, l'échantillonnage correct et multiple de l'interface Tm/sinus, est indispensable même pour les tumeurs exophytiques n'ayant aucun contact avec le sinus [312].

La détermination de l'invasion vasculaire n'est pas aisée, car certaines études [311] ont prouvé que l'infiltration tumorale des veines du sinus rénale sans l'infiltration de la paroi n'a aucun impact sur la stadification et donc sur le pronostic ; le consensus de l'ISUP par contre, indique que toute invasion lymphovasculaire du sinus rénal peut être considérée comme une infiltration du sinus [314,317].

Les carcinomes rénaux ont la particularité d'envahir la veine sous forme de structures tumorales en « pseudo-doigt » ou « finger-like », aspect inhabituel de thrombus de la veine cave qui peut s'étendre jusqu'au niveau du cœur [318].

La détermination Macroscopique de ce thrombus peut être confondue avec un nodule de perméation « tumeur multi nodulaire », vu le pourtour bien arrondi de la veine [177].

Les dernières recommandations de l'ISUP indiquent que la présence d'une paroi veineuse musculaire doit être reconnue macroscopiquement pour évoquer une éventuelle invasion vasculaire [317].

Nos résultats sont assez concordants avec ceux de Bonsib (USA) [319] pour le stade pT1, avec une nette augmentation dans l'étude prospective et surtout une nette diminution du taux du stade pT3 de 25,71% à 11,76%, confirmant l'intérêt de la prise en charge adéquate des patients surtout dans le bilan de suivi de toutes les pathologies.

Les carcinomes papillaires (CP) ont présenté des effractions capsulaires dans 47,36%, dont 55,55% avec infiltration du tissu adipeux périrénale.

Concernant le CRCC et le Cchr, ces effractions sont retrouvées dans respectivement 20,98% et 21,42% de leurs cas. Cependant, l'extension à la graisse périrénale n'a été retrouvée que dans le CRCC, dans 17,64% des effractions.

Les stades métastatiques sont retrouvés essentiellement dans le stade pT3 ce qui concorde parfaitement avec les résultats des études sus cités.

Tableau 43: Comparaison des différents stades.

ETUDE	pT1	pT2	pT3
Bonsib [312] USA	45%	32%	23%
FZ Bensouilah [300] Algérie	32,2%	24,1%	34,5%
Zachary A [305] Europe	48,2%	11,8%	34,3%
Notre étude	60,50%	27,73%	11,76%

Concernant la graisse péri rénale, l'une des principales difficultés de la prise en charge macroscopique d'une pièce de résection tumorale rénale est la relation entre la tumeur et la graisse périrénale ou hilare [265].

Un des signes macroscopiques qui pourrait faire envisager une infiltration graisseuse périphérique est la présence d'un contour tumoral irrégulier à l'interface tumeur-graisse périrénale [320].

Il est assez fréquent que les tumeurs rénales bombent sous la capsule rénale vers la graisse périrénale « pushing border », mais cette infiltration est très difficile à apprécier aussi bien à l'examen macroscopique qu'à l'examen microscopique.

L'identification à la macroscopie d'un nodule isolé dans la graisse périrénale, fait classer d'emblée la tumeur en stade p T3a.

Certaines études trouvent que l'invasion de la graisse périrénale, n'a pas la même signification dans les différents types de tumeurs, par exemple :

L'oncocytome (Onc) est une tumeur bénigne, mais qui peut s'étendre à la graisse péri rénale, sans modification de son évolution.

La variante éosinophile du carcinome chromophile (Cchr), d'assez bon pronostic a également une tendance à s'étendre à la graisse périrénale.

De plus l'Onc et le Cchr sont entourés par une fine pseudo capsule, ce qui facilite leur croissance au contact de la graisse [55].

Dans notre étude, l'effraction capsulaire a été notée dans les trois carcinomes les plus fréquents à savoir le CRCC, CP et C chr, dans respectivement 20,98%, 47,36% et 21,42%. Cependant l'infiltration de la graisse périrénale n'a été retrouvée que dans les CRCC et le CP dans respectivement 17,64% et 55,55%.

6-Comparaison des grades : (Tableau 44)

Le grade nucléolaire, comme établi par l'ISUP et l'OMS est bien corrélé à la taille tumorale aussi bien dans l'étude rétrospective que dans l'étude prospective.

Le système de grading dans le cancer rénal n'est applicable que pour le carcinome rénal à cellules claires CRCC et le carcinome papillaire CP ;

Le carcinome chromophile (Cchr) montre rarement des nucléoles, mais lorsqu'il est de grande taille tumorale, il montre des monstruosité nucléaires sans nucléole évident et il est très souvent indolent.

Dans notre étude, c'est le grade G2 qui prédomine dans les deux séries comme dans les autres études, suivies par le G1 et le G3 ; le G4 est le moins fréquent.

Par contre dans les résultats de Zachary et Bensouilah, le G2 domine suivi par le G3 puis le grade G4, alors que le G1 est le moins fréquent.

Tableau 44: Comparaison de la répartition des grades.

Grade	Bensouilah [300]	Zachary [305]	Etude Prospective
G1	08,1%	9,18%	26,08%
G2	44,8%	42%	40%
G3	32,2%	34,3%	22,60%
G4	14,9%	14,5%	11,30%

7- La nécrose tumorale : (Tableau 45)

Le consensus de la société internationale de la pathologie urologique (ISUP) conclue à l'intégration de la nécrose tumorale évaluée à la microscopie comme un facteur pronostic indépendant du grading [321].

La nécrose tumorale, selon son étendue ou pourcentage a un impact négatif sur la survie spécifique-cancer, la survie globale, la survie sans récurrence et la survie sans progression (343).

Dans notre étude, le carcinome papillaire (CP) a présenté le plus de nécrose tumorale dans 47,36%, ce qui est presque identique à l'étude de Brett Delahunt [321].

Le CRCC était le siège d'une nécrose tumorale dans 24,69% versus 35,71% dans le carcinome chromophile (Cchr) essentiellement de grande taille.

Dans l'étude de B.Delahunt, on retrouve 30% des CRCC nécrosés versus 18% des Cchr.

La différence est très probablement liée au fait que, dans notre étude le carcinome à cellules claires est le plus souvent diagnostiqué à un stade précoce grâce à l'accès facile à l'imagerie. Le carcinome chromophile, est beaucoup plus fréquent et de grande taille.

Tableau 45: comparaison de la fréquence de la nécrose tumorale dans les carcinomes les plus fréquents.

Carcinome nécrose+	Brett Delahunt [321]	Notre série
CRCC	30%	24,69%
CP	43%	47,36%
C chr	18%	35,71%

8-Les métastases :

Malgré l'augmentation de l'incidence des carcinomes rénaux, la survie est significativement meilleure dans les cas localisés, comparé aux cas avec métastases ganglionnaires ou viscérales soulignant ainsi l'importance de la détection précoce.

Ce ci peut se faire par la détection et l'élimination des facteurs de risque : comme l'usage du tabac, l'obésité et la sédentarité.

Les ganglions lymphatiques ne sont pas prélevés systématiquement par le chirurgien.

Les dernières recommandations de l'ISUP insistent sur la palpation et la dissection des ganglions lymphatiques retrouvés dans la zone hilare.

Une fois le diagnostic établi, la stadification, le grade histopronostic et les risques cliniques constituent un guide à la thérapie avec une prédiction pronostic [90].

IV- Comparaison des résultats immunohistochimiques:

D'une façon globale, toute tumeur rénale de l'adulte peut comporter à des proportions variables des aspects architecturaux de cytoplasme clair et/ou éosinophile, papillaire, en nid ou kystique.

Alors que le diagnostic correct est généralement posé sur les aspects histologiques, des problèmes de diagnostic différentiel se posent aussi bien sur biopsie que sur pièce opératoire, nécessitant des techniques complémentaires comme l'histochimie et l'immunohistochimie.

Dans les cas où le diagnostic différentiel se pose, l'aspect morphologique reste une référence pour le choix d'un panel d'AC appropriés (selon leur disponibilité).

Durant notre étude prospective nous avons rencontré des problèmes avec les tumeurs comportant des cellules claires à des proportions variables, parfois prédominantes dans des cas avec aspect d'un carcinome chromophile (Cchr) et d'autres d'aspect de carcinome papillaire à cellules claires (CPCC) :

A-Les tumeurs avec une composante à cellules claires : (Tableau 46)

1-Carcinome rénal à cellules claires vs carcinome chromophile (CRCC vs Cchr) :

Ce diagnostic différentiel est assez souvent rencontré, le diagnostic définitif était en faveur du CRCC dans 65 à 70% des cas.

Il s'agit de cellules au cytoplasme pas complètement clair, faisant évoquer un Cchr de type conventionnel [141,321].

Le diagnostic était tranché par l'utilisation des anticorps exprimés par l'un, mais non révélés ou exprimé focalement par l'autre et vice versa.

Dans notre étude nous avons pu trancher par : le CD10 et la Vimentine pour le CRCC, le CK7 et le CD117 pour le Cchr.

Les autres études, utilisent des AC plus spécifiques:

CAIX : Membre de la famille métallo enzyme de zinc qui permet l'accélération du taux de conversion entre le dioxyde de carbone CO₂ et le bicarbonate HCO₃.

C'est une protéine transmembranaire régulée par l'hypoxie. Elle intervient dans la prolifération cellulaire, son adhésion, la tumorigénèse et le contrôle du PH. Elle est diffusément positive dans le CRCC et la TPCC.

La Parvalbumin : Protéine calcium-binding, localisé dans les cellules épithéliales du tube distal et exprimé à 100% par le Cchr et l'Onc (non disponible).

Ksp Cadhérine : Marque également les cellules de l'épithélium du tube distal, exprimé dans plus de 90% du Cchr, ce qui permet de bien préciser son diagnostic.

Toujours est-il le diagnostic a été posé sur l'ensemble des critères morphologiques et immunohistochimiques en utilisant les AC exprimés dans plus de 80% des cas.

Tableau 46: Comparaison des AC pour différencier les tumeurs à cellules claires, m : membranaire, c:cytoplasmique, CR : carcinome rénal,

Carcinome AC	CRCC			Cchr		
	OMS [1]	Brian [323]	Notre étude	OMS [1]	Brian [323]	Notre étude
CD10	+	+	+	-	-	-
Vim	+	X	+	X	-	-
CK7	_ou- /+	-	-	+	+c	+
CD117	-	+ m	+	+	+m	+
PAX2	X	+	X	X	+	X
PAX8	+	+	+	+	+	+
CAIX	+HG	+	X	-	-	-

2-Carcinome rénal à cellules claires VS Carcinome ou tumeur papillaire à cellules claires :

Le problème de diagnostic différentiel se pose surtout sur biopsie et la TPCC se voit souvent dans la maladie kystique acquise terminale, donc de profil immunohistochimique différent et le CK7+.

B-Les tumeurs avec une importante composante papillaire : (Tableau 47)

Nous avons rencontré des difficultés à différencier le CP du carcinome des tubes collecteurs (CTC) et parfois du carcinome urothélial (CU) dans les formes de haut grade ainsi, que les carcinomes à translocation TFE3, par manque d'AC spécifiques [1].

1-Carcinome papillaire(CP) VS Carcinome des tubes collecteurs(CTC) :

Ils sont difficiles à différencier sur biopsie, où l'aspect extensif du CTC ne peut être suffisamment apprécié sur un matériel exigü, en plus le profil IHC du CTC n'est pas très bien établi [323].

Dans notre étude les deux cas de CTC ont été diagnostiqués sur la base morphologique, (macro et micro) qui lui est assez caractéristique. Nous avons utilisé dans ce cas l'AC anti HMWCK indiqué par l'OMS [1].

La morphologie est importante : Le caractère extensif, le stroma desmoplastique ainsi que la présence de l'infiltrat inflammatoire sont des aspects en faveur du CTC, alors que le CP présente des histiocytes spumeux et la nécrose ischémique [191,324].

Dans la littérature on a utilisé

Pour le CP : l'AMACR+ et CD10+.

Pour le CTC : AMACR-, CD10-.

L'étude de Brian comporte le PNA (peanutlectinagglutinin) et UEA-1(Ulex europaeus agglutinin 1 lectin) qui sont positifs dans le CTC et négatifs dans le CP [324].

Pour le carcinome à translocation TFE3, l'utilisation des AC anti TFE3 est indispensable pour trancher.

Tableau 47: Comparaison des tumeurs avec une composante papillaire.

Carcinome AC	CP			CTC			TFE3		
	Brian	OMS	Notre étude	Brian	OMS	Notre étude	Brian	OMS	Notre Étude
CK7	X	+	+	+	+	+	-	+	-
AMACR	+	+	X	-	X	X	+/-	-	X
AC TFE3	-	-	-	X	-	-	+	+	+

2- Carcinome papillaire (CP) VS angiomyolipome (AML) :

Le diagnostic différentiel ne devrait pas se poser quand on dispose de renseignements cliniques [324], en plus de l'aspect morphologique. L'AML est souvent suspecté à la radiologie [19,20].

La variante d'aspect épithélioïde prédominant peut présenter un aspect papillaire, en plus de son pronostic qui reste incertain [79], ces AC permettront de trancher :

CP: CK7+, EMA+, RCC+, WT1-.

AML : WT1+, EMA- et surtout CK7-.

3- Carcinome papillaire (CP) VS carcinome tubuleux mucineux et à cellules fusiformes(CTMCF) :

Ces deux carcinomes expriment le CK7, AMACR, RCC, mais dans ce cas de chevauchement de L'expression des AC en IHC, l'évaluation des aspects morphologiques [193,194] est beaucoup plus importante que l'étude immunohistochimie [196].

A noter que le CTMCF était considéré comme une variante du carcinome papillaire [326].

4-CP VS adénome métanéphrique(AM) :

Dans notre étude nous n'avons pas eu de problèmes à les distinguer car, l'AM était d'aspect typique aussi bien à la macroscopie qu'à la microscopie, composé de tubes et de papilles, aux cellules monomorphes, au cytoplasme basophile et à noyau arrondi ; ils s'y associent des psammomes.

Le diagnostic différentiel se pose en cas d'aspect atypique ou bien sur un matériel exigü comme la biopsie, mais des corrélations radio pathologiques existent [147,241].

Le profil IHC montre :

CP : CK7+, EMA+, RCC+, WT1-.

AM : CK7- ou focal, EMA- et WT1+.

C- Carcinomes oncocytaire et/ou éosinophile : (Tableau 48)

Les carcinomes rénaux éosinophiles et oncocytomes sont les aspects les plus difficiles à diagnostiquer [91,176].

Alors que la majorité des carcinomes rénaux d'aspect oncocytaire ou chromophile ont un aspect architectural et cytologique typique ; certains cas montrent un chevauchement morphologique, difficiles à étiqueter [142].

1-Carcinome chromophile vs Oncocytome (Cchr vs Onc) :

Effectivement, ces tumeurs peuvent présenter des aspects intriqués morphologiques, immunohistochimiques [141, 262, 322] et moléculaires (le gène RON) [172], correspondant aux tumeurs biphasiques.

Ce type de tumeur a été initialement décrit dans le syndrome de BHD, mais peuvent apparaître dans l'oncocytose rénale ou dans des cas sporadiques [1].

Néanmoins, le diagnostic différentiel est indispensable car, le Cchr est une tumeur maligne souvent de bas grade [174], mais des extensions métastatiques et des récurrences (série prospective) ont été observées.

L'oncocytome par contre, est une tumeur bénigne [1,117].

Le Ksp Cadhérine est utile car il est fortement exprimé par le Cchr [327].

Par ailleurs, ces deux tumeurs se développent à partir des cellules intercalaires de la partie corticale du tube collecteur distal. Ceci a été prouvé par leur expression identique aux nombreuses protéines dont le CD117 [328, 329, 330].

Des études plus approfondies et attentives montrent que le Cchr exprime le CK7 dans 90% des cas avec renforcement membranaire, mais l'Onc l'exprime seulement dans 10 à 50%, sans renforcement membranaire [262,330].

Le carcinome chromophile (Cchr): CK7+, CD117+, DOG1+, Cyclin D1+ [322,331].

L'oncocytome (Onc): CD117+, CK7-, DOG1-, CyclinD1- [168].

D'autres AC permettent de poser le diagnostic de Cchr avec certitude [277,327] : La Parvalbumin et le Ksp Cadhérine.

2-Angiomyolipome vs carcinome rénal éosinophile (AML vs CRe) :

Dans les formes typiques de l'AML, au trois composantes : tissu adipeux, muscle lisse et vaisseaux sanguins à parois épaisses, le problème de diagnostic différentiel ne se pose pas. Cependant, parfois les cellules musculaires lisse prédominent et prennent un aspect épithélioïde avec un cytoplasme granuleux, faisant évoquer plus un CR éosinophile [251] ou bien même un oncocytome.

Dans ce cas un bon échantillonnage, multiple et varié peut montrer des zones typiques suggérant ce type d'AML [332].

L'IHC aide à la confirmation diagnostic : HMB45+, MelanA+, Actine Musculaire Lisse+ et la perte d'expression des cellules épithélioïdes aux : Pan CK-, et EMA-, la positivité de ces AC permet d'éliminer l'AML.

A noter que l'OMS suggère la présence de plus de 80% de cellules épithélioïdes comme critère diagnostique de l'AML épithélioïde [251].

3-Cchr vs CRCC :

Devant un CRCC ou un Cchr, d'aspects granuleux ou éosinophiles ou de morphologie atypique, on utilise le Pan CK et l'EMA d'abord afin de confirmer le CR et d'éliminer l'AML.

Les études de BRIAN et celles de l'OMS tranchent avec le Ksp Cadhérine, la parvalbumin et l'Ep Cam.

Tableau 48 : Comparaison des tumeurs d'aspect éosinophile (c-kit=CD117).

AC	OMS [1]	Brian [323]	Notre étude
CRCC éosinophile	CD10+, CK7-, c-kit-,	CD10+,c-kit, cadhérineKs-,CK7-, Vim+/-	CD10+, Vim+, CK7-, c-kit-,
Cchr éosinophile	CK7+,parvalb+, Cadhérineks+, c-kit+, CAIX-, Vim-, CD10-	Parvalbumin+, c-kit+, cadhérineks+, CK7+/-, Vim-	CK7+/-, c-kit+,
Onc	CD10+, cathepsins+, c-kit+	Parvalbumin+, cadhérineks+, CK7-, Vim-	c-kit+, CD10+, CK7+/-
C TFEB	TFEB+	TFEB+, CK-/+, MelanA+,	CD10+, CK7-, c-kit-, MelanA+
AML épithélioïde	CK-, HMB45+, Melan A+	CK-, EMA-/+, HMB45+, MelanA+	EMA-, HMB45+, Melan A+

D-Tumeurs à cellules fusiformes ou d'aspect sarcomatoïdes :**1-Carcinome rénal sarcomatoïde vs Sarcome (CRS vs S):**

Devant une tumeur rénale à cellules fusiformes, le premier diagnostic à évoquer est le CR sarcomatoïde car, le sarcome primitif du rein est très rare.

Cependant, parmi ces rares sarcomes le leiomyosarcome vient en premier, les autres sont exceptionnels comme : Histiocytofibrome malin (MFH), tumeur maligne des gaines péri nerveuses (MPNST) et le fibrosarcome [333].

L'IHC est limitée, mais peut être utile.

Pour diagnostiquer un CR sarcomatoïde (CRS), il faudrait au préalable détecter les structures d'origine épithéliale ; ces dernières ne peuvent être détectées que si elles ont été prélevées notamment sur pièce opératoire.

Donc, l'étude immunohistochimique ne peut pas remplacer un bon échantillonnage pour une éventuelle recherche des cellules épithéliales au sein de la tumeur [159].

Alternativement sur une biopsie l'IHC n'est pas d'une grande aide pour évaluer la différenciation épithéliale, étant donné que l'expression des marqueurs épithéliaux peut être focale dans les carcinomes sarcomatoïdes et certains sarcomes peuvent exprimer des CK d'une façon aberrante [198].

Le meilleur AC dans ces cas est le Pan CK, mais comme le leiomyosarcome peut l'exprimer, ainsi que le synoviosarcome, il faut utiliser un panel d'AC :

Pan CK, actine musculaire lisse, Desmine et PS 100.

La démarche à suivre devant une tumeur rénale à cellules fusiformes :

Si la Desmine est positive (+), le diagnostic de LMS sera évoqué, avec ou sans coexpression du CK dans un contexte morphologique de sarcome, tout en rajoutant les autres AC [334].

Si l'actine musculaire lisse est (+) on discute l'AML.

Si PS100 +, on doit éliminer le Mélanome ou l'MPNST donc on rajoute HMB45 et MelanA [158].

2-Carcinome rénal sarcomatoïde (CRS) vs carcinome tubuleux mucineux et à cellules fusiformes (CTMCF):

Comme son nom l'indique, le Carcinome tubuleux mucineux et à cellules fusiformes comporte une composante à cellules fusiformes, mais parfois celle-ci peut être prédominante et le faux diagnostic de CRS peut être posé.

L'impact clinique d'un tel diagnostic est grave car le CTMCF est le carcinome le plus indolent (il n'est pas gradé) de taille souvent petite, nécessitant une néphrectomie partielle, contrairement à l'évolution typiquement agressive du CRS quel que soit sa taille.

CTMCF : CK7++, HMWCK+-.

CRS : CK7-, HMWCK- Vim+.

Nos deux cas de CTMCF, étaient atypiques, l'un à prédominance de cellules fusiformes, l'autre de structures papillaires, et le diagnostic a été confirmé à l'étude immunohistochimique [335].

3-Les lésions à cellules fusiformes de bas grade :

Dans ce cas, on discute :

L'angiomyolipome (AML) à composante musculaire lisse prédominante en utilisant : Actine, desmine, l'HMB45 et le MelanA.

Le léiomyome : Tm bénigne de morphologie typique, se développe à partir de la capsule.

Tumeur fibreuse solitaire (TFS) : CD34+, Bcl2+, et CD99+.

Le schwannum : PS100+.

Dans notre série, l'AML épithélioïde était suffisamment échantillonné, car il était volumineux et a présenté les différentes composantes à des proportions variables.

E-Carcinome indifférencié :

C'est une entité non évoquée par l'OMS, mais décrite dans de nombreuses publications.

Nous avons été confrontés à ce type de tumeur, où plusieurs diagnostics ont été évoqués dont certains ont été éliminés sans pour autant confirmer un des autres types.

1-Carcinome urothélial (CU) vs Carcinome à cellules rénales (CR) :

Le carcinome urothélial conventionnel est d'architecture papillaire et facile à distinguer sur le plan morphologique (macroscopique et microscopique).

Cependant, dans sa forme de haut grade, particulièrement quand il infiltre massivement le parenchyme rénal, le diagnostic différentiel se pose avec le CR de haut grade, et dans ce cas un panel d'AC s'impose :

P63, CK5/6, CK7, CK20, HMWCK.

Dans ce cas le CD 10 n'est pas utilisé car, il est exprimé par les deux carcinomes.

Donc ; CU : CK7+, CK20+, P63+, Vim-.

CR: CK7-, CK20+, P63-, HMWCK+/-, Vim+.

V- Résultats de biologie moléculaire (BM):

Les facteurs génétiques sont le plus souvent incriminés dans le développement des carcinomes rénaux [15].

Le carcinome rénal à cellules claires (CRCC) est la manifestation clinique de la maladie de Von Hippel-Lindau (VHL). Il s'agit rarement d'un syndrome familial génétique à transmission autosomique dominante causé par l'inactivation d'un seul allèle du gène VHL ; cette inactivation peut être une mutation, une délétion ou une hyperméthylation entraînant la perte de la fonction du gène VHL [109].

La maladie de Von Hippel-Lindau est un syndrome rare de tumeur héréditaire caractérisé par la prédisposition au développement d'hémangioblastome dans la rétine et le système nerveux central, de phéochromocytome, de carcinome rénal, des kystes du rein, du pancréas et de l'épididyme, ainsi que les tumeurs du sac endolymphatique [15].

Son incidence augmente avec l'âge et l'homme est le plus souvent touché que la femme [110].

Selon l'OMS, l'inactivation du complexe VHL est la signature moléculaire du Carcinome rénal à cellules claires [1].

La mutation d'un seul allèle est à l'origine de la maladie VHL [336].

La perte du bras court du chromosome 3, les mutations et la méthylation du 2ème allèle VHL codent pour le développement du carcinome rénal à cellules claires [100] (CRCC).

Le gène VHL, étant un gène suppresseur de tumeur est localisé sur le chromosome 3p25, il code pour une protéine pVHL qui joue un rôle important dans la sensibilisation cellulaire à l'oxygène [337]. Cette protéine régule l'activité du HIF α (composé de deux sous-unités HIF α 1 et HIF α 2) dans des conditions de normoxie, en le déstabilisant [291].

Notre étude de recherche des délétions du gène VHL pratiquée sur des blocs FFPE, a permis de détecter des délétions des exons, codant du gène VHL à savoir les exons 1,2 et 3.

25 patients âgés de 29 à 82 ans ont fait l'objet de cette étude, dont 13 ont moins eu de 50 ans. Les délétions doubles des exons 2-3 sont retrouvées dans 36% des cas, suivi par la délétion de l'exon 3 seul, enfin la délétion de l'exon 1 est la plus rare.

Ces délétions sont retrouvées à des fréquences égales chez les patients jeunes et les plus âgés. Donc nous avons trouvé des délétions à 100%.

Les doubles délétions : 2-3 et 1-3 sont 2 fois plus fréquentes chez les jeunes patients.

La délétion unique (un seul exon), concerne souvent l'exon3 est plus souvent retrouvée chez le patient des deux sexes

L'étude faite par Jasmien Hoebeeck, publiée en 2005 par l'USCAP sur 17 patients retrouve [338] :

2 cas normaux, sans délétion ; 09 cas de délétions d'un seul exon dont 05 cas de délétion se l'exon 1, 02 cas de l'exon 2 et 02 cas de l'exon 3.

Le reste sont des délétions doubles : 02 cas de délétion des exons 1-2, 02 cas de délétion 1-3 et un cas 2-3.

a-Comparaison des différents types de délétions : (Tableau 50)

Tableau 49 [338]: VHL mutation and deletion results obtained by quantitative PCR (Q-PCR) for 17 selectedPatients.

<i>Patient</i>	<i>DNA sequencing</i>	<i>Q-PCR</i>	<i>SB</i>
1	Met54Ile (exon 1)	Normal	Normal
2	778delG (exon 3)	Normal	Normal
3	Normal	del exon 1	del exon 1
4	Normal	del exon 1	del exon 1
5	Normal	del exon 1	del exon 1
6	Normal	del exon 1	del exon 1
7	Normal	del exon 1	del exon 1
8	Normal	del exon 2	del exon 2
9	Normal	del exon 2	del exon 2
10	Normal	del exon 3	del exon 3
11	Normal	del exons 1-2	del exons 1-2
12	Normal	del exons 1-2	del exons 1-2
13	Normal	del exons 1-3	del exons 1-3
14	Normal	del exon 3	deletion
15	Normal	del exons 2-3	del exons 2-3
16	Normal	del exons 1-3	del exons 1-3
17	Normal	Normal	Normal

Laboratory Investigation (2005) 85, 24-33

La comparaison des résultats de notre étude avec celle de Jasmien n'est pas très significative, vu le nombre des cas réduit.

Dans notre étude, on n'a pas trouvé de délétion double 1,3.

Les 25 patients opérés pour tumeurs rénales à cellules claires et sélectionnés pour l'étude des délétions VHL n'ont pas présenté de tumeurs ou kystes associés au syndrome VHL.

Les manifestations cliniques ou les antécédents sont représentés essentiellement par l'HTA, les maladies cardiovasculaires, les troubles de la fonction de la thyroïde, surtout l'hypothyroïdie et sont tous sous traitement depuis au moins 03 années.

Tableau 50 : Comparaison des différentes délétions VHL.

Délétions des exons	Jasmien. H n=17	Notre Etude n=25
Exon 1	5	2
Exon2	2	3
Exon3	2	7
2-3	1	9
1-3	2	4
1-2	2	0
Normal	3	0
Total	17	25

Les kystes pancréatiques n'ont pas été retrouvés chez nos patients, comparé à l'étude de Frederic Hes (tableau 50).

Des lésions kystiques du même rein et/ou du rein controlatéral ont été souvent notées dans le compte rendu radiologique ou à l'examen macroscopique.

A noter que les cas de phéochromocytome diagnostiqués au laboratoire étaient isolés sans lésions rénales ou des autres organes qui peuvent faire suspecter la maladie VHL.

Le contrôle est fait par imagerie : échographie, TDM ou IRM.

Tableau 51 [15] : Génotypes et phénotypes (Famille avec le nombre d'identification unique, intervalle et moyenne d'âge, origine, nombre de patients (N) type de délétion et nombre de patients avec les manifestations liées au VHL [CR, phéochromocytome (phéo, hémangioblastome du SNC (c HAB), hémangioblastome rétinien (r HAB)]).

Famille	Intervalle et moyenne d'âge	Origine	Délétion	N	Nombre des patients avec manifestation VHL				
					phéo	CR	cHAB	rHAB	Autres
A	16-37 (31)	Turque	Exon1-,2-	5	0	2	4	2	2kystes pancréas+2kystes rénaux bilatéraux
B	20-80 (49)	Allemande	Exon1-	20	0	1	17	12	2kystes pancréas+2multiples kystes ovariens
C	47-72 (57)	Belge	Exon1-,3-	5	0	0	5	0	1kyste pancréas+1kyste ovaire+1kyste rénal
D	46- ? (46)	Belge	Exon 1	2	0	0	2	1	1kyste pancréas
E	31-60 (46)	Allemande	Exon1	2	0	0	0	2	Neurofibromatose
Total	16-80 (47)				0	3	28	17	

b-Comparaison des délétions selon le grade nucléolaire et le stade p TNM: (Tableau 52 et 53)
L'étude de Franziska Bücheck [339] a comporté 1805 patients atteints de tumeurs rénales qui ont été traités chirurgicalement. La cohorte comprenait 1176 CRCC.

Parmi les 431 tumeurs analysées avec succès, des mutations VHL ont été retrouvées dans 59,3% des carcinomes à cellules claires CRCC, mais une délétion 3p25 est détectée dans 57,2% des CRCC (910 cas)

Aucune association statistiquement significative entre mutation/délétion et le grade, le stade et l'issue clinique de la tumeur n'a été trouvée.

C'est une étude faite sur l'ADN génomique extrait du produit sanguin ou des tissus FFPE

Dans les deux cas, la technique utilise un Kit commercial VHL –locus spécifique FISH probe, où la délétion du VHL est définie par la présence de très peu de signal, moins de 3 centromères dans au moins 60% des noyaux des cellules tumorales [339].

Dans le CRCC, les altérations du gène VHL ne sont pas corrélées au pronostic, à la survie globale, survie sans récurrence ou à la mort par ce cancer [339].

Notre étude a porté sur très peu de cas, qui présentent des délétions dans 100%, mais ce sont des cas triés, vu le prix onéreux des produits utilisés.

Les différentes délétions VHL ne sont pas corrélées aux facteurs histopronostiques que sont le grade et le stade, identique à l'étude de Franziska Büscheck en Allemagne [339], ayant porté sur une importante cohorte et plusieurs types de carcinomes rénaux.

L'interrogatoire effectué avec certains patients inclus dans l'étude des délétions du gène VHL retrouve :

Une bonne évolution de la majorité d'entre eux.

Absence de notion de tumeur de la rétine, personnelle ou familiale ni de kyste du pancréas.

-Un cas porteur de délétion de l'exon 3 est en bonne évolution, mais rapporte la présence de la pathologie kystique du rein chez l'ensemble de la fratrie essentiellement les sœurs, d'entre eux et la notion d'un rein unique congénital chez le père.

Un cas, de stade pT3 ayant présenté la double délétion 2-,3- a développé une métastase pulmonaire en cours du traitement anti-angiogénique.

Tableau 52 : Association grade-délétions VHL dans le CRCC

Etude \ Grade	Franziska Büscheck [339]		Notre étude	
	Nombre	% (P=0,458)	Nombre	% p= 0,587
G1	246	61,0	05	20
G2	302	56,6	09	36
G3	298	54,4	07	28
G4	64	54,7	04	16
Total	910		25	

On note également comme pour le grade nucléolaire, le stade histopronostique n'est pas corrélé aux délétions dans les deux études.

Donc les altérations du gène VHL et surtout les délétions sont retrouvées presque systématiquement dans le carcinome rénal à cellules claires.

Tableau 53 : Association stade p TNM –délétions VHL dans le CRCC.

Stade \ Etude	Franziska Büscheck [339]			Notre étude		
	Nombre	%	p= 0,414	Nombre	%	p= 0,565
pT1	534	55,8		13	52	
pT2	113	55,8		11	44	
pT3	252	61,9		01	4	

A noter que l'étude de Franziska a comporté une analyse des mutations et de délétions dans la majorité des tumeurs rénales, en plus du CRCC l'étude a concerné le carcinome papillaire, le carcinome chromophile même l'oncocytome et d'autres carcinomes.

L'analyse des délétions est réussie dans 1403 cas sur l'ensemble de 1805 collectées sur 20ans, soit 77,72%.

Une délétion a été trouvée dans 57,2% des CRCC, 17,6% des CP, 17,7% des Cchr et dans 11,9% des oncocytomes ainsi que dans les types rares de tumeurs rénales.

Seul dans le carcinome papillaire, la délétion était significativement associée aux métastases ganglionnaires et à distance ainsi qu'à un mauvais pronostic pour les patients (p=0,05%) [339].

Donc les stratégies de traitement anti-VHL ne doivent pas être limitées aux patients atteints de carcinome rénal à cellules claires [339].

CONCLUSION

Les tumeurs rénales, représentées essentiellement par les carcinomes rénaux se placent au 3^{ème} rang en termes de fréquence parmi les cancers urologiques, après ceux de la prostate et de la vessie. Elles représentent chez nous en moyenne 11,95% des cancers urologiques.

Le carcinome rénal à cellules claires est le type histologique le plus fréquent des tumeurs et des carcinomes rénaux représentant avec une moyenne 66,90% des carcinomes, mais le carcinome chromophile est plus fréquent chez nous une moyenne de 11,76%

Les tumeurs rénales représentent un groupe hétérogène de maladies sur le plan histopathologique et moléculaire, parfois au sein du même type histologique. Elles siègent un peu plus fréquemment au rein gauche et sont souvent polaires.

Les cancers rénaux présentent des caractéristiques cliniques et pathologiques qui contrastent avec celles des autres cancers. La classification de l'organisation mondiale de la santé a été modifiée à plusieurs reprises en fonction de l'évolution des connaissances sur leurs caractéristiques morphologiques, immunohistochimiques, moléculaires et épidémiologiques.

L'étude épidémiologique a permis de cerner les facteurs de risque qui sont à l'origine de l'augmentation permanente de la fréquence de ces tumeurs exposant le patient, dans les meilleurs des cas à une comorbidité.

La majorité de ces facteurs sont modifiables comme le tabagisme, l'obésité et l'exposition aux produits cancérigènes, d'autres sont d'ordre génétique ou environnemental et nos résultats sont concordants avec ceux de la littérature.

La tranche d'âge la plus touchée est celle allant de 56-70ans avec un pic à 59ans.

L'imagerie joue également un rôle déterminant dans le diagnostic, la stadification et le suivi des tumeurs rénales, ainsi de découverte le plus souvent fortuite, les carcinomes rénaux les plus fréquents comme le carcinome rénal à cellules claires, le carcinome papillaire et le carcinome chromophile possèdent des caractéristiques radiologiques, qui suivis ou non de biopsie seraient bénéfiques à déterminer pour le patient dans les conditions chirurgicales difficiles comme la maladie métastatique, une masse centrale sur rein unique et celui candidat à la thérapie ciblée.

CONCLUSION

La découverte fortuite des tumeurs rénales lors de ces examens, ayant permis la détection des stades de plus en plus précoces est meilleure en Algérie, comparée au reste des pays africains tout en se rapprochant des données occidentales.

L'amélioration de l'analyse et de l'interprétation radiologique est également indispensable afin de pouvoir procéder à la chirurgie conservatrice pour les tumeurs à développement corticale même si leur taille est un peu supérieure à 4 cm. Dans notre étude 282 néphrectomies ont été sacrifiées tout en sachant qu'elles représentent plus de 80% des néphrectomies tumorales et pas plus de 42,78% de l'ensemble des néphrectomies.

Comme le profil des tumeurs du rein s'est extrêmement modifié ces dernières années tant au niveau de leur classification histologique que dans leur prise en charge thérapeutique [340], le rôle du pathologiste devient incontournable et primordial de par sa responsabilité dans la prise en charge à l'état frais de la pièce de résection chirurgicale, l'examen macroscopique de la tumeur et le compte rendu histologique comportant essentiellement les facteurs pronostiques et les marqueurs prédictifs à la réponse thérapeutique.

Les facteurs déterminant le pronostic sont dominés par le grade et le stade qui sont bien corrélés entre eux. Le stade est déterminé par la taille tumorale qui est en moyenne de 7,25cm qui reste assez grande favorisant les stades pT2. Le grade nucléolaire G2 est prédominant, il est en moyenne de 38,58%.

Les marqueurs prédictifs sont représentés également par les altérations du gène Von Hippel Lindau.

Les altérations du gène Von Hippel Lindau sont non spécifiques, mais sont la marque de « fabrique » du carcinome rénal à cellules claires. L'intégration de son étude dans le diagnostic anatomopathologique est nécessaire, vu son implication dans le syndrome Von Hippel Lindau et le mécanisme de l'angiogénèse tumorale et par conséquent l'indication de la thérapie ciblée anti angiogénique.

Une standardisation de ces étapes semble donc être judicieuse, afin que tous les patients ayant eu un diagnostic précis puissent bénéficier d'une prise en charge thérapeutique optimale qui repose en partie sur l'expertise pathologique [341].

CONCLUSION

L'étude immunohistochimique est un outil diagnostique indispensable et un guide pour la prise en charge thérapeutique [342].

Le diagnostic différentiel est souvent tranché par l'utilisation d'un panel d'anticorps en fonction des aspects histologiques et d'une technique immunohistochimique appropriée.

Cette technique est d'un très grand apport vu l'augmentation du nombre des biopsies des tumeurs rénales primitives et l'émergence de nouveaux protocoles thérapeutiques [140,342].

La biopsie rénale garde toute son importance dans la prise en charge thérapeutique des tumeurs rénale, surtout les petites tumeurs bénignes, mais en évitant les zones de nécrose tumorale dans les carcinomes [343], pour un éventuel report de l'intervention chirurgicale chez le sujet jeune ou bien chez le sujet très âgé ou encore dans le stade métastatique avancé, ce qui rend l'approche chirurgicale conservatrice, basée essentiellement sur la néphrectomie partielle performante souvent associée à une faible morbi-mortalité [344].

Une collaboration clinicien-pathologiste s'avère donc nécessaire, pour une meilleure prise en charge diagnostique thérapeutique et le suivi du patient, d'où la nécessité de l'organisation des réunions pluridisciplinaires.

Le dépistage du carcinome rénal n'est pas recommandé, sauf dans la prise en charge d'un syndrome héréditaire connu associé au développement d'un carcinome rénal. Cependant, la détection précoce des stades localisés est nécessaire pour une meilleure prise en charge et une bonne évolution.

La gestion de l'hypertension artérielle et l'obésité ainsi que le sevrage tabagique sont des méthodes primordiales de prévention [105].

Une consultation d'oncogénétique et un typage génétique du ou des sujets atteints surtout de syndrome Von Hippel-Lindau puis des membres de la famille, permet la mise en évidence de mutations de ce gène et l'identification des sujets prédisposés à cette maladie.

Il est recommandé de dépister les enfants de 5 à 8 ans (selon l'OMS et l'ISUP) de ces familles, car un suivi régulier et une prise en charge rapide des tumeurs de cette maladie diminuent la morbi-mortalité des patients [346].

CONCLUSION

En perspective, une étude plus approfondie sur une large cohorte de patients permettrait non seulement d'affiner les outils diagnostiques et pronostiques grâce à un plateau technique diagnostique adéquat mais également de cerner les facteurs prédictifs et pronostiques afin d'améliorer le pronostic par une bonne prise en charge thérapeutique.

Comme les altérations du gène VHL et surtout les délétions sont retrouvées presque systématiquement dans le carcinome rénal à cellules claires, il serait plus intéressant de l'étudier également dans les autres carcinomes rénaux afin d'élargir l'indication et faire bénéficier les patients de la thérapie ciblée.

Le développement de ces moyens dans les laboratoires d'anatomie et de cytologie pathologiques est indispensable pour l'établissement du profil moléculaire des tumeurs qui devrait se faire sur une étude plus exhaustive.

Ces outils seront complétés par de nouvelles technologies comme la protéomiques ou les paramètres de l'environnement tumoral. Ces derniers permettraient d'élargir les combinaisons thérapeutiques de première ligne métastatique surtout du carcinome rénal à cellules claires, et des études performantes et validées des nombreux bio marqueurs tissulaires et sanguins liés à la tumeur et son microenvironnement ou à l'hôte s'avèreraient nécessaires et prometteuse [345].

En effet l'intégration et la coopération des experts en biologie moléculaire et pathologistes dans les essais cliniques sont nécessaires, même si plusieurs laboratoires ne peuvent pas encore accéder aux moyens de biologie moléculaire [140].

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1]-Amin, Mahul B. Berney, Daniel Maurice, Barts Comperat, Eva Maria Hartmann, Arndt , Menon, Santosh, Netto, George J. Raspollini, Maria Rosaria. Rubin, Mark A. Tickoo, Satish K. Turajlic, Samra. Classification of Tumors of The Urinary System and mal Genital Organs. 5th Edition. International Agency for Research on cancer 2022.
- [2]-Moch, H;Humphrey,P.A.;Ulbright,T.M.;Reuter,V.E. Who Classification of Tumors of The Urinary System and mal Genital Organs.4thed; IARC: LYON, France, 2016.
- [3]- Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer* 2013; 49:1374–403.
- [4] -Zanetti R, Tazi MA, Rosso S (2010) New data tells us more about cancer incidence in North Africa. *Eur J Cancer* 46:462–6
- [5] - IGor Frank, Michael L. Blute, John C. Cheville, Christine M. Lohse, Amy L. Weaver And Horst Zincke. Solid Renal Tumors: An Analysis Of Pathological Features Related To Tumor Size. *D The Journal Of Urology* December 2003 Vol. 170, 2217–222.
- [6] - R. Salah · N. Harir · S. Zeggai · F. Sellam · N.M. Merabent · S. Moullessehou · M. Bedjaoui Urological Cancers in Algeria: Histo-epidemiological Profile of 348 Cases. *J. Afr. Cancer* (2015) 7:126-131.
- [7] - Vallone A. Les Thérapies Ciblées Dans La Prise En Charge Du Cancer Rénal Métastatique. Thèse En Médecine. Faculté De Pharmacie ; Université DeLorraine.2012. hal-01733154.
- [8] -Hakimi, A.A.; Reznik, E.; Lee, C.H.; Creighton, C.J.; Brannon, A.R.; Luna, A.; Aksoy, B.A.; Liu, E.M.; Shen, R.; Lee,W.; et al. An Integrated metabolic atlas of clear cell renal cell carcinoma. *Cancer Cell* 2016, 29, 104–116. [CrossRef] [PubMed]
- [9] -Srigley JR, Delahunt B, Eble JN, *et al.* The International Society of Urological Pathology (ISUP) Vancouver classification of renal neoplasia. *Am J Surg Pathol*2013; 37: 1469–1489.
- [10] -Casuscelli J, Vano Y-A, Fridman WH, *et al.* Molecular classification of renal cell carcinoma and its implication in future clinical practice. *Kidney Cancer* 2017; 1: 3–13.
- [11] - Moch H. An overview of renal cell cancer: pathology and genetics. *Semin Cancer Biol* 2013; 23:3–9.
- [12] -Torres VE, Bjornsson J, Zincke H. Inherited renal neoplasms. *J Nephrol.* 1998; 11:229–238.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [13] -Antonio S. Salinas-Sánchez,¹ Leticia Serrano-Oviedo,² Syongh Y. Nam-Cha,³ Olga Roche-Losada,⁴ Ricardo Sánchez-Prieto,⁴ José M. Giménez-Bachs¹. Prognostic Value Of The VHL, HIF-1a, And VEGF Signaling Pathway And Associated MAPK (ERK1/2 And ERK5) Pathways In Clear-Cell Renal Cell Carcinoma. A Long-Term Study. 2017, 1558-7673/.
- [14] -Takahashi M, Kahnoski R, Gross D, et al. Familial adult renal neoplasia. *J Med Genet.* 2002; 39:1–5.
- [15] -Frederik Hes · Richard Zewald · Ton Peeters Rolf Sijmons · Thera Links · Joke Verheij Gert Matthijs · Eric Legius · Geert Mortier Kors van der Torren · Malou Rosman · Cornelis Lips Peter Pearson · Rob van der Luijt. Genotype-phenotype correlations in families with deletions in the von Hippel-Lindau (VHL) gene. © Springer-Verlag 2000.
- [16] -Gnarra, J.; Tory, K; Weng, Y; Schmidt, L ; Wei, M; Li, H.; Latif, F.; Liu, S.; Chen, F; Duh, F-M. Mutations of the VHL tumour suppressor gene in renal carcinoma. *Nat. Genet.* 1994, 7, 85–90.
- [17] -Marcella M Baldewijns, Iris JH van Vlodrop, Peter B Vermeulen Patricia MMB Soetekouw,³ Manon van Engeland¹ and Adriaan P de Bruïne¹. VHL and HIF signalling in renal cell carcinogenesis. *J Pathol* 2010; 221: 125–138.
- [18] - Algaba F, Akaza H, Lopez-Beltran A, et al. Current pathology keys of renal cell carcinoma. *EurUrol* 2011; 60: 634–643.
- [19] - Lane BR, Samplaski MK, Herts BR, Zhou M, Novick AC, Campbell SC. Renal mass biopsy — a renaissance? *J Urol* 2008; 179:20—7.
- [20] -Dechet CB, Zincke H, Sebo TJ, King BF, LeRoy AJ, Farrow GM, et al. Prospective analysis of computerized tomography and needle biopsy with permanent sectionin to determine the nature of solid renal masses in adults. *J Urol* 2003; 169:71—4.
- [21] - Thuillier a, J.-A. Longa, O. Lapouge^b, D. Pasquier^c, N. Terrier a, F. Bocqueraz. Value of percutaneous biopsy for solid renal tumours less than 4 cm in diameter based on a series of cases. *Progrès en urologie* (2008) 18, 435—439.
- [22] -Thomas Powles, Laurence Albiges, Michael Staehler. Updated Updated European Association of Urology Guidelines: Recommendations for the Treatment of First-line Metastatic Clear Cell Renal Cancer. Vol 73, issue3, 2018, pages 311-315.
- [23] - Vincenzo Cuccurullo & Luigi Mansi. American Joint Committee On Cancer. Cancer Staging Handbook From The AJCC Cancer Staging Manual. 7th Ed. New York: AJCC; 2010. Springer, New York 2010, ISBN: 978-0-387-88442-4.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [24] - Robert H Young¹ & John N Eble. The history of urologic pathology: an overview. *Histopathology* 2019, 74, 184–212.
- [25] - S.-F. Kammerer-Jacquet, S.Thierry Et N.Rioux-Leclercq.Cancers Du Rein : Evolution De La Classification Anatomopathologique 2019.
- [26] -Kovacs G, Akhtar M, Beckwith BJ, et al. The Heidelberg classification of renal cell tumours. *J Pathol* 1997; 183:131-133.
- [27] - Antonella Argentiero ^{1,y}, Antonio Giovanni Solimando ^{1,2,y} , Markus Krebs ^{3,4},Patrizia Leone ² , Nicola Susca ², Oronzo Brunetti ¹ , Vito Racanelli ² ,Angelo Vacca ^{2,z} and Nicola Silvestris ^{1,5} Anti-angiogenesis and Immunotherapy: Novel Paradigms to Envision Tailored Approaches in Renal Cell-Carcinoma. *Journal of Clinical Medicine*.2020, 1-19.
- [28] - Anna Calìò, Stefano Marletta, Matteo Brunelli, Guido Martignoni. WHO 2022 Classification of Kidney Tumors: what is relevant? An update and future novelties for the pathologist .*Pathologica* 2023; 115:23-31.
- [29] -T. Tricarda, G. Tsumakidoub, V. Lindnerc,J. Garnonb, G. Albrandd, X. Cathelineaue,f,A. Gangib, H. Langa.Thérapies ablatives dans le cancer du rein :indications. *Progrès en urologie* (2017).
- [30] - Allan J. Pantuck, Amnon Zisman And Arie S. Belldegrun. The Changing Natural History Of Renal Cell Carcinoma. *The Journal Of Urolog*. Vol. 166, 1611–1623, November 2001.
- [31] -Lopez-Beltran A, Scarpelli M, Montironi R, et al. 2004 WHO classification of the renal tumors of the adults. *Eur Urol* 2006; 49: 798–805.
- [32] -Greene FL, Page DL, Fleming ID, Fritz A, Balch CM, Haller DG, et al. *AJCC Cancer Staging Manual*. 6th ed. Philadelphia: Lipincott-Raven Press; 2002. [3] Frank I, Blute ML, Leibovich BC, Chevillet JC, Lohse CM, Zincke H. Independent validation of the 2002 American joint Committee on cancer primary tumor classification for renal cell carcinoma using a large, single institution cohort. *J Urol* 2005;173:1889—92.
- [33] - Eble JN, Sauter G, Epstein JI, et al. *Pathology and genetics. Tumors of the urinary system and male genital organs*. Lyon (France): IARC Press 2004.
- [34] - Eva Compérat, Justine Varinot. Classification of adult renal tumours: An update. *Seminars in Ultrasound, CT and MRI* Volume 38, Issue 1, February 2017, Pages 2-9.
- [35] - B. Ljungberg (Chair), L. Albiges, K. Bensalah, A. Bex (Vice-chair), R.H. Giles (Patient Advocate), M. Hora. *EAU Guidelines on Renal Cell carcinoma* 2019 edition; 359-428.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

[36] - Camilo Adem et Thomas Petit, Ouvrage Collectif: Mémento De Pathology.5ème édition, octobre 2017, 321-330.

[37] - Hakimi AA, Reznik E, Lee CH, et al. An integrated metabolic atlas of clear cell renal cell carcinoma. *Cancer Cell* 2016; 29: 104–116.

[38] - M. Beaumont¹, J. Dagher², F. Dugay¹, S. Kammerer-Jacquet², E. Becker³, L. Cornevin ², S. Jaillard ¹, R. Mathieu⁴, F. Chalmel³, K. Bensalah ⁴, N. Rioux-Leclercq ², M. Belaud-Rotureau.Étude comparative des profils génétiques des métastases de carcinomes rénaux à cellules claires. *purol*.2017.07.216

[39] - R. Boissier ^A, M. André ^B, A. Carballeira ^B, L. Daniel ^C, E. Lechevallier. La biopsie change-t-elle la prise en charge des tumeurs du rein ? *Progrès en Urologie - FMC* Volume 30, Issue 2, June 2020, Pages F46-F50

[40] -F. Story, V. Lindne, T. Tricard, C. Korenbaum, A. Thiery, P. Mouracade, H. Lang. Étude observationnelle de la composante sarcomatoïde des carcinomes rénaux localisés. *Purol*.2017.07.218.

[41] -Gartati ghizlane. Cancer du rein métastatique à l'ère de la thérapie ciblée à propos de 25 cas 2018.

[42] - Voss MH, Hakimi AA, Pham CG, *et al*. Tumor genetic analyses of patients with metastatic renal cell carcinoma and extended benefit from mTOR inhibitor therapy. *Clin Cancer Res* 2014; 20: 1955–1964.

[43] -Puay Hoon Tan, L iang Cheng, Nthalierioux-Leclercq. Renal Tumors Diagnostic and Prognostic Biomarkers. *AmjSurgPathol*.Volum 37, Number10 October 2013.

[44] - Nicholas J. Farber¹, Christopher J. Kim¹, Parth K. Modi¹, Jane D. Hon², Evita T. Sadimin², and Eric A. Singer¹. Renal cell carcinoma: the search for a reliable biomarker. *Transl Cancer Res*. 2017 June.

[45] -Atsunari Kawashima, Takayuki Kanazawa, KamikoGoto Immunological Classification of Renal Cell Carcinoma Patients based on phenotypic analysis of immune check point molecules. Springer-VerlagGmbH Germany 2017.

[46] -Ying-Beichen, Jianing Yu, Ander Jacobsen. Skanderup Molecular Analysis of aggressive Renal cell Carcinoma with Unclassified histology reveal distinct subset. *Nature Communication* 2016.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [47] - P. Mongiat-Artusa*, E. Paillaudb, P. Cailletc, G. Albrandd, Y. Neuzillet Geriatric specificities of localized renal cell carcinoma. *Progrès en urologie* 2019, 865-873.
- [48] - Pal SK, Sonpavde G, Agarwal N, Vogelzang NJ, Srinivas S, Haas NB, Et Al. Evolution of Circulating Tumor DNA Profile From First-Line To Subsequent Therapy In Metastatic Renal Cell Carcinoma. *EurUrol* 2017.
- [49] - Herts B.B., Baker M.E. The Current Role of Percutaneous Biopsy in the Evaluation of Renal Masses. *Sem. Urol. Oncol.*, 1995, 13, 254-261.
- [50] - Martignoni G, GobboS, CamparoP, et al. Differential expression of cathepsin-K in neoplasms harbouring TFE3 gene fusions. *Mod Pathol.* 2011; 24:1313–1319. 28. Ross H, MartignoniG, ArganiP. Renal cell carcinomas with clear cell, and papillary features. *Arch PathLabMed.* 2012; 136:391–399.
- [51] - Abel EJ, Culp SH, Matin SF, Tamboli P, Wallace MJ, Jonasch E, Et Al. Percutaneous Biopsy Of Primary Tumor In Metastatic Renal Cell Carcinoma To Predict High Risk Pathological Features: Comparison With Nephrectomy Assessment. *The Journal Of Urology* 2010; 184 (5):1877-81.
- []52- O. Yddoussalaha, A. Saouli a, H. Elouazzani b, T. Karmouni a, K.E. Khader a, A. Koutani a, N. Mahassinia, b, A.I.A. Andaloussi. Carcinome rénal à cellules chromophobes : à propos de 16 cas et une revue de la littérature. *African Journal of Urology* (2018) 24, 291-295.
- [53] -Radhakrishnan A, Lim SD, Patel A, et al: Utility of a contemporary immunohistochemical panel in the differential diagnosis of adult renal epithelial neoplasms: a study in tissue microarrays to simulate experience in renal biopsy specimens [abstract]. *Mod Pathol* 17:173A, 2004.
- [54] -McGregor DK, Khurana KK, Cao C, et al: Diagnosing primary and metastatic renal cell carcinoma: the use of the monoclonal antibody 'renal cell carcinoma marker'. *Am J Surg Pathol* 25:1485–1482, 2001.
- [55] - Sean R Williamson, Kanika Taneja & Liang Cheng. Renal cell carcinoma staging: pitfalls, challenges, and updates. *Histopathology* 2019, 74, 18–30.
- [56] -Zigeuner R, et al. External validation of the Mayo Clinic stage, size, grade, and necrosis (SSIGN) score for clear cell renal cell carcinoma in a single European centre applying routine pathology. *Eur. Urol* 2010;57:102-9.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [57] - Heng DY, Xie W, Regan MM, Harshman LC, Bjarnason GA, Vaishampayan UN, et al. External validation and comparison with other models of the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium prognostic model: a population-based study. *Lancet Oncol* 2013; 14:141–8.
- [58] - Sankin A, Hakimi AA, Mikkilineni N, Ostrovnaya I, Silk MT, Liang Y, et al. The Impact of Genetic Heterogeneity On Biomarker Development In Kidney Cancer Assessed By Multiregional Sampling. *Cancer Medicine* 2014; 3(6):1485-92.
- [59] - Tickoo SK, Reuter VE. Differential diagnosis of renal tumors with papillary architecture. *Adv Anat Pathol* 2011; 18: 120–132.
- [60] - F. Dugay a,e, J. Dagher b,e, G. Verhoestc,e, C. Henry a, S. Jaillard a, Y. Arlot-Bonnemains e, K. Bensalah c, C. Vigneau d,e, N. Rioux-Leclercqb,e, M.-A. Belaud-Rotureau. Cytogenetics profiles of renal carcinoma. *Morphologie* (2014) 98, 1–7
- [61] - Peter L. Choyke, MD # {149} Gladys. Glenn, MD, PhD # {149} McClellan M. Walther, MD Nicholas J. Patronas, MD # {149} W. Marston Linehan, MD # {149} Berton Thar. von Hippel-Lindau Disease: Genetic, Clinical, and Imaging Features. *State of the Art Radiology* 1995; 629-642.
- [62] - S Fodil-Cherif, I Raingeard, I Coupier, P Pujol. Corrélations génotype-phénotype dans la maladie de von hippel-lindau : vers un suivi adapté au profil génétique ? *Annale d'endocrinologie* volume 82, 2021, page 284.
- [63] - Mitsuko Furuya, Hisashi Hasumi, Masahiro Yao, Yoji Nagashima. Birt-Hogg-Dubé syndrome-associated renal cell carcinoma: Histopathological features and diagnostic conundrum. *Cancer Science*, 2019, Volume 111, Issue 1 p. 15-22.
- [64] - Mathilde Sibonya, Annick Vieillefond. Non clear cell renal cell carcinoma. 2008 update in renal tumor pathology *Annales de pathologie* (2008) 28, 381–401.
- [65] - P. Maulaz, M.L. Malinge, O. Ingester, A. Rahmène Azzouzi, P. Bigot. *Purol*. 2017.07.220. Prévalence et particularités de la sclérose tubéreuse de Bourneville chez les patients pris en charge en urologie pour un angiomyliome du rein.
- [66] - Nickerson ML, Warren MB, Toro JR, et al. Mutations in a novel gene lead to kidney tumors, lung wall defects, and benign tumors of the hair follicle in patients with the Birt-Hogg-Dubé syndrome. *Cancer Cell*. 2002; 2:157–164.
- [67] - Toro JR, Glenn G, Duray P, et al. Birt-Hogg-Dubé syndrome: a novel marker of kidney neoplasia. *Arch Dermatol*. 1999; 135:1195–1202.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [68] - Fiona Jane Bruinsma, James G Dowty, Aung Ko Win², Laura C Goddard, Prachi Agrawal, Domenico Attina¹, Nabil Bissada, Monica De Luise. Update of penetrance estimates in Birt-Hogg-Dubé syndrome. *Journal of Medical Genetics* volume 60 issue 4; 2022.
- [69] - Ayo O. Omiyal, James Carton. Renal oncocytoma with vascular and perinephric fat invasion. *Therapeutic Advances in Urology* 2019. Vol 11: 1-9.
- [70] - Menko FH, Maher ER, Schmidt LS, *et al.* Hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer (HLRCC): renal cancer risk, surveillance and treatment. *Fam Cancer* 2014; 13: 637–644.
- [71] - virginie Verkarre, Aurélien Morini, Thomas Denize, Sophie Ferlicot, Stéphane Richard. Hereditary kidney cancers: The pathologist's view in 2020; vol 40 (2) 2020. Pages 148-167.
- [72] - Pietro Diana, Tobias Klatte, Daniele Amparore, Riccardo Bertolo, Umberto Carbonara, Selcuk Erdem, Alexandre Ingels, Onder Kara, Laura Marandino, Michele Marchioni. Screening programs for renal cell carcinoma: a systematic review by the EAU young academic urologists renal cancer working group. *World Journal of Urology* (2023) 41:929–940.
- [73] - Tickoo SK, dePeralta-Venturina MN, Harik LR *et al.* Spectrum of epithelial neoplasms in end-stage renal disease: an experience from 66 tumor-bearing kidneys with emphasis on histologic patterns distinct from those in sporadic adult renal neoplasia. *Am J Surg Pathol.* 2006; 30:141–153.
- [74] - Carlos A. Galliani, Michele Bisceglia, Antonio Del Giudice and Giuseppe Creti. Desmoplastique Small Round Cell Tumor of the kidney: Report of a case, Literature Review, and Comprehensive Discussion of the Distinctive Morphologic, Immunohistochemical, and Molecular Features in the Differential Diagnosis of Small Round Cell Tumors Affecting the Kidney. *Adv ana pathol* volume 27 number 6. 2020. 412.
- [75] - Pignot G, Elie C, Conquy S, Vieillefond A, Flam T, Zerbib M, *Et Al.* Survival Analysis Of 130 Patients With Papillary Renal Cell Carcinoma : Prognostic Utility Of Type 1 And Type 2 Subclassification. *Urology* 2007; 69:230-5.
- [76] - Tickoo SK, Reuter VE. Differential diagnosis of renal tumors with papillary architecture. *Adv Anat Pathol* 2011; 18: 120–132.
- [77] - Dorothee Pflueger, Andrea Sboner, Martina Storz, Jasmine Roth, Eva Compérat#, Elisabeth Bruder, Mark A. Rubin\$, Peter Schraml and Holger Moch. Identification of molecular tumor markers in renal cell carcinoma with TFE3 protein expression by RNA sequencing. *Neoplasia* Vol. 15, No. 11, 2013 pp. 1231–1240.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [78] - Clark J, LuYJ, SidharSK et al. Fusion of splicing factor genes PSF and Non O (p54nrb) to the TFE3 gene in papillary renal cell carcinoma. *Oncogene*. 1997; 15:2233–2239.
- [79] -Anna Calì, Matteo Brunelli, Diego Segala, Giuseppe Zamboni, Franco Bonetti, Maurizio Pea, Guido Martignoni. Angiomyolipoma of the kidney : from simple hamartoma to complex tumour. *Pathology Volume 53, Issue 1, January 2021, Pages 129-140.*
- [80] - Ragheed Saoud, Tanya W. Kristof, Klark Judge. Clinical and Pathological features of renal épithélioide angiomyolipoma (PEComa): A single institution series. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations, Volume 40, Issue 2, February 2022, Pages 18-24.*
- [81] - Joseph RW, Millis SZ, Carballido EM, Bryant D, Gatalica Z, Reddy S, Et Al. PD-1 And PD-L1 Expression In Renal Cell Carcinoma With Sarcomatoid Differentiation. *Cancer Immunology Research* 2015; 3 (12):1303-7.
- [82] - Zia Moinuddin, Raman Dhanda. *Anatomy of the kidney and ureter. Royal College of Anaesthetists Anaesthesia & Intensive Care Medicine, 2015 – Elsevier.*
- [83] - Moinuddin Z, Dhanda R. *Anatomy of The Kidney and Ureter. Anaesthesia and Intensive Care Medicine. ResearchGate, Article 2015.*
- [84] - Leslie P. Gartner, James L. Hiatt. *Atlas En Couleur D'histologie.1997.*
- [85] - Sherwood. *Physiologie Humaine 2éme Edition. 2012*
- [86] - Bernard Lacour. *Physiologie du rein et bases physiopathologiques des maladies rénales. Revue Francophone Des Laboratoires - Avril 2013 - N°451 // 25.*
- [87] - Umberto Capitanio A,B, *, Karim Bensalah C, Axel Bex D, Stephen A. Boorjian E, Freddie Bray F, Jonathan Coleman G, John L. Gore H, Maxine Sun I,J, Christopher Wood K, Paul Russo. *Epidemiology Of Renal Cell Carcinoma. European Urology 75 (2019) 74 – 84.*
- [88]-Laura Bukavina Bensalah, Freddie Bray, Maria Carlo, Ben Challacombe, Jose Kara Wassim Kwassouf, Thomas Mitchell, Rodolfo Montironi, Tim O'Brien, Valeria Pane bianco, Ghislaine Scelo, Brian Shuch, Hein van Poppel, Christopher Blosser, Sarah P. Psutka. *Epidemiology of Renal Cell Carcinoma : 2022 Update. European Urology Volume 82, Issue 5, November 2022, Pages 529-542.*
- [89] -International Agency for Research on Cancer WHO, GLOBAL CANCER OBSERVATORY; KIDNEY; CANCER TODAY. GLOBOCAN 2022.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [90] - Carole A. Ridge, Bradley B. Pua, David C. Madoff. Epidemiology and Staging of Renal Cell Carcinoma. *Semin Intervent Radiol* 2014; 31:3–8.
- [91] -Luigi Cirillo, Samanta Innocenti, Francesca Becherucci.Global epidemiology of kidney cancer. *Nephrology Dialysis Transplantation*, Volume 39, Issue 6, June 2024, Pages 920–928.
- [92] - Marwan Ghosn, Mohammed JaloudiBlaha Larbaoui, Adib Salim, Lydia Dreosti.Insights into the epidemiology of renal cell carcinoma in North Africa and the Middle East. *Journal de la faculté de médecine d’Oran*, Vol. 1 No. 2 (2017).
- [93] - Hamdi Cherif M, Zaidi Z, Abdellouche D, et al (2010) Place descancers urologiques dans le registre du cancer de Sétif : 1986–2005. *Registre du cancer de Sétif (Algérie)*.
- [94] - Prithwish De Michael, C. Otterstatter Robert Semenciw, Larry F. Ellison, Loraine D. Marrett Dagny Dryer. Trends in incidence, mortality, and survival for kidney cancer in Canada, 1986–2007 *Cancer Causes Control* (2014) 25:1271–1281.
- [95] - Meguini Hori, Junko Matsuoka. Kidney cancer incidence rates in the world from the cancer incidence in five continents.*Japanese Journal of Clinical Oncology*, Volume 49, Issue 3, March 2019, Pages 295–296.
- [96] - Borje Ljungberg, Laurence Albiges, Yasmin Abu-Ghanem, Jens Bedke, Umberto Capitanio, Saeed Dabestan , Sergio Fernandez-Pello, Rachel H. Giles, Fabian Hofmann. European Association of Urology Guidelines on Renal Cell Carcinoma: The 2022 Update. *European Urology* 82 (2022) 399–410Data version: Globocan 2022 (version 1.1) - 08.02.2024.
- [97] - Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0,Cancer incidence and mortality worldwide: IARC CancerBase No.11. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013.
- [98] -Sandeep Anand Padala, Adam Barsouk, Krishna Chaitanya Thandra, Kalyan Saginala, Azeem Mohammed, Anusha Vakiti, Prashanth Rawla, and Alexander Barsouk. Epidemiology of Renal Cell Carcinoma. *World J Oncol*. 2020 Jun; 11(3): 79–87.
- [99] -Chevrier S, Levine JH, Zanutelli VRT, Silina K, Schulz D, Bacac M, Ries CH. et al. An Immune Atlas of Clear Cell Renal Cell Carcinoma. *Cell*. 2017; 169(4):736–749.
- [100] - Sonia Mazumber, Paul J, Higgins and Rohan Samarakoon. Downstream Targets of VHL/HIF- α Signaling in Renal Clear Cell Carcinoma Progression: Mechanisms and Therapeutic Relevance. *Cancers* 2023, 15 (4) 1316.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [101] - Maher ER, Neumann HP, Richard S. von Hippel-Lindau disease: a clinical and scientific review. *Eur J Hum Genet.* 2011; 19(6):617–623. 2-Kentaro Inamura. Renal cell tumors: Understanding Their Molecular Pathological. Epidemiology and The 2016 who classification. *Int.J.Mol.Sci* 2017, 18, 2195.
- [102] -Rampersaud EN, Klatte T, Bass G, et al. The effect of gender and age on kidney cancer survival: younger age is an independent prognostic factor in women with renal cell carcinoma. *Urol Oncol* 2014; 32(1):30.
- [103] - Chow WH, Dong LM, Devesa SS. Epidemiology and risk factors for kidney cancer. *Nat Rev Urol* 2010; 7(5):245–257.
- [104] -Murphy WM, Grignon DJ, Perlman EJ. Tumors Of The Kidney, Bladder, And Related Urinary Structures. Washington, DC: Armed Forces Inst. Of Pathology; 2004.
- [105] -Richard E. Gray, Do, And Gabriel T. Harris, Md Renal Cell Carcinoma: Diagnosis and Management .*Am Fam Physician.* 2019; 99 (3):179-184.
- [106] - Becker A, Roghmann F, Trinh QD, et al. Sociodemographic disparities in the treatment of small renal masses. *BJU Int* 2013; 111 (8): E274–E282.
- [107] - Chow WH, Devesa SS. Contemporary epidemiology of renal cell cancer. *Cancer J* 2008;14 (5):288–301.
- [108] - Berndt SI, Carter HB, Schoenberg MP, Newschaffer CJ. Disparities in treatment and outcome for renal cell cancer among older black and white patients. *J Clin Oncol* 2007;25 (24):3589–3595.
- [109] - P L Choyke, G M Glenn, M M Walther, N J Patronas, W M Linehan, B Zbar ; von Hippel-Lindau disease: genetic, clinical, and imaging features. *RSNA journals, Radiology* vol194, Issue 3,1995 ; 194 :629-642.
- [110] - Jodi K. Maranchie, James R. Vasselli,¹ Joseph Riss,² Juan S. Bonifacino,³ W. Marston Linehan,^{1,4} and Richard D. Klausner. The contribution of VHL substrate binding and HIF1- to the phenotype of VHL loss in renal cell carcinoma. *CANCER CELL: April 2002 · VOL. 1. 247-255.*
- [111] - Laura S. Schmidt, W. Marston Linehan. Genetic Predisposition to Kidney Cancer. *j.seminoncol.*2016.09.001.
- [112] - Howlander N, Noone AM, Krapcho M, *SEER cancer statistics review 1975-2016.* Natl. Cancer Institute; 2019.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

[113] -John W. Konnak and H. Barton Grossman. Renal Cell Carcinoma as an Incidental Finding. The Journal Of Urology, 1985- Elsevier, Volume 134, Issue 6 Pages 1071-1336.

[114] - Novick AC. Partial nephrectomy for renal cell carcinoma. Urology 1995;46:149—52.

[115] - Luke T. Lavallée, MDCM, M.Sc., FRCSC^{1,2}; Dre Kristen McAlpine¹; Dr Anil Kapoor. Énoncé consensuel du Réseau canadien de recherche en cancer du rein (RCRCR) sur le rôle de la biopsie des masses rénales dans la prise en charge du cancer du rein. Can Urol Assoc J 2019;13(12):377-83.

[116] -Alexander Kutikov, Brian L. Egleston, Daniel Canter, Marc C. Smaldone, Yu-Ning Tang, and Robert G. Uzzo. Competing Risks of Death in Patients with Localized Renal Cell Carcinoma: A Comorbidity Based Model. 2012 by American Urological Association Education and Research, Inc.

[117] -Carlo M, Manley B, Patil S, et al. Genomic alterations and outcomes with VEGF-targeted therapy in patients with clear cell renal cell carcinoma. Kidney Cancer 2017; 1: 49–56.

[118] - American Urological Association. Renal mass and localized renal cancer: AUA guideline. 2017 Accessed September 29, 2017.

[119] - Zequi S de C, Mourao TC, de Oliveira MM, Curado MP, Gueglio G, de Costa WH, Zuniga A. et al. Predictors of survival outcomes in non-metastatic renal cell carcinoma in Latin America and Spain: a multicentric analysis. *Kidney Cancer*. 2019;3(4):253–261.

[120] - Christina Vogel, Brigitte Ziegel Müller, Børje Ljunberg, Karime Bensalah, Axel Bex, Steven Canfield, Imaging in Suspected Renal-Cell Carcinoma: Systematic Review. *Clinical Genitourinary Cancer* Volume 17, Issue 2, April 2019, Pages e345-e355.

[121] - Muglia VF, Prando A. Renal cell carcinoma: histological classification and correlation With imaging findings *Radiol Bras*. 2015 Mai/Jun; 48 (3):166–174.

[122] - F. Nouhaud¹, J.-C. Bernhard², P. Bigot³, Z. Khene⁴, F. Audenet⁵, H. Lang⁶, S. Bergerat⁶, G. Fromont⁷, Y. Allory⁸, V. Lindner⁶, V. Verkarre⁹, L. Daniel¹⁰, A. Méjean⁵, N. Rioux-Leclercq⁴, K. Bensalah⁴ Profils histologiques des tumeurs rénales kystiques et leur corrélation avec la classification de Bosniak : étude multicentrique Uro-CCR/CCAFU. *Purol*. 2017.07.219.

[123] - Raymond E. Le concept de cible en oncologie. John Libbey Eurotext et AMGEN, 2008.

[124] - Heidenreich A, Ravery V. European Society Of Oncological Urology. Preoperative Imaging In Renal Cell Cancer. *World J Urol* 2004 Et 22(5):307-15.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

[125] -Richard F., Bellin M.F., Radier C. Les Echographies Des Tumeurs Du Rein. EnPratique Comment Lire: Prog. Urol., 1991, 1, 36-43.

[126] -Patard, J. J., Baumert, H., Bensalah, K., Bernhard, J. C., Bigot, P., Escudier, B., ...&Paparel, P. (2013). Recommandations En Onco-Urologie 2013 Du CCAFU: Cancer Du Rein. Progrès En Urologie, 23, S177-S204.

[127] -Sheth S, Scatarige J, Horton K, Et Al. Current Concepts In The Diagnosis AndManagement Of Renal Cellcarcinoma: Role Of Multidetector CT And ThreedimensionalCT. Radiographics 2001 ET No: S237-54., 21 Spec.

[128] - C. Vogel, B. Ziegelmüller, B. Ljungberg, K. Bensalah, A. Bex, S. Canfield, R.H. Giles, M. Hora, M.A. Kuczyk, A.S. Merseburger, T. Powles, L. Albiges, F. Stewart, A. Volpe, A. Graser, M. Imaging in Suspected Renal Cell Carcinoma: A Systematic Review. S1558-7673(18)30338-0.

[129] -Sun M, Pedrosa I. Magnetic Resonance Imaging Of Renal Masses. SeminUltrasound CT MR. 2009 Aug Et 30(4):326-51.

[130] - Kim, Hyeon-jin (Department of Radiological science, Kaya University) Im, In-chul (Department of Radiological science, Dongeui University), Evaluation on Usefulness of BMI Application to Urological CT Examination Journal of the Korean Society of Radiology. Volume 12 Issue 2Pages.185-191.2018.

[131] - Athina C. Tsili a, Efthimios Andriotis b , Myrsini G. Gkeli c , MiltiadisKrokidisd,e , Myrsini Stasinopoulou b , Ioannis M. Varkarakisf , Lia-Angela Mouloupoulos d , On behalf of the Oncologic Imaging Subcommittee Working Group of the Hellenic Radiological Society. The role of imaging in the management of renal masses. European Journal of Radiology 141 (2021) 109777.

[132] -Hubert J, Descotes J-L, Helenon O. Association Française d'Urologie. L'urologie Par Ses Images : Partie C. Chapitre II. Cancer Du Rein, 2003, 885-894.

[133] -Kim, S. H., Kim, C. S., Kim, M. J. et al.: Differentiation of Clear Cell Renal Cell Carcinoma From Other Subtypes and Fat-Poor Angiomyolipoma by Use of Quantitative Enhancement Measurement During Three-Phase MDCT. AJR Am J Roentgenol, 206: W21, 2016.

[134] -A. Guigui, S. Gabriel, E. Lechevallier, R. Boissier. Indications D'examens D'imagerie Nucléaire En Oncologie Rénale. Principes Fondamentaux Indications, Et Valeur Ajoutée Diagnostique Et Pronostique. ProgrèsEnurologie - FmcVolume 32, Issue 2, June 2022, Pages F50-F53.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

[135] - Rosa Guarcha, Charles H. Lawrie^{b,c,d,e}, Gorka Larrinaga^{f,g}, Javier C. Angulo^{h,i}, Rafael Pulido^{e,g,j}, José I. López^{g,k}, High levels of intratumor heterogeneity characterize the expression of epithelial-mesenchymal transition markers in high-grade clear cell renal cell carcinoma. *Annals of Diagnostic Pathology* 34 (2018) 27–30.

[136] - De Velasco, G.; Culhane, A.C.; Fay, A.P.; Hakimi, A.A.; Voss, M.H.; Tannir, N.M.; Tamboli, P.; Appleman, L.J.; Bellmunt, J.; Kimryn Rathmell, W.; et al. Molecular subtypes improve prognostic value of international metastatic renal cell carcinoma database consortium prognostic model. *Oncologist* 2017, 22, 286–292.

[137] - Abdoulaye Ndiath , Modou Ndiaye , Ousmane Sow , El Hadj Malick Diaw , Ousmane Dabo , Babacar Sine , Alioune Sarr , Djeynaba Aboubakry Diop , Ndiaga Seck Ndour , Aboubacar Traoré. Cancer du rein de l'adulte à l'Hôpital Aristide Le Dantec de Dakar: Aspects épidémiologiques, cliniques, histo-pathologiques, thérapeutiques et évolutifs. *Annales Africaines de Médecine*; Vol.14 N°1 (2020)/ Articles.

[138] -Latteux, G., Lebdaï, S., Hoarau, N., et al. Évaluation de la prise en charge du cancer du rein métastatique à l'ère des thérapies ciblées. Étude clinique rétrospective sur six ans. *Progrès en urologie*, 2013, vol. 23, no 3, p. 184-194.

[139] - Adsay, N. Volkan.; Eble, John N. .; Srigley, John R. .; Jones, Edward C; Grignon, David J. Mixed Epithelial and Stromal Tumor of the Kidney *The American Journal of Surgical Pathology* 24(7):p 958-970, July 2000.

[140] -Holger Moch ^{a 1}, Mahul B. Amin ^{b c}, Daniel M. Berney ^{d e}, Eva M. Compérat ^f, Anthony J. Gill ^{g h 1}, Arndt Hartmann ⁱ, Santosh Menon ^j, Maria R. Raspollini ^k, Mark A. Rubin ^l, . The 2022 World Health Organization Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. *European Urology* Volume 82, Issue 5, November 2022, Pages 458-468.

[141] -Wang H-Y, Mills SE: KIT and RCC are useful in distinguishing chromophobe renal cell carcinoma from the granular variant of clear cell renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* 29:640-646, 2005.

[142] - Melissa Tjota, Heather Chen, MD, Megan Parilla, MD, Pankhuri Wanjari, PhD, Jeremy Segal, MD, PhD, and Tatjana Antic, MD. Eosinophilic Renal Cell Tumors With a TSC and MTOR Gene Mutations Are Morphologically and Immunohistochemically Heterogeneous. *Clinicopathologic and Molecular Study. The American Journal of Surgical Pathology* 44(7):p 943-954, July 2020.

[143] -Rahma Melki. Cours De Génétique Moléculaire 2021.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

[144] - Ugo Testa, Elvira Pelosi, Germana Castelli. Genetic Alterations in Renal Cancers: Identification of The Mechanisms Underlying Cancer Initiation and Progression and of Therapeutic Targets. MPDI, Journals, Medecines, 2020 Volume 7, Issue 8.

[145] - Veronique Marck, Laboratoire de pathologie Institut Curie, Paris, Manuel technique D'anatomo-cytopathologie. 2010; 3; 11; 11-18; 35-63.

[146] - Zixing Wang, Tae Beom Kim, Bo Peng, Jose A. Karam, Chad J. Creighton, Aron Joon, Fumi Kawakami, Patricia Trevisan, Eric Jonasch, Chi-Wan Chow, Sarcomatoid Renal Cell Carcinoma Has a Distinct Molecular Pathogenesis, Driver Mutation Profile and Transcriptional Landscape. 2017. 1-27.

[147] - Enrique Rodríguez-Zarco, Jesús Machuca-Aguado,¹ Laura Macías-García,² Ana Vallejo-Benítez,³ and Juan José Ríos-Martín . Metanephric adenoma: molecular study and review of the literature. *Oncotarget*. 2022; 13: 387–392.

[148] - Frédéric Dugay, Julien Dagher, Grégory Verhoest, Catherine Henry, Sylvie Jaillard, Yannick Arlot-Bonnemains, Karim Bensalah, Cécile Vigneau, Nathalie Rioux-Leclercq, Marc-Antoine Belaud-Rotureau. Cytogénétique des carcinomes rénaux [Cytogenetics profiles of renal carcinoma]. *j.morpho*. 2014.02.006ff. fahal-01025708f.

[149] - Alt AL, Boorjian SA, Lohse CM, Costello BA, Leibovich BC, Blute ML. Survival after complete surgical resection of multiple metastases from renal cell carcinoma. *Cancer* 2011; 117:2873–82.

[150] - Gerlinger M, Horswell S, Larkin J, Rowan AJ, Salm MP, Varela I, Et Al. Genomic Architecture And Evolution Of Clear Cell Renal Cell Carcinomas Defined By Multiregion Sequencing. *Nature Genetics* 2014; 46(3):225.

[151] - Kenji Tamura¹, Yuki Kanazashi², Chiaki Kawada¹, Yuya Sekine^{2,3}, Kazuhiro Maejima², Shingo Ashida¹, Takashi Karashima¹, Shohei Kojima², Nickolas F. Parrish², Shunichi Kosugi², Chikashi Terao², Shota Sasagawa², Masashi Fujita², Todd A. Johnson², Yukihide Momozawa², Keiji Inoue¹,. Variant spectrum of von Hippel–Lindau disease and its genomic heterogeneity in Japan *Human Molecular Genetics*, 2023, Vol. 00, 00, 1–9.

[152]. Yu JL, Rak JW, Coomber BL, Hicklin DJ, Kerbel RS. Effect Of P53 Status On Tumor Response To Antiangiogenic Therapy. *Science* 2002; 295 (5559):1526.

[153] - Fred Donskov, Cathy Anne Pinto, Raluca Predoiu, Claire Fox. Molecular analysis and favorable clinical outcomes in real-world patients with metastatic renal cell carcinoma. *Clinical Pathology* 2022, Pages 1268-1277.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

[154] - Kalle E. Mattila, Paula Vainio, Panu M. Jaakkola. Prognostic Factors for Localized Clear Cell Renal Cell Carcinoma and Their Application in Adjuvant Therapy. MDPI Journals Cancers 2022 Volume 14 Issue 1 10.3390/cancers14010239.

[155] - Camille dupin, celinemerino, Colette demnere. Macroscopie des organes 2008.

[156] - Xavier Leroy, Julien Edeline, Nathalie Rioux-Leclercq. Place du pathologiste dans la prise en charge du carcinome rénal en situation néoadjuvante. Annales de pathologie (2011) 31, 466—471.

[157] - Brian Shuch a, , Ali Amin b, Andrew J. Armstrong c, John N. Eble d, Vincenzo Ficarra e, Antonio Lopez-Beltran f, Guido Martignoni g, Brian I. Rini h, Alexander Kutikov i. Understanding Pathologic Variants of Renal Cell Carcinoma: Distilling Therapeutic Opportunities from Biologic Comple EurUrol (2014).

[158] - Kyle A. Blum¹, Sounak Gupta², Satish K. Tickoo², Timothy A. Chan³, Paul Russo¹, Robert J. Motzer⁴, Jose A. Karam^{5,6} and A. Ari Hakimi. Sarcomatoid renal cell carcinoma: biology, natural history and management. nature reviews | urology, 2020, volume 17, 659-678.

[159] -Michail Alevizakos, Apostolos Gaitanidis, Dimitrios Nasioudis, Pavlos Msaouel, Leonard J. Appleman. Sarcomatoid Renal Cell Carcinoma: Population-Based Study of 879 Patients. Clinical Genitourinary Cancer Vol 17, issue3, 2019, PAGES e447-e453.

[160] - Khaled Abdelfattah Murshed, Mohammed Akhtar, Mohamed Ben-Gashir. Multilocular cystic renal neoplasm of low malignant potential extending into the perinephric adipose tissue. Human Pathology: Case Reports 17 (2019) 200-305.

[161] - Tariq Murad, M.D., Ph.D., William Komaiko, M.D., Ryoichi Oyasu, M.D., And Kenneth Bauer, Ph.D. Multilocular Cystic Renal Cell Carcinoma. Am J Clin Pathol 1991; 95:633-637

[162-] Rupunder Kaur, Vijay Shrawan Nijhawan, Ayushi Kediya, Vishesh Dhawan, Sahil Singhal, Ashmita Joshi. Multilocular Cystic Renal Neoplasm of Low Malignant Potential in a Patient with Chronic Pyelonephritis and End-Stage Renal Disease: A Rare Case Report. Mullana, Ambala 133207, Haryana, India 2023.

[163] - B. Ya. Alekseev, I. M. Shevchuk, G. D. Efremov, S. I. Samoylova. Multilocular cystic renal neoplasm of low malignant potential: experience of N.N. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology. Vol 13, No 3 (2017).

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

[164] - W. Marston Linehan, M.D., Paul T. Spellman, Ph.D., Christopher J. Ricketts, Ph.D., Chad J. Creighton, Ph.D., Suzanne S. Fei, Ph.D., Caleb Davis, Ph.D., David A. Wheeler, Ph.D., Bradley A. Murray, Ph.D. Comprehensive Molecular Characterization of Papillary Renal-Cell Carcinoma. *n engl j med* 374;2 nejm.org January 14, 2016.

[165] -Daisuke KiyozawaMD a, Kenichi Kohashi MD, PhD a, Dai Takamatsu MD a,Takeo Yamamoto MD , Masatoshi Eto MD, PhD b, Takeshi Iwasaki MD a,c,JunichiMotoshita MD, PhD c, Tatsuro Shimokama. Morphological, immunohistochemical, and genomic analyses of papillary renal neoplasmwith reverse polarity**Human Pathology* (2021) 112, 48e58.

[166] - D Eiss, F Larousserie, A Mejean, M Ghouadni, S Merran, JM Correas et O Hélénon. Adénome oncocytaire du rein : redéfinition des critères diagnostiques en tomodensitométrie. *J Radiol*2005; 86:1773-82.

[167] - Hannah Warren, Joana B. Neves, and Maxine G. B. Tran. Renal oncocytoma: landscape of diagnosis and management.2021 *BJU International*.

[168] -Maher Abdessater, M.Ph, Anthony Kanbar , Eva Comperat , Adrien Dupontathenor, Louise Alechinsky, Martin Mouton, Philippe Sebe. Renal Oncocytoma: an algorithm for diagnosis and management. 2020 published by Elsevier.

[169]-JoanaB.Neves, RebeccaVarley, Stefano Agnesi, John Withington, Filipe B. Rodrigues, Hannah Warren, Yuigi Yuminaga, Umberto Capitanio, Nicola Rode, Lee Grant, My-Anh Tran-Dang. Growth and renal function dynamics of renal oncocytomas in patients on active surveillance. *BJU International* 2021 Volume 128, Issue 6 p. 722-727.

[170] - Francesco Trevisani, Matteo Floris, Roberto Minnei, Alessandra Cinque. Renal Oncocytoma: The Diagnostic Challenge to Unmask the Double of Renal Cancer. *Int. J. Mol. Sci.* 2022, 23(5), 2603.

[171] -Kuroda N, Guo L, Toi M, et al: Paxillin: application of immunohistochemistryto the diagnosis of chromophobe renal cell carcinoma andoncocytoma. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 9:315-318, 2001.

[172] -Patton KT, Tretiakova MS, Yao JL, et al: Expression of *RON* proto oncogenein renal oncocytoma and chromophobe renal cell carcinoma.*Am J Surg Pathol* 28:1045-1050, 2004.

[173] -Pavlovich CP, Walther MM, Eyler RA, et al: Renal tumors in theBirt-Hogg-Dube syndrome. *Am J Surg Pathol* 26:1542-1552, 2002.

[174] -Klatte T, Han KR, Said JW, Bohm M, Allhoff EP, Kabbinavar FF, Et Al. Pathobiology And Prognosis Of Chromophobe Renal Cell Carcinoma. *Uroloncol*2008; 26:604.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [175] - Yddoussalah Othmane,¹& Lahyani Mounir,¹ Karmouni Tarik,¹ Elkhader Khalid,¹ Koutani Abdellatif,¹ et Ibn AttyaAndaloussi Ahmed. Chromophobe renal cell carcinoma: about four cases and review of literature. *PanAfr Med J*. 2015; 22: 123.
- [176] -Aurélien Morini, Tom Drossart, Marc-olivier Timsit Mathilde Sibony, Viorel Vasiliu, Anne-Paule Gimenez-Roqueplo, Judith Favier, Cécile Badoual, Arnaud Mejean, Nelly Burnichon, Virginie Verkarre. Low-grade oncocytic renal tumor (LOT): mutations in mTOR pathway genes and low expression of FOXI1. *Modern Pathology*. Volume 35, Issue 3, March 2022, Pages 352-360.
- [177] - Trpkov K, Yilmaz A, Uzer D, Dishongh KM, Quick CM, BismarTA, et al. Renal oncocytoma revisited: a clinicopathological study of 109 cases with emphasis on problematic diagnostic features: problematic features in oncocytoma. *Histopathology* 2010; 57:893—906.
- [178] -SixteThierry a, Wassila ElAlami-Thomas b, Sébastien Cazinc, Dan Christian Chiforeanua, Sarah Medanea, Frédéric Dugayd, Solène-Florence Kammerer-Jacqueta, Pedram Arganie, Brigitte Laguerref, Nathalie Rioux-Leclercq. Low-grade eosinophilic unclassified renal cell carcinoma, a recently proposed entity in the spectrum of eosinophilic renal cells tumors: Report of one case and discussion. *Annales de pathologie* (2018).
- [179] - Jinchao Chen, Desheng Cai, Kan Gong, And Shaoxing Zhu. Collecting Duct Carcinoma Of The Kidney: Analysis Of 74 Cases From Multiple Centers. *Urology* 164: 163–168, 2022. © 2022 Elsevier.
- [180] - Amine EL. Houmaidi, Mohammed Aynaou, Tarik Mhann, Paapa dua boating a, Mehdi Chennoufi a, Ali Barki. A huge collecting duct carcinoma of the kidney in an elderly woman: Diagnosis and management challenge (uncommon condition) *Urology Case Reports* 33 (2020) 101375.
- [181] - Jinchao Chen ¹, Desheng Cai ², Kan Gong ³, Shaoxing Zhu. Collecting Duct Carcinoma of the Kidney: Analysis of 74 Cases From Multiple Centers. Elsevier Volume 164, June 2022, Pages 163-168.
- [182] - Tielin Wu, Min Yin, Harris Haleem. A rare curative case of collecting duct carcinoma. *Urology Case Reports* 41 (2022) 101981.
- [183]-Gerardo Cabanillas MD ^{a 1}, Diego Montoya-errillo MD ^{b 1}, Oleksandr Kryvenko , Sumanta K. Pal MD ^e, Javier A. Arias-Stella III MD. Collecting duct carcinoma of the kidney: diagnosis and implications for management. Volume 40, Issue 12, December 2022, Pages 525-536.
- [184] - Amin MB, Smith SC, Agaimy A, *et al.* Collecting duct carcinoma versus renal medullary carcinoma: an appeal for nosologic and biological clarity. *Am J Surg Pathol* 2014; 38: 871–874.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [185] - Alexis Elliott; Evelyn Bruner, Renal Medullary Carcinoma Arch Pathol Lab Med (2019) 143 (12): 1556–1561.
- [186] - Gerardo Cabanillas, MDa,1 , Diego Montoya-Cerrillo, MDb,1 , Oleksandr N. Kryvenko, MDc,d , Sumanta K. Pal, MDe , Javier A. Arias-Stella III. “Collecting duct carcinoma of the kidney: diagnosis and implications for management”. Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations 00 (2021) 1–12.
- [187] -Young AN, Amin MB, Moreno CS, et al: Expression profiling of renal epithelial neoplasms: a method for tumor classification and discovery of diagnostic molecular markers. Am J Pathol 158:1639-1651, 2001.
- [188] - K. Bensalaha, b, L. Albigesa, c, J.-C. Bernhardt, d, P. Bigota, e, T. Bodina, f, R. Boissier a, g, J.-M. Correas, h, P. Gimela, i, J.-F. Heteta, j, J.-A. Longa, k, F.-X. Nouhaud, l, I. Ouzaïda, m, N. Rioux-Leclercq, n, A. Méjeana, o. Recommandations françaises du Comité de Cancérologie de l’AFU — Actualisation 2018—2020 : prise en charge du cancer du rein. Progrès en urologie (2018) 28, S3—S31.
- [189] - Sean R. Williamson. Clear cell papillary renal cell carcinoma: an update after 15 years. Pathology Elsevier Volume 53, Issue 1, January 2021, Pages 109-119.
- [190] - Sukov WR, Hodge JC, Lohse CM, et al. TFE3 rearrangements in adult renal cell carcinoma: clinical and pathologic features with outcome in a large series of consecutively treated patients. Am J Surg Pathol. 2012; 36:663–670.
- [191] - Aydin H, Chen L, Cheng L, et al. Clear cell tubulopapillary renal cell carcinoma: a study of 36 distinctive low-grade epithelial tumors of the kidney. Am J Surg Pathol. 2010; 34:1608–1621.
- [192] - Jianping Zhao, Eduardo Eyzaguirre, Clear Cell Papillary Renal Cell Carcinoma .Arch Pathol Lab Med (2019) 143 (9): 1154–1158.
- [193] - Yasser Ged , Ying Bei Chen, Andrea Knezevic , Mark T.A. Donoghue , Marial. Carlo , Chung-Han Lee , Darren R. Feldman , Sujata Patil A. Ari Hakimi , Paul Russo , Martin H. Voss , Robert J. Motzer. Mucinous Tubular and Spindle-Cell Carcinoma of the Kidney: Clinical Features, Genomic Profiles, and Treatment Outcomes. Clinical Genitourinary Cancer Volume 17, Issue 4, August 2019, Pages 268-274.e1.
- [194] - Shrinidhi Nathany, Vidya Monappa, Mucinous Tubular and Spindle Cell Carcinoma: A Review of Histopathology and Clinical and Prognostic Implications. Arch Pathol Lab Med (2020) 144 (1): 115–118.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

[195] - Adamane, Shraddha A; Menon Santosh; Prakash Gagan, Bakshi, Ganesh, Joshi Amit, Popat Palak , Desai Sangeeta. Mucinous tubular and spindle cell carcinoma of the kidney. A case series with a brief review of the literature. *Indian Journal of Cancer* 57(3):p 267-281, Jul-Sep 2020.

[196] -Paner GP, Srigley JR, Radhakrishnan A, et al: Immunohistochemical analysis of mucinous tubular and spindle cell carcinoma and papillary renal cell carcinoma of the kidney: significant immunophenotypic overlap warrants diagnostic caution. *Am J Surg Pathol* 30:13-19, 2006.

[197] - Judy Sarungbam , Rohit Mehra , Scott A. Tomlins, Steven C. Smith, Gowtham Jayakumaran, Hikmat Al-Ahmadie, Anuradha Gopalan, Sahussapont J. Sirintrapun, Samson W. Fine, Yanming Zhang, Mahul B. Amin, Victor E. Reuter Ying-Bei Chen, Satish K. Tickoo. Tubulocystic renal cell carcinoma: a distinct clinicopathologic entity with a characteristic genomic profile. *USCAP, SPRINGER NATURE, Modern Pathology* (2019) 32:701–709.

[198] -Harris SC, Hird PM, Shortland JR: Immunohistochemistry and lectin histochemistry in sarcomatoid renal cell carcinoma: a comparison with classical renal cell carcinoma. *Histopathology* 15:607-616, 1989.

[199] - Tae-Soo Choi, Dong-Gi Lee, Kyy-Yeoun Won, Gyeong-Eum Min. Tubulocystic Renal Cell Carcinoma Is Not an Indolent Tumor: A Case Report of Recurrences in the Retroperitoneum and Contralateral Kidney. *Medicina* 2021, 57(8), 851.

[200] - Abhishek Shah, Priti Lal, Erik Toorens, Matthew B. Palmer, Lauren Schwartz, MD,* Norge Vergara, Thomas Guzzo, and Anupma Nayak. Acquired Cystic Kidney Disease-associated Renal Cell Carcinoma (ACKD-RCC) Harbor Recurrent Mutations in KMT2C and TSC2 Genes. *Am J Surg Pathol* 2020; 44:1479–1486.

[201] - Aaron Yunker, Luke Holde, Joshua Nething. Aaron Yunker, Luke Holder, Joshua Nething. Newly Described Eosinophilic, Solid and Cystic Renal Cell Carcinoma: A Case Report and Review of the Literature. *Arch Nephrol Urol* 2020; 3 (2): 038-045.

[202] - Trpkov, Kiril Md, Frcpc*; Abou-Ouf, Hatem Phd*; Hes, Ondřej Md, Phd[†]; Lopez, Jose I. Md, Phd[‡]; Nesi, Gabriella Md[§]; Comperat, Eva Md^{||}; Sibony, Mathilde Md[¶]; Osunkoya, Adeboye O. Md[#]; Zhou, Ming Md, Phd^{**}; Gokden, Neriman. Eosinophilic Solid and Cystic Renal Cell Carcinoma (Esc Rcc). Further Morphologic and Molecular Characterization of Esc Rcc as a Distinct Entity. *The American Journal Of Surgical Pathology* 41(10): P 1299-1308, October 2017.

[203] - James J Hsieh, Valerie Le1, Dengfeng Cao, Emily H Cheng and Chad J Creighton4. Genomic classifications of renal cell carcinoma: a critical step towards the future application of personalized kidney cancer care with pan-omics precision. *J Pathol* 2018; 244: 525–537.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [204] -Deepika Sirohi¹ Steven C Smith², 3 Neeraj Agarwal⁴ Benjamin L Maughan. Unclassified Renal Cell Carcinoma: Diagnostic Difficulties And Treatment Modalities. Research And Reports In Urology 2018 p.205-217.
- [205] - NejdetKarşıyakalı, Mahir Bülent Özgen, Bora Özveren, Işın Doğan Ekici, Levent Türkeri. A Case of Unclassified Renal Cell Carcinoma Initially Considered as Translocation RCC and Review of Literature. Bull Urooncol 2021; 20 (2):122-125.
- [206] - Akira Yamamoto, Tsutomu Tamada, Atsushi Higaki, Yuki Arita, Yoshiko Ueno, Takamichi Murakami, Masahiro Jinzaki. Evaluation of the clinical behavior of unclassified renal cell carcinoma and its imaging findings on computed tomography and magnetic resonance imaging based on World Health Organization (WHO) 2022. Japanese Journal of Radiology. 2023. 1604-023-01484-1.
- [207] -Karakiewicz PI, Hutterer GC, Trinh QD, Pantuck AJ, Klatte T, Lam JS, Et Al. Unclassified Renal Cell Carcinoma: An Analysis Of 85 Cases. BJU Int 2007;100:802-8.
- [208] -Pierre I. Karakiewicz, Georg C. Hutterer, Quoc-Dien Trinh, Allan J. Pantuck, Tobias Klatte, John S. Lam, Francois Guille, Alexandre De La Taille. Unclassified renal cell carcinoma: an analysis of 85 cases. BJU International 2007, Volume 100, Issue 4 p. 802-808.
- [209] -Mahmut Akgul, Liang Cheng. Immunophenotypic and pathologic heterogeneity of unclassified renal cell carcinoma: a study of 300 cases. Human Pathology Volume 102, August 2020, Pages 70-78.
- [210] -Chen YB, Xu J, Skanderup AJ, et al. Molecular analysis of aggressive renal cell carcinoma with unclassified histology reveals distinct subsets. Nat Commun. 2016; 7:13131.
- [211] -Truong LD, Shen SS. Immunohistochemical diagnosis of renal neoplasms. Arch Pathol Lab Med 2011; 135:92e109.
- [212] - Nathalie Rioux-Leclercq- Rare renal tumors. Case no 5. Translocation renal carcinomas. Annales de pathologie (2014) 34, 153—156.
- [213] - Pena-Llopis S, Vega-Rubin-De-Celis S, Liao A, Leng N, Pavia-Jimenez A, Wang S, Et Al. BAP1 Loss Defines. A New Class Of Renal Cell Carcinoma. Nature Genetics 2012; 44 (7):751-9.
- [214] - Chian-Garcia CA, Torres-Cabala CA, and Eyer R et al. Renal cell carcinoma in children and young adults: a clinico pathologic and immunohistochemical study of 14 cases [abstract]. Mod Pathol. 2003(16):145A.
- [215] - Pedram Argani, MiT family translocation renal cell carcinoma. Seminar in Diagnostic Pathology 32(2015) 103-113.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

[216] - Bruder E, Passera O, Harms D, et al. Morphologic and molecular characterization of renal cell carcinoma in children and young adults. *Am J Surg Pathol*. 2004; 28:1117–1132.

[217] - Komai Y, Fujiwara M, Fujii Y, et al. Adult Xp11 translocation renal cell carcinoma diagnosed by cytogenetics and immunohistochemistry. *Clin Cancer Res*. 2009; 15:1170–1176.

[218] - Mahmut Akgul, Sean R Williamson, Dilek Ertoy, Pedram Argani. Diagnostic approach in TFE3-rearranged renal cell carcinoma: a multi-institutional international survey. *Journal of Clinical Pathology*, 2020-Volume 74, Issue 5.

[219] - M Akgul, O Saeed, D Levy, SA Ma Morphologic And Immunohistochemical Characteristics Of Fluorescent In Situ Hybridization Confirmed TFE3-Gene Fusion Associated Renal Cell Carcinoma. Home / The American Journal of Surgical Pathology, 2020 Volume 44, Number 11.

[220] - Xiang Dong, Yuxin Chen, Jun Pan, Wenliang Ma. Clinicopathological features and prognosis of TFE3-positive renal cell carcinoma. *Front. Oncol*, 06 October 2022 Sec. Genitourinary Oncology Volume 12 - 2022

[221] - Solène-Florence, Kammerer-Jacquet, Camille Gandon, Frederic Dugay, Brigitte Laguerre, Benoit Peyronnet, Romain Mathieu, Grégory Verhoest, K Comprehensive study of nine novel cases of TFE3-amplified renal cell carcinoma: an aggressive tumour with frequent PDL1 expression. *Histopathology*, 2022, Volume 81, Issue 2, p. 228-238.

[222] - Rajal B. Shah, MD,* Bradley A. Stohr, MD, PhD,† Jin Tu Zheng, PhD,* Yuan Gao, MD,‡ Christopher G. Przybycin, MD,* Jane Nguyen, MD, PhD,* Roni M. Cox, MD,* Fariborz Rashid-Kolvear,. “Renal Cell Carcinoma With Leiomyomatous Stroma” Harbor Somatic Mutations of TSC1, TSC2, MTOR, and/or ELOC (TCEB1): Clinicopathologic and Molecular Characterization of 18 Sporadic Tumors Supports a Distinct Entity *Am J Surg Pathol* Volume 00, Number 00, ” 2019.

[223] - Renzo G. DiNatale, Alexander N. Gorelick, Vladimir Makarov, Kyle A. Blum, Andrew W. Silagy a, Benjamin Freeman a, Diego Chowell b, Julian Marcon a, Roy Mano a, Alex Sanchez a, Kyrollis Attalla a, Stanley Weng . Chan b, Ed Reznik c.Ari Hakimi. Putative Drivers of Aggressiveness in TCEB1-mutant Renal Cell Carcinoma: An Emerging Entity with Variable Clinical Course. *Elsevier, European Urology Focus* Volume 7, Issue 2, March 2021, Pages 381-389.

[224]-Yan Wang , Peng Zhao , Lili Wang , Jigang Wang , Xiaobin Ji , Yunxia Li , Hailei Shi, Yujun Li Wei Zhang , Yanxia Jiang. Analysis of clinico pathological and molecular features of ELOC (TCEB1)- mutant renal cell carcinoma. *Pathology Research and Practice* Volume 235, July 2022, 153960.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

[225]-Guangxi Sun¹ , Xingming Zhang¹ , Jiayu Liang¹ , Xiuyi Pan² , Sha Zhu¹ , Zhenhua Liu¹ , Cameron M. Armstrong³ , Jianhui Chen⁴ , Wei Lin⁵ , Banghua Liao¹ , Tianhai Lin¹ , Rui Huang, Mengni Zhang² , Linmao. Integrated Molecular Characterization of Fumarate Hydratase–deficient Renal Cell Carcinoma. 2021 American Association for Cancer Research. Clin Cancer Res 2021; 27:1734–43.

[226]- Hubert D. Lau, Emily Chan, Alice C. Fan, Christian A. Kunder, Sean R. Williamson, Ming Zhou, Md, Muhammad T. Idrees, Fiona M. Maclean, Anthony J. Gill, Md, And Chia-Sui Kao. A Clinicopathologic And Molecular Analysis Of Fumarate Hydratase-Deficient Renal Cell Carcinoma In 32 Patients. Am J Surg Pathol 2020; 44:98–110.

[227]- Jack P. Gleeson, Ines Nikolovski, Rendo Dinatale, Mark Zucker. Comprehensive Molecular Characterization and Response to Therapy in Fumarate Hydratase–Deficient Renal Cell Carcinoma. Clin Cancer Res (2021) 27 (10): 2910–2919.

[228]-Tsung-Heng Tsai, Wen-Ying Lee. Succinate Dehydrogenase–Deficient Renal Cell Carcinoma. Arch Pathol Lab Med (2019) 143 (5): 643–647.

[229]- Wenjuan Yu, Yuewei Wang, Yanxia Jiang, Wei Zhang, Yujun Li. Genetic analysis and clinicopathological features of ALK-rearranged renal cell carcinoma in a large series of resected Chinese renal cell carcinoma patients and literature review. Histopathology, 2017- Volume 71, Issue 1 p. 53-62.

[230]- Marie Jeanneaua, Valerie Gregoirea, Claude Desplechainb, Fabienne Escandec, Dan Petre Tica d, Sebastien Aubert a, Xavier Leroy. ALK rearrangements-associated renal cell carcinoma (RCC) with unique pathological features in an adult. Pathology - Research and Practice Volume 212, Issue 11, November 2016, Pages 1064-1066.

[231]- Jing Yang¹, Lei Dong², Hong Du¹, Xiu-bo Li¹, Yan-xiao Liang¹ and Guo-rong Liu. ALK-TPM3 rearrangement in adult renal cell carcinoma: a case report and literature review. Yang et al. Diagnostic Pathology (2019).

[232] -Sintawat Wangsiricharoen, Minghao Zhong, and Pedram Argani. ALK-rearranged Renal Cell Carcinoma (RCC): A Report of 2 Cases and Review of the Literature Emphasizing the Distinction Between VCL-ALK and Non-VCL-ALK RCC. International Journal of Surgical 2021 Volume 29 Pathology 1-7.

[233] - Naoto Kuroda, Emiko Sugawara, Hironori Kusano, Yoshiaki Yuba, Kenji Yorita¹, Kengo Takeuchi. A review of ALK-rearranged renal cell carcinomas with a focus on clinical and pathobiological aspects. Pol J Pathol 2018; 69 (2): 109-113.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

[234]- Pavlos Msaouel, Andrew L. Hong, Elizabeth A. Mullen, Michael B. Atkins, Cheryl Lyn Walker, Chung Han Lee, Marcus A. Carden, Giannicola Genovese, W. Marston Linehan. Diagnosis, Management and Clinical Trial Eligibility Criteria for Patients With Renal Medullary Carcinoma. Elsevier, Clinical Genitourinary Cancer Volume17, Issue1, February 2019, Pages 1-6.

[235] -Thomas Haupt, Oluwa. Segun, Akinyemi, Richu A. Raju, Andrew. Wadley, Siobhan. Nnorom, Vanessa Aponte. Renal Medullary Carcinoma: A Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Analysis. Elsevier Journal of Surgical Research Volume 292, December 2023, Pages 1-6.

[236]- Pavlos Msaouel, Giannicola Genovese, Nizar M. Tannir. Renal Cell Carcinoma of Variant Histology: Biology and Therapies. Elsevier, Hematology/Oncology Clinics of North America Volume 37, Issue 5, October 2023, Pages 977-992.

[237] - A. Khabira, L. Mnif a, S. KrichenMakni a, H. Fakhfakh b, T. Sellami Boudawara - Le carcinome médullaire du rein : une observation Renal medullary carcinoma: a case report. Cancer/Radiothérapie 10 (2006) 134–136.

[238] - Liu Q, Galli S, Srinivasan R, et al. Renal medullary carcinoma: molecular, immuno histochemistry, and morphologic correlation. Am J Surg Pathol. 2013; 37:368–74.

[239-] Gupta, Ruta MD; Billis, Athanase MD; Shah, Rajal B. MD; Moch, Holger MD; Osunkoya, Adeboye O. MD; Jochum, Wolfram MD; Hes, Ondrej MD; Bacchi, Carlos E. Carcinoma of the Collecting Ducts of Bellini and Renal Medullary Carcinoma Clinicopathologic Analysis of 52 Cases of Rare Aggressive Subtypes of Renal Cell Carcinoma With a Focus on Their Interrelationship. The American Journal of Surgical Pathology, 2012, 36(9): p 1265-1278.

[240] - Aliyu HO, Adamu ZA, Oyelowo N, Mohammed A. A rare case of metanephric adenofibroma in a young adult in Zaria: a case report and review of literature. Vol. 13 No. 2 (2022): Annals of Tropical Pathology.

[241] - T. Jiang ^a, W. Li ^a, D. Lin ^b, J. Wang ^a, F. Liu ^a, Z. Ding. Imaging features of metanephric adenoma and their pathological correlation. Clinical Radiology. Volume 74, Issue 5, May 2019, Pages 408.e9-408.e17.

[242] - Prince Raj, Ashwini Khanolkar, Yogesh Kumar Sarin. Metanephric Adenofibroma Masquerading as Wilms' Tumor. APSP Journal of Case Reports.2016- Vol 7, No 5.

[243]-Dominique V.C. de Jel, Janna A. Hol , Ariadne H.A.G. Ooms , Ronald R. de Krijger, Marjolijn C.J. Jongmans , Annemieke S. Littooi , Jarno Drost , Martine van Grotel , Marry M. van den Heuvel-Eibrink. Paediatric metanephric tumours: a clinicopathological and molecular characterisation. Critical Reviews in Oncology/Hematology, Volume 150, June 2020, 102970.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

[244] Xiaohua Zhang, Prabin Kumar Yadav, Qian Niu, Hui Cheng, Yao Xiao, Yuhan Wang, Huiming GUI, Hanzhang Wang, Ronald Rodriguez, Zhiping Wang. Reevaluation of metanephric stromale tumor two decades after it was named: A narrative review. *Journal of Pediatric Urology* Volume 16, Issue 6, 2020, pages 822-829.

[245] - Sanjun Guo^{1†}, Huan Qian^{2†}, Hong Zhu¹, Yue Yang¹, Xudan Yang^{1, 3} and Huajun Sun. Metanephric stromal tumor in an adult with PDGFRA mutation: a case report. *Guo et al. Diagnostic Pathology* 2023; pages 1-6.

[246] - Mustafa Ozan Horsanali, Yüksel Yilmaz, Kutun Ozer, Osman Kose, Fulya Cakalagaoglu, Demet Etit. Mixed Epithelial And Stromal Tumor Of Kidney; Two Case Reports Of Rare Benign Kidney Tumor. 2016, S1558-7673 (16) 30318-4.

[247] - Sébastien Aubert. Tumeur mixte épithéliale et stromale. *Pathologie tumorale rénale*, 2014, 147-159. %249- Amin Tickoo. Mckenny.Paner. Shen. Smith. Al-Ahmadie. Velazquez. Cubilla. *Diagnostic Pathology, Genitourinary, Second Edition* 2017. ISBN 978-0-323-37714-0

[248] -Bhatt JR, Richard PO, Kim NS, et al. Natural history of renal angiomyolipoma (AML): most patients with large AMLs >4 cm can be offered active surveillance as an initial management strategy. *EurUrol*2016; 70: 85–90.

[249] -Abdelouahed Lasri, Mohammed Alae Touzani, Mounir Lahyani, Tarik Karmouni, Khalid Elkhader, Abdellatif Koutani, Ahmed Ibn Attya Andaloussi. Malignant renal epithelioid angiomyolipoma (EAML): about a rare case. *Pan African Medical Journal* 2019 ISSN 1937-8688.

[250]-Pierre-Marie Lavrut, Philippe Paparel, Myriam Decaussin- Petrucci. Epithelioid angiomyolipoma of the kidney. *Annales de Pathologie* Volume 37, issue 2, April 2017, pages 182-187

[251] - Jun Zhang, Wen-Juan Wang, Li-Hong Chen, Ning Wang, Ming-Wen Wang, Hao Liu, Li-Juan Pang, Han-Guo Jiang and Yan Qi. Primary renal malignant epithelioid angiomyolipoma with distant metastasis: a case report and literature review. *Sec. Genitourinary Oncology* Volume 13 – 2023.

[252] - S Kammoun, M Rekik, M Sehli. Hémangioblastome cérébelleux et rétinien juxtapapillaire dans le cadre de la maladie de Von Hippel-Landau. *Revue de Neurologie* Vol 178, 2022, page S98.

[253] - Ashley Hagiya, Ming Zhou and Manju Aron. Juxtaglomerular Cell Tumor With Atypical Pathological Features: Report of a Case and Review of Literature. 2019 *IJSP* vol 28, Issue 1, 87-91.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

[254] -Shuan gjian Jiang, Yun Yang, Rong pei Wu, ChiZ hang, Yiming Tang, and Cheng qi ang. Characterization and Management of Juxtaglomerular Cell Tumor : Analysis of 9 Cases and Literature Review. BALKAN MEDICAL JOURNAL 2020, 37 (5), 287-290.

[255]-Sounak Gupta MBBS, PhD, Andrew L. Folpe MD, Jorge Torres Mora MD, Victor E. Reuter M D, Jonathan E. Zuckerman. Immuno histochemical; expression of renin and GATA 3 help distinguish juxtaglomerular cell tumors from renal glomus tumors. Human Pathology, vol 128, 2022, pages 110-123.

[256] - Eugenio Scanziani. Immunohistochemical Staining of Fixed Tissues. Mycoplasma Protocols 1998- Springer; pp133-140.

[257]-David J-Dabbs. Diagnostic immuno histochemistry, Theranostic and genomic applications; Libery of Congress Cataloging-in-Publication Data 2014.

[258] - Victor E. Reuter, Pedram Argani, w Ming Zhou, PhD,z Brett Delahunt, FRCPA,y and Members of the ISUP Immunohistochemistry in Diagnostic Urologic Pathology Group. Best Practices Recommendations in the Application of Immunohistochemistry in the Kidney Tumors Report From the International Society of Urologic Pathology Consensus Conference. Am J Surg Pathol Volume 38, Number 8, August 2014

[259] - Wei Chang Colin Tan, Sanjna Nilesh Nerurkar, Hai Yun Cai, Harry Ho Man Ng, Duoduo Wu, Yu Ting Felicia Wee, Jeffrey Chun Tatt Lim, Joe Yeong, Tony Kiat Hon Lim. Overview of multiplex immunohistochemistry/ immunofluorescence techniques in the era of cancer immunotherapy. WILEY Online Libery,Cancer Communications ; 2020-Volume 40, Issue 4 p. 135-153.

[260] - Neriman Gokden, MD, Murat Gokden, MD, Dan C. Phan, MD, PhD, and Jesse K. McKenney, MD. The Utility of PAX-2 in Distinguishing Metastatic Clear Cell Renal Cell Carcinoma From its Morphologic Mimics An Immunohistochemical Study With Comparison to Renal Cell Carcinoma Marker. (Am J Surg Pathol2008; 32:1462–1467).

[261] - Chu P, Arber DA: Paraffin-section detection of CD10 in 505 Non hematopoietic neoplasms: frequent expression in renal cell carcinoma and endometrial stromal sarcoma. Am J Clin Pathol 113: 374-382, 2000.

[262] - Liu L, Qian J, Singh H, et al. Immunohistochemical analysis of chromophobe renal cell carcinoma, renal oncocytoma, and clear cell carcinoma: an optimal and practical panel for differential diagnosis. Arch Pathol Lab Med. 2007; 131:1290–7.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

[263] - S Ferrari et al. The gene Encoding Human Vimentin is located on the short arm of chromosome 10. Free PMC article.

[264] - Zachary A. Glaser, B.A.a, *, Harold D. Love, Ph.D.a , Shunhua Guo, B.M.b , Lan Gellert, M.D., Ph.D.b , Sam S. Chang, M.D., M.B.A.a , Stanley Duke Herrell, M.D.a , Daniel A. Barocas, M.D.a , David F. Penson, M.D., M.P.H.a , Michael S. Cookson, M.D.a , Peter E. Clark, M.D. TPX2 as a prognostic indicator and potential therapeutic target in clear cell renal cell carcinoma. *Urologic Oncology*, Volume 35, Issue 5, May 2017, Pages 286-293.

[265] -B. Ljungberg, F.I. Alamdari, T. Rasmuson* And G. Roos†. Follow-Up Guidelines For Nonmetastatic Renal Cell Carcinoma Based On The Occurrence Of Metastases After Radical Nephrectomy *Bju International* (1999), 84, 405–411.

[266] - Brannon AR, Reddy A, Seiler M, et al. Molecular stratification of clear cell renal cell carcinoma by consensus clustering reveals distinct subtypes and survival patterns. *Genes Cancer* 2010; 1:152–63.

[267] -Frank I, Blute ML, Leibovich BC, Cheville JC, Lohse CM, Zincke H. Independent validation of the 2002 American joint Committee on cancer primary tumor classification for renal cell carcinoma using a large, single institution cohort. *J Urol* 2005; 173:1889–92.

[268] -Langner C, Wegscheider BJ, Ratschek M, et al: Keratin immunohistochemistry in renal cell carcinoma subtypes and renal oncocytomas: a systematic analysis of 233 tumors. *Virchows Arch* 444:127-134, 2004

[269] - Mazal PR, Stichenwirth M, Koller A, et al: Expression of aquaporins and PAX-2 compared to CD10 and cytokeratin 7 in renal neoplasms: a tissue microarray study. *Mod Pathol* 18:535-540, 2005.

[270] -Pan C-C, Chen PC-H, Ho DM-T: The diagnostic utility of MOC31, BerEP4, RCC marker and CD10 in the classification of renal cell carcinoma and renal oncocytoma: an immunohistochemical analysis of 328 cases. *Histopathology* 45:452-459, 2004.

[271] -Avery AK, Beckstead J, Renshaw AA, et al: Use of antibodies to RCC and CD10 in the differential diagnosis of renal neoplasms. *Am J Surg Pathol* 24:203-210, 2000. 167- Langner C, Ratschek M, Rehak P, et al: CD10 is a diagnostic and prognostic marker in renal malignancies? *Histopathology* 45:460-467, 2004.

[272] - Kim M-K, Kim S: Immunohistochemical profile of common epithelial neoplasms arising in the kidney. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 10:332-338, 2002.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [273] - Delahunt B, Eble JN: Papillary renal cell carcinoma: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 105 tumors. *Mod Pathol* 10:537-544, 1997.
- [274] -Langner C, Ratschek M, Rehak P, et al: Expression of MUC1 (EMA) and E-cadherin in renal cell carcinoma: a systematic immunohistochemical analysis of 188 cases. *Mod Pathol* 17:180-188, 2004.
- [275] - Markku Miettinen KIT (CD117): a review on expression in normal and neoplastic tissues, and mutations and their clinicopathologic correlation. *Appl immunohistochem Mol Morphol*.2005.
- [276] - R. Choukroun¹, Y. Neuzillet, T. Leuret, P. Mongiat Artus ¹, de Kerviler ¹, F. Allory. Masson Lecomte¹. Oncocytomes rénaux diagnostiqués surbiopsie rénale : stratégie de prise en charge et devenir oncologique.Purol 2020.07.160.
- [277] -Martignoni G, Pea M, Chilosì M, et al: Parvalbumin is constantly expressed in chromophobe renal carcinoma. *Mod Pathol* 14:760-767, 2001 studies using cDNA microarrays. *Am J Surg Pathol* 27:199-205, 2003.
- [278] -Wu SL, Kothari P, Wheeler TM, et al: Cytokeratins 7 and 20 immunoreactivity in chromophobe renal cell carcinomas and renal oncocytomas. *Mod Pathol* 15:712-717, 2002.
- [279] –Linehan WM, Spellman PT et al. Comprehensive molecular characterization of papillary renal-cell carcinoma. *Cancer Genome Atlas Research Network N Engl J Med* 2016; 374:135–145.
- [280] -Petit A, Castillo M, Santos M, et al: KIT expression in chromophoberenal cell carcinoma: comparative immunohistochemical analysis ofKIT expression in different renal cell neoplasms. *Am J Surg Pathol*28:676-678, 2004.
- [281] - Khoury JD, Abrahams NA, Levin HS, et al: The utility of epithelial membrane antigen and vimentin in the diagnosis of chromophobe renal cell carcinoma. *Ann DiagPathol* 6:154-158, 2002.
- [282] -Martignoni G, Pea M, Brunelli M, et al: CD10 is expressed in a subsetof chromophobe renal cell carcinomas. *Mod Pathol* 17:1455-1463, 2004.
- [283] -Went P, Dirhofer S, Salvisberg T, et al: Expression of epithelial cell adhesion molecule (EpCam) in renal epithelial tumors. *Am J Surg Pathol* 29:83-88, 2005.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [284] - Shen SS, Krishna B, Chirala R, et al: Kidney-specific cadherin, aspecific marker for the distal portion of the nephron and related renal neoplasms. *Mod Pathol* 18:933-940, 2005.
- [285] - Argani P, Antonescu CR, Couturier J, et al. PRCC–TFE3 renal carcinomas: Morphologic, immuno histochemical, ultrastructural, and molecular analysis of an entity associated with the t(X;1)(p11.2;q21). *Am JSurgPathol*. 2002; 26:1553–1566.
- [286] - Calìo A, Segala D, Munari E, et al. MiT family translocation renal cell carcinoma: From the early descriptions to the current knowledge. *Cancers (Basel)* 2019; 11:1-12.
- [287] - Lin F, Brown RE, Shen T, et al: Immunohistochemical detection of P504S in primary and metastatic renal cell carcinomas. *Appl Immuno histochemical Morphol* 12:153-159, 2004.
- [288] - Calìo A, Segala D, Munari E, et al. MiT family translocation renal cell carcinoma: From the early descriptions to the current knowledge. *Cancers (Basel)* 2019; 11:1-12.
- [289] - Argani P, Lal P, Hutchinson B, Lui MY, Reuter VE, Ladanyi M. Aberrant nuclear immuno reactivity for TFE3 in neoplasms with TFE3 gene fusions: a sensitive and specific immunohistochemical assay. *Am JSurgPathol*. 2003; 27:750–761.
- [290] - Anna Calìo, Stefano Marletta, Guido Martignoni. TFE3 and TFE3-rearranged renal cell carcinomas: an immunohistochemical panel to differentiate from common renal cell neoplasms. *Original article* 481, 877-891(2022).
- [291] - Iliopoulos, O.; Levy, A.P.; Jiang, C.; Kaelin, W.G. Negative regulation of hypoxia-inducible genes by the von Hippel-Lindau protein. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1996, 93, 10595–10599.
- [292] - Tanimoto, K.; Makino, Y.; Pereira, T. Mechanism of regulation of the hypoxia-inducible factor-1 α by the von Hippel-Lindau tumor suppressor protein. *EMBO J*. 2000, 19, 4298–4309.
- [293] - Batavia, A.A.; Schraml, P.; Moch, H. Clear cell renal cell carcinoma with wild-type von Hippel-Lindau gene: A non-existent or new tumour entity? *Histopathology* 2019, 74, 60–67.
- [294] - Lee, Y.-S.; Vortmeyer, A.O.; Lubensky, I.A.; Vogel, T.W.; Ikejiri, B.; Ferlicot, S.; Benoît, Coexpression of erythropoietin and erythropoietin receptor in von hippel-lindau disease-associated renal cysts and renal cell carcinoma. *Clin. Cancer Res*. 2005, 11, 1059–1064.
- [295] - Maxwell, P.; Dachs, G.; Gleadle, J.; Nicholls, L.; Harris, A.; Stratford, I.; Hankinson, P. Hypoxia-inducible factor-1 modulates gene expression in solid tumors and influences both angiogenesis and tumor growth. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1997, 94, 8104–8109.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

[296] -A. Ouattara * , R. Hodonou , J. Avakoudjo , D. Cisse , B. Zango , I. Gandaho , F.D.J.M., Epidemiology of urologic cancers in university teaching hospital of Cotonou, Benin. Review about 158 cases of urologic cancers. Progrès en urologie (2012) 22, 261—265.

[297] -T. Darré · K. Amégbor · M. Kpatcha · K. Tengue · L. Sonhaye · K. Doh · M. Tchaou. Cancers urologiques au Togo: Urologic cancers in Togo: histo-epidemiological profile of 678 Cases J. Afr. Cancer (2014) 6:27-31.

[298] - Jean Paul Ndamba Engbang^{1,2,3}, Beyeme Sala^{1,2}, Celestin Fonkwa² , Yoan Ligan¹ , Bruno Histo-Epidemiology of Kidney Cancer in Cameroon: About 110 Cases. Journal of Cancer and Tumor International 5(1): 1-10, 2017;

[299] - W. Bechairia, L. Debbah, H. Djedi. EL hakim Revue Médicale Algérienne Etude rétrospective des cancers rénaux Service d’Oncologie Médicale, CLCC Annaba, Algérie. Revue El Hakim 2023 Vol VIII.

[300] - F. Z. Bensouilah, Dj. Chellat-Rezgoune M. A. Garcia-Gonzalez, N. Carrera, N. Abadi. Association of single nucleotide polymorphisms with renal cell carcinoma in Algerian population. African Journal of Urology 2020, Original research.

[301] - Benrezkallah Chaimaa Bendjerad Sid Ahmed. Etude Epidémiologique Descriptive des Cancers Urologiques au Niveau de la Wilaya d’Adrar. Université Ahmed Draia Adrar Faculté des Sciences et de la Technologie Département des Sciences de la Nature et de la Vie 2023.

[302] - Harir, N., Zeggai, S., Sabri, H. L., et al. 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, vol. 22, no 4, p. 249-252.

[303] -A. Ouattara * , R. Hodonou , J. Avakoudjo , D. Cisse , B. Zango , I. Gandaho , F.D.J.M. Epidemiology of urologic cancers in university teaching hospital of Cotonou, Benin. Review about 158 cases of urologic cancers. Progrès en urologie (2012) 22, 261—265.

[304] - Khafaja.S, Kouri.HR, Matar.D, Sader-Ghorra.C, Katten.J. Kidney cancer in Lebanon: a specific histological distribution. Asian Pac J cancer Prev 2015; 16:363-5.

[305] - Zachary A. Glaser, B.A.a, *, Harold D. Love, Shunhua Guo, B.M.b, Lan Gellert. Chang...TPX2 as a prognostic indicator and potential therapeutic target in clear cell renal cell carcinoma. Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations (2017).

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

[306] - LBR Sidharth. Pattern of Renal cell Carcinoma-A single Center Experience in Népal; Kathmandu University Medical Journal. Indian J Surg Oncol. 2018, Vol 9 558–564.

[307] -Fall B, B. Diao, Y. Sow, A. Sarr, A.Thiam, PA. Fall, AK. Ndoeye, C. Sylla, M. Ba, V.Mendes. Le cancer du rein de l'adulte au Sénégal : aspectsépidémiologiques et cliniques actuels et évolution du profil sur les deux dernières décennies. Prog Urol 2011; 21 (8):521-526.

[308] -Tijani KH, C.C. Anunobi, E.V. Ezenwa, A. Lawal, M.Y.M. Habeebu, E.A. Jeje, M.A. Ogunjimi, Adult renal cell carcinoma in Lagos : Experience and challenges at the Lagos University Teaching Hospital African Journal of Urology (2012).

[309] - Josefina Casuscelli, Yann-AlexandreVano, Wolf HerveFridman. Molecular Classification of Renal Cell Carcinoma and it's Implication in Future Clinical Practice. Kidney cancer(2017)3-13.

[310] - Eric Anger, Alençon André Balaton, Bièvres Valérie Baron-Jousselin, Dreux Jean-Pierre Bellocq, Strasbourg Christine Bergeron, Paris Philippe Camparo, SuresnesFrédérique Capron. Recommandation de bonne pratique en anatomie et cytologie pathologiques v2, AFAQAP 2009.8, 3.23

[311] -Brett Delahunt¹, John N. Eble², Hemamali Samaratunga³, Michelle Thunders¹, John W. Yaxle. Staging Of Renal Cell Carcinoma: Current Progress And Potential Advances. 2020 Royal College Of Pathologists Of Australasia. Published By Elsevier B.V.

[312] -Bonsib SM, Gibson D, Mhoon M, Greene GF. Renal sinus involvement in renal carcinoma. Am J Surg Pathol2000; 24:451—8.

[313] - Jeong IG, Jeong CW, Hong SK, Kwak C, Lee E, Lee SE. Prognostic implication of capsular invasion without perinephric fat infiltration in localized renal cell carcinoma. Urology 2006; 67:709—12.

[314] -E. Fortier, J. Carrouget, M. Benoit 1, J. Riou, C. Eymerit, A. Azzouzi, M. Rousselet. Nicotinamide N-méthyltransférerase(NNMT) : biomarqueur potentiel de l'agressivité du carcinome rénal à cellules claires.purol.2017.07.215.

[315] - Oncocytoma with a thrombus into the renal vein: A case report. Progrès en urologie 2017.27, 1-2.

[316] - Kiril Trpkov. Update in TNM Staging and Handling of Kidney Cancer. USCAP, 106th annual meeting, 2017.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [317] - Anne Y. Warren et David Harison. WHO/ISUP classification, grading and pathological staging of renal cell carcinoma: standards and controversies. World Journal of Urology volume 36, pages 1913–1926(2018).
- [318] - Wobker SE, Przybycin CG, Sircar K, Epstein JI. Renal oncocytoma with vascular invasion: a series of 22 cases. Hum Pathol 2016; 58:1–6.
- [319] -Bonsib SM. T2 clear cell renal cell carcinoma is a rare entity: a study of 120 clear cell renal cell carcinomas. J. Urol. 2005; 174; 1199–1202; discussion 1202.
- [320] - Nathalie Rioux-Leclercq. Renal tumors: Gross examination – TNM and WHO classifications – Prognostic factors – Biopsy and frozen sections, 2009 S40-44.
- [321] - Brett Delahunt, FRCPA, FRCPath, Jesse K. McKenney, Christine M. Lohse, MS, Bradley Robert Houston Thompson, Stephen A. Boorjian, and John C. Cheville. A Novel Grading System for Clear Cell Renal Cell Carcinoma Incorporating Tumor Necrosis. Am J Surg Pathol 2013, 37 :311-322.
- [322] - Wei Zhaoa,**, Bo Tiana, Chao Wua, Yan Penga, Hui Wang, Wen-Li Gub,a, Feng-Hou Gao . DOG1, cyclin D1, CK7, CD117 and vimentin are useful immunohistochemical markers in distinguishing chromophobe renal cell carcinoma from clear cell renal cell carcinoma and renal oncocytoma. Pathology – Research and Practice xxx (2015) xxx–xxx.
- [323] -Brian F. Skinnider, MD, a Mahul B. Amin, MD. An immunohistochemical approach to the differential diagnosis of renal tumors. Seminars in Diagnostic Pathology (2005) 22, 51-68
- [324] -Brian F. Skinnider, Andrew L. Folpe, Randolph A. Hennigar, So Dug, Distribution of Cytokeratins and Vimentin in Adult Renal Neoplasms and Normal Renal Tissue. Am J Surg Pathol 2005; 29:747–754.
- [325] - Herts B.B., Baker M.E. The Current Role Of Percutaneous Biopsy In The Evaluation Of Renal Masses. Sem. Urol. Oncol., 1995, 13, 254-261.
- [326] -Shen SS, Rojy, Tambolip, Truong LD, Zhai Q, Jung SJ, Et Al. Mucinous Tubular And Spindle Cell Carcinoma Of Kidney Is Probably A Variant Of Papillary Renal Cell Carcinoma With Spindle Cell Features. Ann Diagn Pathol 2007; 11:13-21.
- [327] -Mazal PR, Exner M, Haitel A, et al: Expression of kidney-specific cadherin distinguishes chromophobe renal cell carcinoma from renal oncocytoma. Hum Pathol 36:22-28, 2005.
- [328] - Pan C-C, Chen PC-H, Chiang H: Overexpression of KIT (CD117) in chromophobe renal cell carcinoma and renal oncocytoma. Am J Clin Pathol 121:878-883, 2004.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [329] -Huo L, Sugimura J, Tretiakova, et al: *C-kit* expression in renal oncocytomas and chromophobe renal cell carcinomas. *Hum Pathol* 36:262-268, 2005.
- [330] -Mathers ME, Pollock AM, Marsh C, et al: Cytokeratin 7: a useful adjunct in the diagnosis of chromophobe renal cell carcinoma. *Histopathology* 40:563-567, 2002.
- [331] -Leroy X, Moukassa D, Copin M-C, et al: Utility of cytokeratin 7 for distinguishing chromophobe renal cell carcinoma from renal oncocytoma. *Eur Urol* 37:484-487, 2000.
- [332] - Jian-Wei yang, Cheng Liang, Li Yang. Advancements in the diagnosis and treatment of renal epithelioid angiomyolipoma: A narrative review. *Kaohsiung J Med Sci.* 2022; 38:925–932.
- [333] - Zavala-Pompa A, Folpe AL, Jimenez RE, et al: Immunohistochemical study of microphthalmia transcription factor and tyrosinase in angiomyolipoma of the kidney, renal cell carcinoma, and renal and retroperitoneal sarcomas: comparative evaluation with traditional diagnostic markers. *Am J Surg Pathol* 25:65-70, 2001.
- [334] - DeLong W, Grignon DJ, Eberwein P, et al: Sarcomatoid renal cell carcinoma: an immunohistochemical study of 18 cases. *Arch Pathol Lab Med* 117:636-640, 1993.
- [335] - Ljungberg B, Bensalah K, Canfield S, et al. EAU guidelines on renal cell carcinoma: 2014 update. *Eur Urol* 2015; 67:913–24.
- [336] - Siemeister, G.; Weindel, K.; Mohrs, K.; Barleon, B.; Martiny-Baron, G.; Marmé, D. Reversion of deregulated expression of vascular endothelial growth factor in human renal carcinoma cells by von Hippel-Lindau tumor suppressor protein. *Cancer Res.* 1996, 56, 2299–2301.
- [337] - Gnarra, J.R.; Zhou, S.; Merrill, M.J.; Wagner, J.R.; Krumm, A.; Papavassiliou, E.; Oldfield, Post-transcriptional regulation of vascular endothelial growth factor mRNA by the product of the VHL tumor suppressor gene. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1996, 93, 10589–10594.
- [338] -Jasmien Hoebeek¹, Rob van der luit, Bruse Poppe, Els De Smet¹, Nurten Yigit¹, Katlhleen Claes¹, Richard Zewald², Rapid detection of exon deletions using real-time quantitative PCR. Centre for Medical Genetics, Ghent University Hospital, Ghent, Belgium and Department of Medical Genetics, University Medical Centre Utrecht, Utrecht, The Netherlands. *Laboratory Investigation* (2005) 85, 24–33 & 2005 USCAP.
- [339] - Franziska Büscheck, Christoph Fraune, Ronald Simon, Martina Kluth, Claudia Hübner-Magg, Christina Möller-Koop, Imren Sarper, Kathrin Ketterer. Prevalence and clinical significance of VHL mutations and 3p25 deletions in renal tumor sub-types; *National Library of Medicine*, 2021; 11(3): 237-249

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

[340] - Nathalie Rioux-Leclercq. Importance de l'examen macroscopique et du compte rendu histologique dans la prise en charge thérapeutique des tumeurs du rein. *Annales de pathologie* (2009) 29S, S40—S44.

[341] -Higgins JP, McKenney JK, Argani PA, Epstein JI. Recommendations for the reporting of surgically resected specimens of renal cell carcinoma: the association of Directors of Anatomic and Surgical Pathology. *Hum Pathol* 2009; 40:456—63.

[342] - Principles of Analytic Validation of Immunohistochemical Assays. *ArchPathol Lab Med.* 2014; 138:1432–1443.

[343] -Lijin Zhang, Zhenlei Zha, Wei Qu, Hu Zhao, Jun Yuan, Yejun Feng & Bin Wu. Tumor necrosis as a prognosis variable for the clinical outcome in patients with renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. Research article, Volume 18, article number 870, (2018).

[344] - Fadi N. Joudi, Veerasathpurush Allareddy, Christopher J. Kane and Badrinath R. Konety. Analysis of Complications Following Partial and Total Nephrectomy for Renal Cancer in a Population Based Sample. American Urological Association, *The Journal Of Urology* Vol. 177, 1709-1714, May 2007.

[345] -Philippe Barthélémy. Biomarqueurs émergents dans les cancers du rein à cellules claires. *Bulletin du cancer* volume 111, issue 6, supplement 1, june 2024, pages 6s7-6s9.

[346] -Dr W. Ghaffour, Pr K. Rifai, Pr H. Iraqi, Pr M.H. Gharbi. Von Hippel-Lindau disease: what is special; *Annals of Endocrinology* volume 82, Issue 5, 2021, Page 420.

LISTES DES ANNEXES

Annexe1 : Fiche de macroscopie-Néphrectomie totale Tumeur parenchymateuse.

Annexe2 : Fiche de macroscopie- Néphrectomie partielle.

Annexe 3 : Stadification pTNM et classification des tumeurs rénales.

Annexe 4 : Système de classification Bosniak

Annexe 1 : Néphrectomie totale (NT)

FICHE DE MACROSCOPIE – NEPHRECTOMIE TUMEUR PARENCHYMEUSE

Nom :	Prénom :	Sexe
Nom de jeune fille :	N° de dossier	_____
Né(e) le _____	N° d'examen	_____
Hôpital/clinique :	Préleveur :	Pathologiste :
Date intervention _____	Date CR anatomo-pathologique	_____

RENSEIGNEMENTS CLINIQUES

Pièce opératoire	<input type="checkbox"/> néphrectomie partielle	<input type="checkbox"/> néphrectomie totale simple	<input type="checkbox"/> néphrectomie totale élargie
Côté	<input type="checkbox"/> droit	<input type="checkbox"/> gauche	
Taille lésionnelle radiologique	_____x_____mm		
Antécédents	<input type="checkbox"/> aucun	<input type="checkbox"/> tumeur homolatérale	<input type="checkbox"/> tumeur controlatérale <input type="checkbox"/> VHL <input type="checkbox"/> autre
Traitement antérieur	<input type="checkbox"/> aucun	<input type="checkbox"/> chirurgie locale	<input type="checkbox"/> Embolisation <input type="checkbox"/> radiofréquence
	<input type="checkbox"/> chimiothérapie	<input type="checkbox"/> anti-angiogénique	<input type="checkbox"/> radiothérapie

EXAMEN MACROSCOPIQUE

Prélèvement(s) communiqué	<input type="checkbox"/> à l'état frais	<input type="checkbox"/> fixé	<input type="checkbox"/> RNA later
Congélation	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	référence tumorothèque :
Cytogénétique (RPMI)	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	
Fixateur	<input type="checkbox"/> formol tamponné	<input type="checkbox"/> formol acétique	<input type="checkbox"/> AFA <input type="checkbox"/> Bouin <input type="checkbox"/> Bouin de Hollande
Prélèvement orienté	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	
Poids de la pièce opératoire	grammes		
Taille de la pièce opératoire	_____x_____x_____cm		
Taille de l'uretère	mm		
Effraction tumorale macroscopique pièce fermée	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	
Encrage de la pièce	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	
Photographie pièce opératoire ouverte	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	
Tumeur	<input type="checkbox"/> unique	<input type="checkbox"/> multiple : nombre _____	<input type="checkbox"/> non vue
	<input type="checkbox"/> polaire supérieure	<input type="checkbox"/> médio rénale	<input type="checkbox"/> hilare <input type="checkbox"/> polaire inférieure <input type="checkbox"/> massive
	<input type="checkbox"/> parenchymateuse	<input type="checkbox"/> des voies excrétoires	
Taille de la tumeur	_____x_____x_____mm		
Aspect de la tumeur	<input type="checkbox"/> charnu	<input type="checkbox"/> nécrotique _____%	<input type="checkbox"/> hémorragique <input type="checkbox"/> kystique <input type="checkbox"/> ferme <input type="checkbox"/> molle
Couleur de la tumeur	<input type="checkbox"/> jaune chamois	<input type="checkbox"/> beige clair	<input type="checkbox"/> brun acajou <input type="checkbox"/> polychrome <input type="checkbox"/> autre
Contours de la tumeur	<input type="checkbox"/> bien limités	<input type="checkbox"/> infiltrants	
Capsule péri tumorale	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	
Extension tumorale	<input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> oui (<input type="checkbox"/> calice <input type="checkbox"/> bassinet <input type="checkbox"/> sinus <input type="checkbox"/> capsule rénale <input type="checkbox"/> graisse péri-rénale <input type="checkbox"/> fascia de Gerota)	
Marge minimale d'exérèse macroscopique	_____mm <input type="checkbox"/> limite en zone tumorale		
Thrombus de la veine rénale	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	
Surrénale	<input type="checkbox"/> non prélevée	<input type="checkbox"/> prélevée :	
	poids _____ grammes	taille _____x_____mm	nodules <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
Adénopathies	<input type="checkbox"/> oui nombre _____	<input type="checkbox"/> non	
Nombre de blocs	_____ total	_____ sur la tumeur	

Annexe 2 : Néphrectomie partielle (NP)

FICHE DE MACROSCOPIE – NEPHRECTOMIE PARTIELLE

Nom :	Prénom :	Sexe
Nom de jeune fille :	N° de dossier	_____
Né(e) le _____	N° d'examen	_____
Hôpital/clinique :	Préleveur :	Pathologiste :
Date intervention _____	Date CR anatomo-pathologique	_____

RENSEIGNEMENTS CLINIQUES

Pièce opératoire	<input type="checkbox"/> polaire supérieure	<input type="checkbox"/> médio-rénale (<input type="checkbox"/> lèvre antérieure, <input type="checkbox"/> lèvre postérieure)	<input type="checkbox"/> polaire inférieure
Côté	<input type="checkbox"/> droit	<input type="checkbox"/> gauche	
Taille lésionnelle radiologique	_____x_____ mm		
Antécédents	<input type="checkbox"/> aucun	<input type="checkbox"/> tumeur homolatérale	<input type="checkbox"/> tumeur controlatérale <input type="checkbox"/> VHL <input type="checkbox"/> autre
Traitement antérieur	<input type="checkbox"/> aucun	<input type="checkbox"/> chirurgie locale	<input type="checkbox"/> Embolisation <input type="checkbox"/> radiofréquence
	<input type="checkbox"/> chimiothérapie	<input type="checkbox"/> anti-angiogénique	<input type="checkbox"/> radiothérapie

EXAMEN MACROSCOPIQUE

Prélèvement(s) communiqué	<input type="checkbox"/> à l'état frais	<input type="checkbox"/> fixé	<input type="checkbox"/> RNA later
Congélation	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	référence tumorothèque :
Fixateur	<input type="checkbox"/> formol tamponné	<input type="checkbox"/> formol acétique	<input type="checkbox"/> AFA <input type="checkbox"/> Bouin <input type="checkbox"/> Bouin Hollande
Prélèvement orienté	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	
Poids de la pièce opératoire	_____ grammes		
Taille de la pièce opératoire	_____x_____x_____ cm		
Encrage de la pièce	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	
Photographie pièce opératoire ouverte	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	
Tumeur	<input type="checkbox"/> unique	<input type="checkbox"/> multiple : nombre _____	<input type="checkbox"/> non vue
	<input type="checkbox"/> parenchymateuse	<input type="checkbox"/> des voies excrétrices	
Taille de la tumeur	_____x_____x_____ mm		
Aspect de la tumeur	<input type="checkbox"/> charnu	<input type="checkbox"/> nécrotique _____%	<input type="checkbox"/> hémorragique <input type="checkbox"/> kystique <input type="checkbox"/> ferme <input type="checkbox"/> molle
Couleur de la tumeur	<input type="checkbox"/> jaune chamois	<input type="checkbox"/> beige clair <input type="checkbox"/> brun acajou	<input type="checkbox"/> polychrome <input type="checkbox"/> autre
Contours de la tumeur	<input type="checkbox"/> bien limités	<input type="checkbox"/> infiltrants	
Capsule péri-tumorale	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	
Infiltration			
	Infiltration de la capsule rénale	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non (marge : _____ mm)
	Infiltration de la graisse péri-rénale	<input type="checkbox"/> oui (profondeur : _____ mm)	<input type="checkbox"/> non (marge : _____ mm)
	Infiltration des voies excrétrices	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non
Marge d'exérèse chirurgicale profonde encrée	<input type="checkbox"/> atteinte	<input type="checkbox"/> saine (marge : _____ mm)	
Marge minimale d'exérèse macroscopique	_____ mm	<input type="checkbox"/> limite en zone tumorale	
Nombre de blocs	_____ total	<input type="checkbox"/> incluse en totalité	

4 - STADE pTNM (AJCC 2017, 8TH EDITION)

T	Tumeur primitive
Tx	Tumeur non évaluable
T0	Absence de tumeur primitive
T1	Tumeur ≤ 7 cm limitée au rein
T1a	Tumeur ≤ 4 cm
T1b	Tumeur > 4 cm et ≤ 7 cm
T2	Tumeur > 7 cm limitée au rein
T2a	Tumeur > 7 cm et ≤ 10 cm
T2b	Tumeur > 10 cm
T3	Envahissement de la graisse péri-rénale et/ou hilare et/ou thrombus tumoral dans les veines principales
T3a	Envahissement de la graisse péri-rénale et/ou hilare et/ou des cavités pyélocalicielles et/ou thrombus tumoral macroscopique dans la veine rénale ou l'une de ses branches collatérales comportant une musculature
T3b	Thrombus tumoral dans la veine cave sous-diaphragmatique
T3c	Thrombus tumoral s'étendant dans la veine cave sus-diaphragmatique ou infiltrant la paroi musculaire de la veine cave
T4	Envahissement du fascia de Gerota et/ou envahissement contigu de la surrénale homolatérale
N	Ganglions régionaux
Nx	Pas d'évaluation du statut ganglionnaire
N0	Absence de métastase ganglionnaire
N1	Métastase ganglionnaire régionale
M	Métastases à distance
Mx	Pas d'évaluation du statut métastatique
M0	Absence de métastase à distance
M1	Métastases à distance

CLASSIFICATION HISTOPATHOLOGIQUE ET MOLECULAIRE DES TUMEURS RÉNALES CHEZ L'ADULTE, NOUVELLE CLASSIFICATION OMS 2022 :

A-Tumeurs à cellules rénales

- 1-Tumeurs rénales à cellules claires.
 - a-Carcinome rénal à cellules claires.
 - b-Néoplasie kystique multiloculaire de faible potentiel de malignité.
- 2-Tumeurs rénales papillaires.
 - a-Adénome papillaire.
 - b-Carcinome rénal papillaire.
- 3-Tumeurs rénales oncocytiques et chromophobes.
 - a-Oncocytome du rein.
 - b-Carcinome rénal chromophile.
 - c-Autre tumeurs oncocytaires du rein.
- 4-Tumeurs des canaux collecteurs
 - a-Carcinome des canaux collecteurs
- 5-Autres tumeurs rénales
 - a-Tumeur rénale papillaire à cellules claires
 - b-Carcinome tubuleux mucineux et à cellules fusiformes
 - c-Carcinome rénal tubulokystique.
 - d-Carcinome rénal associé à la maladie rénale kystique acquise
 - e-Carcinome rénal solide et kystique éosinophile
 - f-Carcinome rénal non spécifique
- 6-Carcinomes rénaux à définition moléculaire
 - a-Carcinome rénal à réarrangement TFE3
 - b-Carcinome rénale avec altération TFEB
 - c-Carcinome rénal avec mutation ELOC (TCEB1)
 - d-Carcinome rénal déficient en fumarate hydratase
 - e-Carcinome rénal déficient en succinate déhydrogénase
 - f-Carcinome rénal avec réarrangement ALK
 - g-Carcinome rénal médullaire déficient en SMARCB1

B-Tumeurs métanéphriques

- a-Adénome métanéphrique
- b-Adénofibrome métanéphrique
- c-Tumeur stromale métanéphrique

C-Tumeur rénal mixte épithéliale et stromale

- a-Tumeur mixte épithéliale et stromale du rein
- b-Néphrome kystique pédiatrique

D-Tumeurs rénales mésenchymateuses

- a-Tumeurs rénales mésenchymateuses de l'adulte
- b-Angiomyolipome classique du rein
- c-Angiomyolipome épithélioïde du rein
- d-Hémangioblastome rénal
- e-Tumeur cellules juxta glomérulaire
- f-Tumeur à cellules réno-médullaires interstitielles

Annexe 4: Système de classification de Bosniak

Classification modifiée des lésions kystiques du rein selon Bosniak

Classification de Bosniak modifiée	Critères diagnostiques à la TDM		Prise en charge recommandée	Probabilité de malignité (%)
	Sans injection	Après injection		
Type I « Kyste simple »	Densité hydrique (< 20 UH) Homogène Limites régulières sans paroi visible	Absence de rehaussement (< 10 UH)	Aucune surveillance recommandée	0
Type II « Kyste atypique »	Cloisons fines Fines calcifications pariétales Kyste hyperdense (> 50 UH)	Absence de rehaussement (< 10 UH)	Uniquement les kystes symptomatiques : Typiquement : résection du dôme saillant (laparoscopique ou robotique)	15
Type IIF	Cloisons nombreuses et fines Paroi légèrement épaissie Calcifications pariétales et des cloisons, régulières Kyste hyperdense et entièrement intra-rénal, ≥ 3 cm	Absence de rehaussement ou douteux	Surveillance tous les 6 mois pendant 5 ans par une imagerie en coupes (TDM ou IRM) En cas d'apparition de rehaussement des cloisons : arrêt de la surveillance exérèse selon les règles de la chirurgie oncologique	25
Type III « Kyste suspect »	Cloisons nombreuses et épaisses Paroi épaisse Limites irrégulières Calcifications épaisses, irrégulières Contenu dense (> 20 UH)	Rehaussement de la paroi ou des cloisons	L'exérèse du dôme saillant de kyste est strictement proscrite pour tout kyste ≥ III Chirurgie d'exérèse selon les principes oncologiques	50
Type IV « Cancer à forme kystique »	Paroi épaisse et irrégulière Végétations ou nodule mural	Rehaussement de la paroi ou des végétations	Chirurgie d'exérèse selon les principes oncologiques	>95

RESUME

I-INTRODUCTION

Les tumeurs rénales, largement dominées par les carcinomes sont à la 3^{ème} positions des cancers urologiques, après ceux de la prostate et de la vessie. En augmentation croissante, en termes d'incidence et de mortalité, elles sont assez souvent de découverte fortuite.

Le but de notre étude, en plus de donner un aperçu épidémiologique et clinique est de résoudre ce problème de diagnostic tout en précisant le profil immunohistochimique dans la série prospective et détecter par « polymérase chaîne réaction » qualitative les différentes délétions du gène VHL dans le carcinome rénal à cellules claires.

II-Patients et Méthodes

324 prélèvements de tumeurs rénales colligés au laboratoire d'anatomie et de cytologie pathologiques de l'établissement hospitalier spécialisé de DAKSI entre 2015 et 2021.

Le diagnostic différentiel est tranché en utilisant un panel d'anticorps : CD10, Vimentine, CK7, CD117, EMA, PanCK, HMB45 et MelanA. L'étude des délétions du gène Von Hippel Lindau est faite par « polymérase chaîne réaction » qualitative des carcinomes rénaux à cellules claires.

III-Résultats

Les tumeurs rénales représentent 09,47%, des cancers urologiques, dont 90% sont des carcinomes et 65% sont de type à cellules claires. Le ratio H/F=1,64, l'âge moyen est de 58,38. Il existe une corrélation significative entre les différents facteurs pronostiques, surtout le grade histo-pronostique et le stade pathologique avec un $p=0,0001$.

Le diagnostic différentiel est tranché dans 90% par l'immunohistochimie.

La détection de la délétion du gène VHL est établie, pour les trois exons, montrant des délétions uniques et une association double dans 100%, indiquant le traitement anti angiogénique.

IV-CONCLUSION

L'ensemble de nos résultats sont concordants avec ceux de la littérature. Nous avons relevé l'amélioration du diagnostic précoce par l'imagerie, la prédominance des carcinomes, essentiellement celui à cellules claires, avec leurs caractéristiques, histopathologiques, immunohistochimiques, ainsi que les facteurs pronostiques et prédictifs à la thérapie.

Nous avons fournis les directives de nos essais pour la PCR qualitative et montrer qu'elle permet la détection sensible et précise des différentes délétions du gène VHL pour l'indication de la thérapie ciblée, essentiellement anti angiogénique.

Mots clés : Tumeurs rénales, carcinome à cellules claires, IHC, pronostic, VHL.

SUMMARY

I-INTRODUCTION

Renal tumors, largely dominated by carcinomas, are in the 3rd position of urological cancers, after those of the prostate and bladder. Increasingly, in terms of incidence and mortality, they are quite often discovered incidentally.

The aim of our study, in addition to providing an epidemiological and clinical overview, is to solve this diagnostic problem while specifying the immunohistochemical profile in the prospective series and detect by qualitative "polymerase chain reaction" the different deletions of the VHL gene in clear cell renal cell carcinoma.

II-Patients and Methods

324 renal tumor samples collected at the pathological anatomy and cytology laboratory of the specialized hospital establishment of DAKSI between 2015 and 2021.

The differential diagnosis is decided using a panel of antibodies: CD10, Vimentin, CK7, CD117, EMA, PanCK, HMB45 and MelanA. The study of deletions of the Von Hippel Lindau gene is done by qualitative "polymerase chain reaction" of clear cell renal carcinomas.

III-Results

Renal tumors represent 09.47% of urological cancers, of which 90% are carcinomas and 65% are of the clear cell type. The M/F ratio = 1.64, the average age is 58.38. There is a significant correlation between the different prognostic factors, especially the histo-prognostic grade and the pathological stage with a $p = 0.0001$.

The differential diagnosis is decided in 90% by immunohistochemistry.

The detection of the VHL gene deletion is established, for the three exons, showing single deletions and a double association in 100%, indicating the anti-angiogenic treatment.

IV-CONCLUSION

All of our results are consistent with those in the literature. We noted the improvement of early diagnosis by imaging, the predominance of carcinomas, mainly clear cell carcinomas, with their histopathological and immunohistochemical characteristics, as well as the prognostic and predictive factors for therapy. We have provided guidelines for our qualitative PCR assays and show that it allows the sensitive and accurate detection of different VHL gene deletions for the indication of targeted therapy, mainly anti-angiogenic.

Key words: Renal tumors, clear cell carcinoma, IHC, prognosis, VHL.

ملخص

مقدمة

تحتل أورام الكلى، التي تهيمن عليها الأورام السرطانية إلى حد كبير، المركز الثالث بين سرطانات المسالك البولية، بعد سرطانات البروستاتا والمثانة. وهي تتزايد بشكل متزايد، من حيث معدل الإصابة والوفيات، وغالبًا ما يتم اكتشافها بالصدفة. الهدف من دراستنا، بالإضافة إلى تقديم نظرة عامة وبائية وسريية، هو حل هذه المشكلة التشخيصية مع تحديد المظهر الكيميائي المناعي في السلسلة المرتقبة والكشف عن طريق "تفاعل البلمرة المتسلسل" النوعي عن عمليات الحذف المختلفة لجين VHL في سرطان الكلى ذو الخلايا الواضحة.

II-المرضى والطرق

تم جمع 324 عينة من أورام الكلى في مختبر التشريح المرضي وعلم الخلايا بمستشفى DAKSI التخصصي بين عامي 2015 و 2021. يتم تحديد التشخيص التفريقي باستخدام مجموعة محدودة من الأجسام المضادة: EMA، PanCK، CD117، CK7، Vimentin، CD10، HMB45 و MelanA. يتم إجراء دراسة حذف جينات فون هيبل لينداو عن طريق "تفاعل البوليميراز المتسلسل" النوعي لسرطان الخلايا الكلوية الصافية.

ثالثا-النتائج

تمثل أورام الكلى 09.47% من سرطانات المسالك البولية، منها 90% سرطانات و65% خلايا صافية. نسبة M/F = 1.64، متوسط العمر 58.38. هناك علاقة ذات دلالة إحصائية بين العوامل النذير المختلفة، وخاصة الدرجة النذير النسيجي والمرحلة المرضية مع $p = 0.0001$. يتم تحديد التشخيص التفريقي بنسبة 90% عن طريق الكيمياء المناعية. تم الكشف عن حذف جين VHL، لجميع الإكسونات الثلاثة، مما يدل على عمليات الحذف الفردية والارتباط المزدوج بنسبة 100%، مما يشير إلى العلاج المضاد لتولد الأوعية.

رابعا-الاستنتاج

جميع نتائجنا تتفق مع تلك الموجودة في الأدبيات. لاحظنا التحسن في التشخيص المبكر عن طريق التصوير، وانتشار الأورام السرطانية، وخاصة سرطان الخلايا الواضحة، مع خصائصها التشريحية المرضية والكيميائية المناعية، وكذلك العوامل النذير والتنبؤية للعلاج. لقد قدمنا المبادئ التوجيهية لاختبارنا الخاصة بـ PCR النوعي وأظهرنا



Con

الكلمات المفتاحية: أورام الكلى، سرطان الخلايا الصافية، IHC، التشخيص، VHL.