

UNIVERSITE MOHAMMED V - RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE -RABAT-

ANNEE: 2015

THESE N°: 13

ETUDE D'ACCES AU MARCHÉ
D'UN NOUVEAU ANTICANCEREUX :
APPROCHES THERAPEUTIQUE ET ECONOMIQUE

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mlle. Hind KAROUACH

Née le 01 Mars 1988 à Fès

Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie

MOTS CLES: Traitement du cancer du rein métastatique – Les inhibiteurs de la voie mTOR (Everolimus, Temsirolimus) – Etude d'accès au marché.

JURY

Mr. H. ERRIHANI Professeur d'Oncologie Médicale		PRESIDENT
Mr. Y. CHERRAH Professeur de Pharmacologie		RAPPORTEUR
Mme H. M'RABTI Professeur Agrégé en Oncologie Médicale	}	JUGES
Mr. S. AHID Professeur Agrégé de Pharmacologie		
Mr. A. BELAICHE Directeur Général de l'AMIP		MEMBRE ASSOCIE

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

قَالُوا سُبْحَانَكَ لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا مَا
عَلَّمْتَنَا إِنَّكَ أَنْتَ الْعَلِيمُ
الْحَكِيمُ

سورة البقرة : الآية: 32

صَبَّحَهُ بِرَحْمَةِ اللَّهِ الْعَظِيمِ



**UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT**

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufiq DAKKA
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS

**ET
PHARMACIENS**

PROFESSEURS :

Mai et Octobre 1981

Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. TAOBANE Hamid*	Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

Pr. BENOSMAN Abdellatif	Chirurgie Thoracique
-------------------------	----------------------

Novembre 1983

Pr. HAJJAJ Najia ép. HASSOUNI	Rhumatologie
-------------------------------	--------------

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne – <i>Clinique Royale</i>
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENJELLOUN Halima	Cardiologie
Pr. BENSALD Younes	Pathologie Chirurgicale
Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa	Neurologie

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. AJANA Ali
Pr. CHAHED OUZZANI Houria
Pr. EL YAACOUBI Moradh
Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
Pr. LACHKAR Hassan
Pr. YAHYAOUI Mohamed

Radiologie
Gastro-Entérologie
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCH Mohamed Najib
Pr. DAFIRI Rachida
Pr. HERMAS Mohamed

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie
Traumatologie Orthopédie

Décembre 1989

Pr. ADNANOUI Mohamed
Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali*
Pr. CHAD Bouziane
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne – **Doyen de la FMPR**
Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. TAZI Saoud Anas

Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOUA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAOUI Layachi
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation – **Doyen de la FMPO**
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie – **Dir. du Centre National PV**
Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DAOUDI Rajae
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya

Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie

Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL AOUAD Rajae
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. MOUDENE Ahmed*
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Gynécologie Obstétrique
Immunologie
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale- **Directeur CHIS**
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Traumatologie- Orthopédie **Inspecteur du SS**
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BRAHMI Rida Slimane
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. EL ABBADI Najia
Pr. HANINE Ahmed*
Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Urologie
Chirurgie – Pédiatrique
Neurologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Neurochirurgie
Radiologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation – **Dir. HMIM**
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie - **Directeur ERSM**

Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*
Pr. MOHAMMADI Mohamed
Pr. OUADGHIRI Mohamed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Radiologie
Médecine Interne
Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. CHAOUIR Souad*
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. HAIMEUR Charki*
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. OUAHABI Hamid*
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Urologie
Neurologie
Radiologie
Pédiatrie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Neurologie
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. EZZAITOUNI Fatima
Pr. LAZRAK Khalid *
Pr. BENKIRANE Majid*
Pr. KHATOURI ALI*
Pr. LABRAIMI Ahmed*

Gastro-Entérologie
Neurologie – **Doyen Abulcassis**
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Néphrologie
Traumatologie Orthopédie
Hématologie
Cardiologie
Anatomie Pathologique

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*	Pneumophtisiologie
Pr. AIT OUMAR Hassan	Pédiatrie
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd	Pédiatrie
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine	Pneumo-phtisiologie
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer	Chirurgie Générale
Pr. ECHARRAB El Mahjoub	Chirurgie Générale
Pr. EL FTOUH Mustapha	Pneumo-phtisiologie
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*	Neurochirurgie
Pr. ISMAILI Hassane*	Traumatologie Orthopédie
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*	Anesthésie-Réanimation
Pr. TACHINANTE Rajae	Anesthésie-Réanimation
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida	Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia	Neurologie
Pr. AIT OURHROUI Mohamed	Dermatologie
Pr. AJANA Fatima Zohra	Gastro-Entérologie
Pr. BENAMR Said	Chirurgie Générale
Pr. CHERTI Mohammed	Cardiologie
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL HASSANI Amine	Pédiatrie
Pr. EL KHADER Khalid	Urologie
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*	Rhumatologie
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pr. HSSAIDA Rachid*	Anesthésie-Réanimation
Pr. LAHLOU Abdou	Traumatologie Orthopédie
Pr. MAFTAH Mohamed*	Neurochirurgie
Pr. MAHASSINI Najat	Anatomie Pathologique
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae	Pédiatrie
Pr. NASSIH Mohamed*	Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
Pr. ROUIMI Abdelhadi*	Neurologie

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*	ORL
---------------------	-----

Décembre 2001

Pr. ABABOU Adil	Anesthésie-Réanimation
Pr. BALKHI Hicham*	Anesthésie-Réanimation
Pr. BENABDELJLIL Maria	Neurologie
Pr. BENAMAR Loubna	Néphrologie
Pr. BENAMOR Jouda	Pneumo-phtisiologie
Pr. BENELBARHDADI Imane	Gastro-Entérologie
Pr. BENNANI Rajae	Cardiologie
Pr. BENOUACHANE Thami	Pédiatrie
Pr. BEZZA Ahmed*	Rhumatologie
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi	Anatomie
Pr. BOUMDIN El Hassane*	Radiologie
Pr. CHAT Latifa	Radiologie
Pr. DAALI Mustapha*	Chirurgie Générale
Pr. DRISSI Sidi Mourad*	Radiologie

Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABBAJ Saad
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MAHASSIN Fattouma*
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Médecine Interne
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*
Pr. CHOHO Abdelkrim *
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
Pr. EL HAOURI Mohamed *
Pr. EL MANSARI Omar*
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. IKEN Ali
Pr. JAAFAR Abdeloihab*
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. LAGHMARI Mina
Pr. MABROUK Hfid*
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
Pr. NAITLHO Abdelhamid*
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RACHID Khalid *
Pr. RAISS Mohamed
Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Psychiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Dermatologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Urologie
Traumatologie Orthopédie
Pédiatrie
Ophtalmologie
Traumatologie Orthopédie
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Médecine Interne
Oto-Rhino-Laryngologie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie

Pr. RHOU Hakima
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Néphrologie
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOUGHALEM Mohamed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHABOUZE Samira
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. LEZREK Mohammed*
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Cardiologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Gynécologie Obstétrique
Traumatologie Orthopédie
Urologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. AZIZ Nouredine*
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENHALIMA Hanane
Pr. BENYASS Aatif
Pr. BERNOUSSI Abdelghani
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. EL HAMZAOUI Sakina*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. NIAMANE Radouane*
Pr. RAGALA Abdelhak

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Rhumatologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie
Pédiatrie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
Cardiologie
Ophtalmologie
Ophtalmologie
Biophysique
Microbiologie
Cardiologie (mise en disponibilité)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Rhumatologie
Gynécologie Obstétrique

Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najja

Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Anesthésie Réanimation

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. AKJOUJ Said*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. ESSAMRI Wafaa
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. GHADOUANE Mohammed*
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SEKKAT Fatima Zahra
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Rhumatologie
Radiologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Gastro-entérologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Urologie
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Psychiatrie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AMMAR Haddou*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHARKAOUI Naoual*

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
ORL
Parasitologie
Anesthésie réanimation
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique

Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
Pr. ELABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GANA Rachid
Pr. GHARIB Nouredine
Pr. HADADI Khalid*
Pr. ICHOU Mohamed*
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
Pr. LOUZI Lhoussain*
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MAHI Mohamed*
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. MOUTAJ Redouane *
Pr. MRABET Mustapha*
Pr. MRANI Saad*
Pr. OUZZIF Ez zohra*
Pr. RABHI Monsef*
Pr. RADOUANE Bouchaib*
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine*
Pr. SIFAT Hassan*
Pr. TABERKANET Mustafa*
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour*
Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
Pr TAHIRI My El Hassan*

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
Pr. AGDR Aomar*
Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
Pr. AKHADDAR Ali*
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMAHZOUNE Brahim*

Chirurgie générale
Chirurgie générale
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Neuro chirurgie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Anesthésie réanimation
Microbiologie
Réanimation médicale
Radiologie
Pneumo phtisiologie
Hématologique
Parasitologie
Médecine préventive santé publique et hygiène
Virologie
Biochimie-chimie
Médecine interne
Radiologie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Chirurgie vasculaire périphérique
Ophtalmologie
Chirurgie générale
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Cardiologie

Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale

Médecine interne
Pédiatre
Chirurgie Générale
Neurologie
Neuro-chirurgie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire

Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. AZENDOUR Hicham*
 Pr. BELYAMANI Lahcen*
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae*
 Pr. BOUI Mohammed*
 Pr. BOUNAIM Ahmed*
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
 Pr. CHAKOUR Mohammed *
 Pr. CHTATA Hassan Toufik*
 Pr. DOGHMI Kamal*
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid*
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. L'KASSIMI Hachemi*
 Pr. LAMSAOURI Jamal*
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *
 Pr. ZOUHAIR Said*

Rhumatologie
 Neuro-chirurgie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie orthopédique
 Hématologie biologique
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Microbiologie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-phtisiologie
 Microbiologie

PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. BOUAITY Brahim*
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. LEZREK Mounir
 Pr. MALIH Mohamed*

Anesthésie réanimation
 Médecine interne
 Physiologie
 ORL
 Microbiologie
 Médecine aéronautique
 Biochimie chimie
 Radiologie
 Chirurgie pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Urologie
 Gastro entérologie
 Anatomie pathologique
 Ophtalmologie
 Pédiatrie

Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anesthésie Réanimation
Chirurgie générale
Hématologie
Anatomie pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BELAIZI Mohamed*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed
Pr. MEHSSANI Jamal*
Pr. RAISSOUNI Maha*

Chirurgie Pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Psychiatrie
Traumatologie Orthopédique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie pathologique
Psychiatrie
Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOUR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
Pr. BENSEFFAJ Nadia
Pr. BENSGHIR Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali*
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha*
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI Nizare
Pr. EL GUERROUJ Hasnae
Pr. EL HARTI Jaouad
Pr. EL JOUDI Rachid*
Pr. EL KABABRI Maria
Pr. EL KHANNOUSSI Basma
Pr. EL KHLOUFI Samir

Pharmacologie – Chimie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Informatique Pharmaceutique
Immunologie
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique
Traumatologie Orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-Chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique
Toxicologie
Pédiatrie
Anatomie Pathologie
Anatomie

Pr. EL KORAIHI Alae
 Pr. EN-NOUALI Hassane*
 Pr. ERRGUIG Laila
 Pr. FIKRI Meryim
 Pr. GHANIMI Zineb
 Pr. GHFIR Imade
 Pr. IMANE Zineb
 Pr. IRAQI Hind
 Pr. KABBAJ Hakima
 Pr. KADIRI Mohamed*
 Pr. LATIB Rachida
 Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
 Pr. MEDDAH Bouchra
 Pr. MELHAOUI Adyl
 Pr. MRABTI Hind
 Pr. NEJJARI Rachid
 Pr. OUBEJJA Houda
 Pr. OUKABLI Mohamed*
 Pr. RAHALI Younes
 Pr. RATBI Ilham
 Pr. RAHMANI Mounia
 Pr. REDA Karim*
 Pr. REGRAGUI Wafa
 Pr. RKAIN Hanan
 Pr. ROSTOM Samira
 Pr. ROUAS Lamiaa
 Pr. ROUIBAA Fedoua*
 Pr. SALIHOUN Mouna
 Pr. SAYAH Rochde
 Pr. SEDDIK Hassan*
 Pr. ZERHOUNI Hicham
 Pr. ZINE Ali*

Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Physiologie
 Radiologie
 Pédiatrie
 Médecine Nucléaire
 Pédiatrie
 Endocrinologie et maladies métaboliques
 Microbiologie
 Psychiatrie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Pharmacologie
 Neuro-chirurgie
 Oncologie Médicale
 Pharmacognosie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique
 Pharmacie Galénique
 Génétique
 Neurologie
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Physiologie
 Rhumatologie
 Anatomie Pathologique
 Gastro-Entérologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Traumatologie Orthopédie

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*
 Pr. GHOUNDALE Omar*
 Pr. ZYANI Mohammad*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Urologie
 Médecine Interne

****Enseignants Militaires***

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie – chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
Pr. BARKYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie – chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootchnie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. HAMZAOUI Laila	Biophysique
Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

*Mise à jour le 09/01/2015 par le
Service des Ressources Humaines*

- 9 JAN 2015



DEDICACE

A Mes très chers parents

Aucune phrase, aucun mot ne saurait exprimer à sa juste valeur le respect et l'amour que je vous porte.

Vous m'avez entourée d'une grande affection, et vous avez été toujours pour moi un grand support dans mes moments les plus difficiles.

Sans vos précieux conseils, vos prières, votre générosité et votre dévouement, je n'aurais pu surmonter le stress de ces longues années d'étude.

Vous m'avez apportée toute la tendresse et l'affection dont j'ai eu besoin. Vous avez veillé sur mon éducation avec le plus grand soin.

Vous êtes pour moi l'exemple de droiture, de lucidité et de persévérance.

A travers ce modeste travail, je vous remercie et prie dieu le tout puissant qu'il vous garde en bonne santé et vous procure une longue vie que je puisse vous combler à mon tour.

Sans vous je ne suis rien. Je vous dois tout.

A Mes très chers frères Adil et Hamza

Adil mon idole et Hamza notre petit frère, en témoignage de toute l'affection et des profonds sentiments fraternels que je vous porte et de l'attachement qui nous unit.

Je vous souhaite du bonheur et du succès dans toute votre vie.

A Ma jumelle Hanae,

On a partagé beaucoup de choses depuis qu'on était fœtus, je te souhaite le bonheur et la prospérité dans ta vie.

A toute personne ayant contribué à ce travail de près ou de loin

REMERCIEMENTS

A notre maître et rapporteur de thèse
Monsieur le professeur Y. CHERRAH
Professeur de pharmacologie

Nous avons eu le privilège d'être encadrées par vous Professeur.

*Votre sérieux, votre compétence et votre sens du devoir nous ont énormément
marquées.*

*Veillez trouver ici l'expression de notre respectueuse considération et notre
profonde admiration pour toutes vos qualités scientifiques et humaines.*

Ce travail est pour nous l'occasion de vous témoigner notre profonde gratitude.

A notre maître et président de thèse
Monsieur le professeur H. ERRIHANI
Professeur d'oncologie médicale

*Nous vous remercions vivement de l'honneur que vous nous faites en acceptant
de présider le jury de thèse.*

*Nous sommes très reconnaissants de la spontanéité avec laquelle vous avez
accepté de juger notre travail.*

*Veillez croire, cher maître, à l'assurance de notre respect et notre
considération.*

A notre maître et juge de thèse
Monsieur le professeur S. AHID
Professeur de pharmacologie

Nous sommes très honorées de vous avoir parmi ce jury de thèse.
Puisse ce travail témoigner de ma reconnaissance et de l'estime que je porte à
votre personne.
Veillez croire à nos sincères remerciements.

A notre maître et juge de thèse

Monsieur le professeur H. M'RABTI

Professeur d'oncologie médicale

*Vous avez accepté de juger ce travail avec une spontanéité
et une simplicité émouvante.*

*C'est pour nous un grand honneur de vous voir siéger
parmi le jury de cette thèse.*

Nous tenons à vous exprimer nos sincères remerciements et profond respect.

A notre maître et juge de thèse

Monsieur A. BELAICHE

Directeur général de l'AMIP

*Nous vous remercions pour votre estimable participation
dans l'élaboration de ce travail.*

*Permettez nous de vous exprimer notre admiration pour
vos qualités humaines et professionnelles.*

*Veillez trouvez ici l'expression de notre grand
respect et nos vifs remerciements.*

LISTE DES ABREVIATIONS

4EBP1	4E-Binding Protein 1
AKT	protéine kinase B
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ATP	Adénosine TriPhosphate
CA	Chiffre d'affaire
CCCR	Carcinome à cellules claires rénales
CDK	Kinase Cycline Dependent
CRA	cancer du rein avancé
CRm	Cancer du rein métastatique
EAU	European Association of Urology
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
eIF4E	Eukaryotic translation initiation factor 4E
FKBP-12	FK506-binding protein
GIST	Gastro Intestinal Stromal Tumour
HER2	Herceptin Endothelial Receptor2
HIF	Hypoxia Inductible Factor
HRE	Hypoxia Responsive Elements
IC	intervalle de confiance
IgG1	Immunoglobuline de type G1
IL-2	Interleukine 2
INF α	Interféron α
LDH	Lactate Deshydrogénase
MSKCC	Memorial Sloan-Kettering Cancer Centers
mTOR	mammalian Target Of Rapamycin
PDGF	Platelet Derived Growth Factor
PHD	Propylhydroxylase
PI3K	Phosphatidyl Inositol 3' Kinase
PIP2	Phosphatidylinositol-2-phosphate
PIP3	phosphatidylinositol-3-phosphate
PS	Performance Status
PTEN	Phosphatase and TENsin homolog
RAPTOR	Regulated associated protein of mTOR
RCC	Renal Cancer Cell
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumours
Rictor	Rapamycin-insensitive companion of mTOR

RO	réponse objective
S6K1	p70 ribosomal S6 Kinase
SG	survie globale
SSP	survie sans progression
TET	temps jusqu'à échec thérapeutique
TKI	Tyrosine Kinase Inhibitor
TSC	Tuberous Sclerosis Complex
UICC	Union Internationale Contre le cancer
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
VHL	Von Hippel Lindau
VO	Voie orale
VIV	Voie intraveineuse

LISTE DES FIGURES

Figure 1 :L'incidence et la mortalité du cancer du rein en France.....	4
Figure 2 :L'incidence et la mortalité du cancer du rein par âge en 2012.	5
Figure 3 : Les aspects microscopiques des carcinomes à cellules rénales	8
Figure 4 : Le rôle du gène VHL dans la réponse tissulaire en présence d'oxygène, en hypoxie et en cas de mutation du VHL.....	17
Figure 5 : Voie de signalisation de mTOR à l'état physiologique	19
Figure 6 : Voie de signalisation de mTOR dans une cellule tumorale	20
Figure 7 : Le mécanisme d'action du Bévacicumab	21
Figure 8 : Mode d'action des inhibiteurs de mTOR	25
Figure 9 : Effet des inhibiteurs de la voie mTOR sur l'expression de HIF	25
Figure 10 : Schéma montrant les différentes thérapies ciblées et leurs sites d'action	26
Figure 21 : Les modes de résistances aux traitements anti-angiogéniques	33

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Classification TNM des carcinomes rénaux d'après l'UICC	11
Tableau II : Description des différents grades nucléaires de Fuhrman	12
Tableau III : Indice de Karnovsky	13
Tableau IV : Groupes pronostiques de Motzer ou facteurs de risques pronostiques selon la classification du Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC)	14
Tableau V : Les coûts annuels de traitements	
Tableau VI : Analyse SWOT d'Everolimus.....	
Tableau VII : Analyse SWOT de Temsirolimus	
Tableau VIII : Calcul du CA.....	

Sommaire

PARTIE THEORIQUE	1
INTRODUCTION	1
I.EPIDEMIOLOGIE	3
II.LES FACTEURS DE RISQUE	6
1) Les facteurs de risque intrinsèques	6
2) Les facteurs de risque extrinsèques	6
III.CLASSIFICATION ANATOMO-PATHOLOGIQUE DES TUMEURS RENALES	7
1) Carcinome à cellules claires	9
2) Carcinome tubulo-papillaire	9
3) Carcinome à cellules chromophobes	9
4) Les oncocytomes	9
5) Carcinome des tubes collecteurs	9
6) Les carcinomes sarcomatoïdes	10
IV.LES FACTEURS PRONOSTIQUES	11
1) Classification et stade TNM	11
2) Grade de Fuhrman	12
3) Autres facteurs pronostiques	12
V.LES MODALITES THERAPEUTIQUES DANS LA PRISE EN CHARGE DU CANCER DU REIN METASTATIQUE	15
1.Les voies moléculaires dans le cancer du rein	15
2.Immunothérapie	20
3.Thérapies ciblées	21

3-1 Anticorps monoclonal anti-VEGF	21
3-2 Inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK)	22
a) Sorafénib	22
b) Sunitinib	22
c) Pazopanib	23
d) Axitinib	23
3-3 Inhibiteurs de la voie mTOR	24
a) Everolimus	26
b) Temsirolimus	29
VI. LES RESISTANCES AUX TRAITEMENTS	33
VII. L'ACCES AU MARCHE D'UN MEDICAMENT	34
PARTIE PRATIQUE	1
1. PROBLEMATIQUE	35
2. OBJECTIFS	35
3. MATERIELS ET METHODES	36
RESULTATS	37
PARTIE I : CANCER DU REIN DIAGNOSTIC ET TRAITEMENT	39
1. L'incidence du cancer du rein au Maroc	39
2. Les stades qui sont diagnostiqués chez les patients atteints du cancer du rein	39
3. Le type histologique le plus fréquent	40
PARTIE II : CANCER DU REIN METASTATIQUE : CARCINOME A CELLULES CLAIRES	41
1. Incidence du carcinome à cellules claires sur 10 patients	41
2. Les différents traitements prescrits aux patients	41

3.Les résistances aux traitements de 1 ^{ère} ligne	43
4.Les alternatives thérapeutiques proposées	44
5.La place des inhibiteurs de la voie mTOR : Temsirolimus et Everolimus	44
6.Prescription des inhibiteurs de la voie mTOR	45
7.Les contraintes entravant la prescription de cette classe	46
DISCUSSION	47
CONCLUSION	61
RESUME	
ANNEXES	
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	
WEBOGRAPHIE	

PARTIE THEORIQUE

INTRODUCTION

L'arsenal thérapeutique est très limité dans le traitement du cancer du rein métastatique CRm, vu qu'il s'agit d'un cancer chimiorésistant, et en raison de l'inefficacité de l'hormonothérapie et de la chimiothérapie, le traitement de ce cancer s'est orienté initialement vers l'immunothérapie (les cytokines : interféron α , interleukine 2), en s'appuyant sur la régulation du système immunitaire. Cette approche thérapeutique avait montré son bénéfice clinique, pourtant modeste et particulièrement restreint aux patients faisant preuve de bon pronostic. A l'opposé, les patients qualifiés de pronostic intermédiaire et mauvais n'en bénéficient pas. [1]

Depuis 2005, la stratégie thérapeutique du CRm était considérablement bouleversée, vu l'émergence de nouvelles thérapeutiques moléculaires ciblées, qui représentent en effet, le fruit de la compréhension des mécanismes biologiques moléculaires impliqués dans l'oncogénèse rénale, dont on cite la voie VEGF-VEGFR et la voie mTOR. Par conséquent, ces thérapies ciblées ont supplanté l'immunothérapie. [2]

Etant donné que le cancer du rein est hypervascularisé (caractérisé par une angiogénèse très importante), les thérapies ciblées développées pour son traitement sont les antiangiogéniques.

Compte tenu de leurs mécanismes d'action ciblant les voies de transduction du signal, qui sont impliquées dans l'oncogénèse rénale, cette classe est représentée ainsi par : les inhibiteurs de la tyrosine kinase dits les TKI (Sunitinib, Sorafénib, Pazopanib, Axitinib), les antiangiogéniques agissant sur la cible du VEGF récepteur (Bévacizumab), et les inhibiteurs de la voie mTOR (Everolimus, Temozolomide). [3]

L'objet de notre travail est de faire une étude d'accès au marché des inhibiteurs de la voie mTOR : Everolimus et Temozolomide, en soulignant l'apport de cette nouvelle classe, sur le plan thérapeutique et économique, dans les stratégies thérapeutiques établies par les oncologues médicaux.

Nous ciblerons ainsi une identification de l'état des lieux au Maroc concernant ce cancer (son incidence au Maroc, le type histologique le plus fréquent, les stades...etc) d'une part, et sa prise en charge thérapeutique (place des inhibiteurs de la voie mTOR) d'autre part.

Pour ce faire, nous avons élaboré un questionnaire destiné aux oncologues médicaux du secteur public et privé, qui ont rencontré des cas de patients atteints de ce cancer rarissime dans leurs pratiques. Les réponses nous permettront donc de mettre le doigt sur l'introduction de ces molécules dans leurs stratégies thérapeutiques (et de discuter leur place en tant que choix thérapeutique permettant de contourner une situation d'impasse thérapeutique bloquant les cliniciens).

I. EPIDEMIOLOGIE :

Le carcinome rénal représente 2 à 3% des tumeurs malignes chez l'adulte, avec une fréquence de survenue plus élevée chez l'homme que chez la femme. [4]

Selon le World Cancer Research Fund International, le cancer du rein est classé en 12^{ème} position en termes de fréquence dans le monde, avec une incidence de 338000 nouveaux cas diagnostiqués en 2012. [5]

L'incidence du cancer du rein varie sur le plan géographique, puisqu'elle est élevée en Europe, en Amérique du nord et en Australie, et elle est basse en chine, en inde, au japon et en Afrique. [6]

Actuellement, ce cancer se situe au 3^{ème} rang des tumeurs urologiques (après le cancer de la prostate et de la vessie).

En France, l'incidence du cancer du rein est estimée à 11 573 nouveaux cas en 2012, dont 67 % survenant chez l'homme. Le nombre de décès total était de 3957, ce qui place le cancer du rein au 9^{ème} rang des décès par cancer. [7]

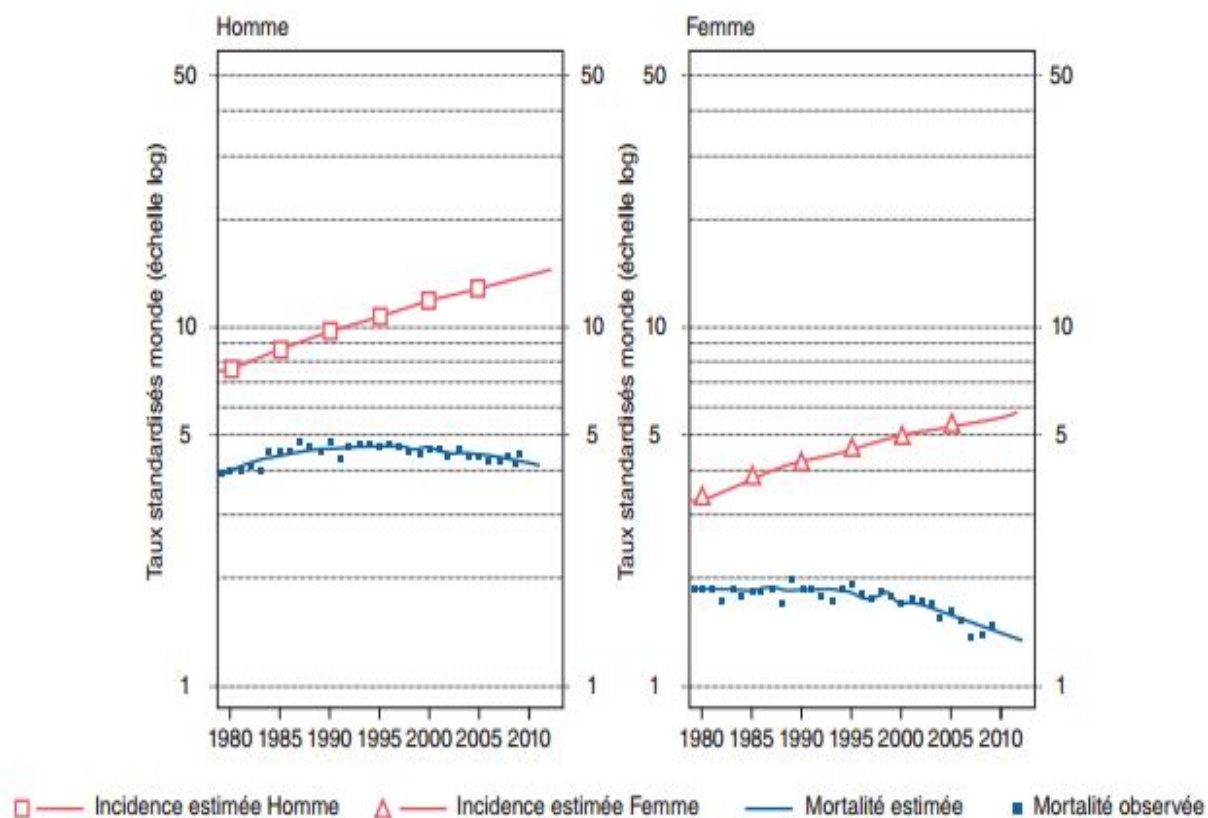


Figure 1 : L'incidence et la mortalité du cancer du rein en France.

Cette figure décrit une tendance chronologique de l'incidence et de la mortalité du cancer du rein, en France entre 1980 et 2012.

L'incidence manifeste une augmentation de l'atteinte par le cancer du rein, au cours de cette période chez les deux sexes (homme et femme), ceci en englobant les différents types anatomo-pathologiques.

En contre partie, la mortalité reste moyennement stable, avec un déclin en fin de période.

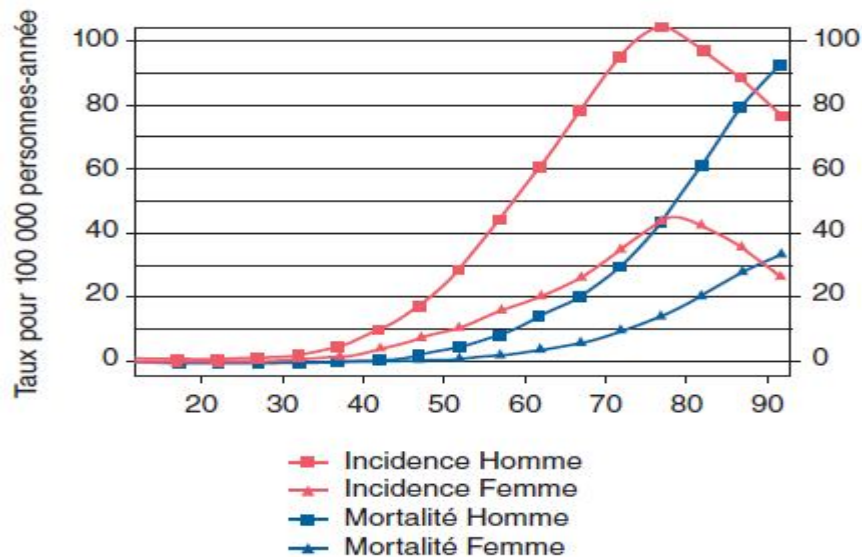


Figure 2 : L'incidence et la mortalité du cancer du rein par âge en 2012.

Cette figure montre (en fonction de l'âge) une stabilité voire une diminution de la mortalité par le cancer du rein, avec en parallèle une augmentation de la survie nette. Cette dernière est liée à la découverte du cancer du rein à un jeune âge, et à un stade précoce. Cette évolution positive s'accompagne malgré tout, d'une augmentation de l'incidence au cours de cette période. [8]

Au Maroc et selon le registre national de la région du grand Casablanca ; édition 2012, l'incidence du cancer du rein sur les années 2005-2006-2007 est de 5,5 nouveaux cas / année, ces résultats ont été rapportés en fonction du sexe et de la localisation de la tumeur, sur la population de la région du grand Casablanca. [9]

II. LES FACTEURS DE RISQUE :

La survenue du cancer du rein est liée, comme c'est le cas pour d'autres cancers, à plusieurs facteurs de risque. Il y a ceux dont l'implication est nettement prouvée, et il y en a d'autres dont l'imputabilité n'est pas clairement validée.

1) Les facteurs de risque intrinsèques :

Egalement appelés les facteurs de risque non modifiables, sont représentés par :

- Les facteurs génétiques
- L'âge
- Le sexe

Parmi **les facteurs génétiques** (héréditaires) les plus connus, on cite : [10]

- La maladie de Von Hippel Lindeau : la forme familiale et héréditaire la plus fréquente.
- La maladie de Birt-Hogg-Dubé
- La sclérose tubéreuse de Bourneville
- La léiomyomatose héréditaire avec cancer rénal.... etc.

Pour **l'âge**, ce sont les sujets qui ont plus de 70 ans, qui développent le plus le risque d'atteinte par le cancer du rein, et chez qui la découverte est généralement tardive. Il peut être également détecté chez des personnes jeunes, aux alentours de 40 ans, et il en est moins chez ceux ayant moins de 40 ans. [11]

Par rapport au **sexe**, et selon les données épidémiologiques déjà précitées, les hommes sont les plus touchés que les femmes par ce cancer.

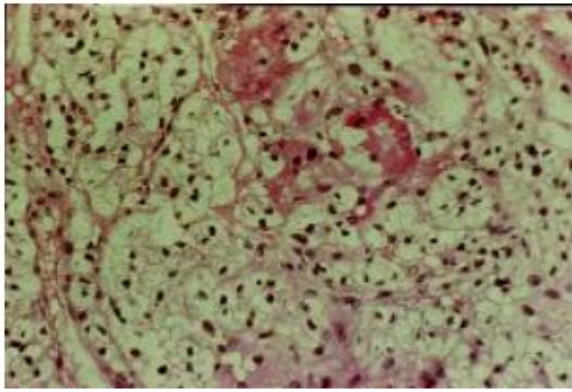
2) Les facteurs de risque extrinsèques :

Il y a des facteurs de risque qui présentent un lien de causalité avec la survenue du cancer du rein, notant principalement **l'hypertension artérielle, l'obésité et la consommation du tabac**, surtout que 50% des patients atteints de ce cancer, présentent au moins un de ces facteurs déjà précités. N'oubliant pas l'incrimination de l'exposition professionnelle à certains polluants comme le chloroéthylène, l'hydrocarbure et l'amianté. [12]

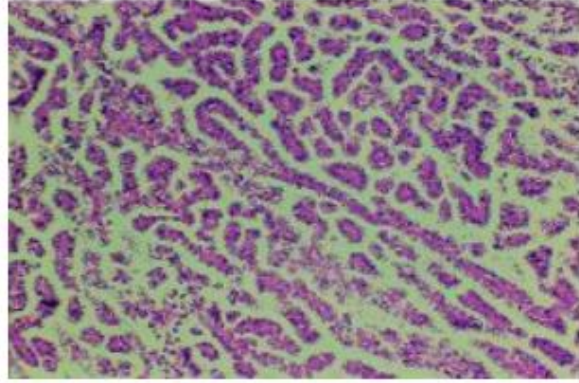
III. CLASSIFICATION ANATOMO-PATHOLOGIQUE DES TUMEURS RENALES : [13]

Lors de la découverte du cancer du rein, seule l'analyse histologique est capable de déterminer le type de la tumeur en question.

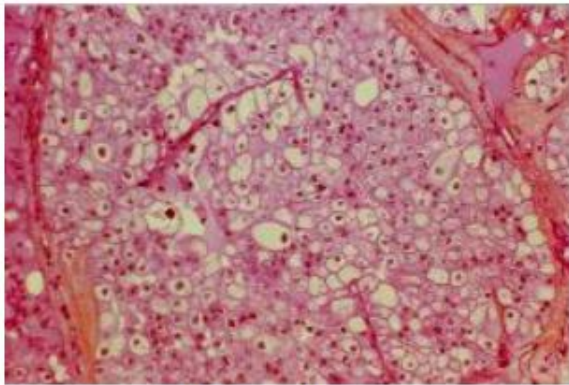
La figure ci-dessous montre les différents aspects microscopiques des carcinomes à cellules rénales, outre la description de leur approche histo-pathologique, tout en se basant sur la définition du type histologique, et l'origine cellulaire qui est différente et spécifique au même temps.



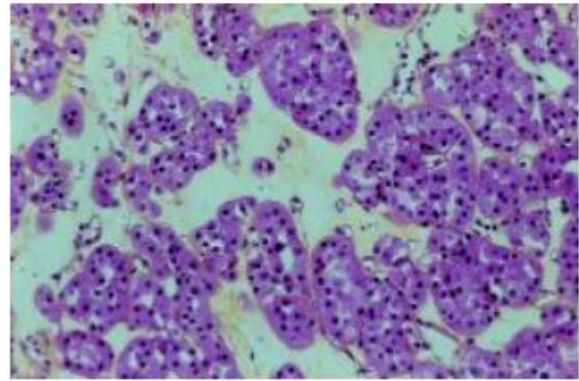
a) Carcinome à cellules claires



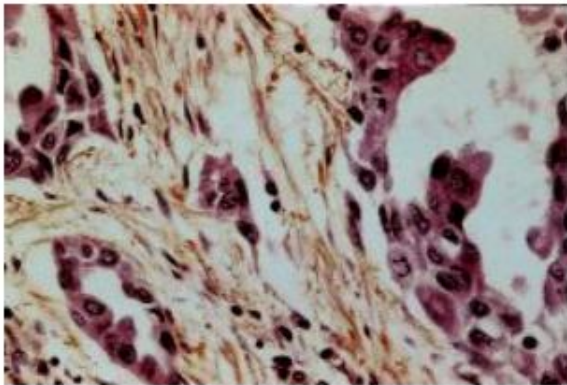
b) Tumeur tubulo-papillaire



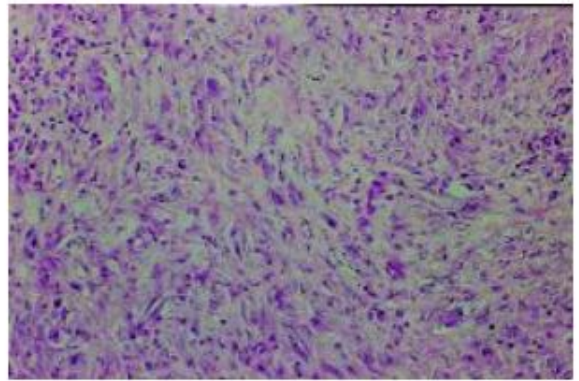
c) Carcinome à cellules chromophobes



d) Oncocytome



e) Carcinome des tubes collecteurs



f) Carcinome sarcomatoïde

Figure 3 : Les aspects microscopiques des carcinomes à cellules rénales. [14]

1) Carcinome à cellules claires :

Le carcinome à cellules claires du rein (CCCR), également nommé le carcinome à cellules rénales de type conventionnel, se caractérise par sa grande fréquence 75% par rapport aux tumeurs malignes du rein, avec un sexe ratio de 2 hommes pour 1 femme et un âge de découverte estimé à 60 ans. [15]

Sur le plan histologique, ce carcinome décrit de grandes cellules claires, avec un cytoplasme optiquement vide ou parfois éosinophile. (Voir la figure 3, image (a)).

2) Carcinome tubulo-papillaire :

Ce type de carcinome se caractérise par une fréquence de 15%, et une histologie variée et répartie en type 1 (qui désigne une architecture papillaire majoritaire), et un type 2 (où l'architecture est papillaire au niveau du foyer, et majoritairement compacte). (Voir la figure 3, l'image (b)).

3) Carcinome à cellules chromophobes :

Sa fréquence est faible (5%), et histologiquement parlant, ce carcinome présente des cellules de grande taille à contour polyédrique, et une membrane cytoplasmique rigide avec un cytoplasme clair mais non vide. (Voir la figure 3, l'image (c)).

4) Les oncocytomes :

Représentant 5% des carcinomes à cellules rénales, les oncocytomes sont plus fréquents chez la femme que chez l'homme.

Leur description histologique dessine une architecture acineuse, trabéculée, réalisant des cordons anastomotique et œdémateux, surtout dans la zone de cicatrice stellaire centrale. (Voir la figure 3, l'image (d)).

5) Carcinome des tubes collecteurs :

Tumeur très rare (1%), touchant les hommes plus que les femmes. Elle prend naissance à partir des cellules principales du tube collecteur, précisément au niveau médullaire.

Son architecture histologique est papillaire, cubique et bombée au niveau de la lumière. Elle donne ainsi un aspect caractéristique, dit ‘en clou de tapissier’. (Voir la figure 3, l’image (e)).

6) Les carcinomes sarcomatoïdes :

Ils se développent à partir des cellules des tubes contournés et des tubes collecteurs, manifestant un trait non homogène de tumeurs au pronostic affreux. Leur caractéristique histologique est proche des sarcomes, notamment l’histiocytome fibreux malin. (Voir la figure 3, l’image (f)).

IV. LES FACTEURS PRONOSTIQUES :

Les facteurs pronostiques sont nécessaires au moment du diagnostic d'un carcinome à cellules rénales. Ils permettent de renseigner les patients sur leur maladie, son évolution et son agressivité. Ils révèlent également l'efficacité du traitement, et permettent de décider les essais cliniques qui sont adaptés aux patients. [16]

1) Classification et stade TNM :

A l'heure actuelle, la classification TNM représente le premier outil pronostique caractérisé par sa simplicité et sa fiabilité. Plusieurs travaux sont menés dans le but d'améliorer sa pertinence diagnostique. Cette classification a pour principale caractéristique ; la taille de la tumeur. [17]

La dernière version date de 2009, et sera représentée dans le tableau ci-dessous :

Tableau I : Classification TNM des carcinomes rénaux d'après l'UICC

T : Tumeur primitive	
Tx	La tumeur primitive ne peut être évaluée
T0	Pas de tumeur primitive décelable
T1	Tumeur inférieure à 7 cm dans sa plus grande dimension limitée au rein T1a < 4 cm T1b ≥ 4 cm et < 7 cm
T2	Tumeur supérieure à 7 cm dans sa plus grande dimension limitée au rein
T3	Tumeur étendue aux veines rénales ou envahissant la glande surrénale ou les tissus péri-rénaux mais sans dépasser le fascia de Gérota
T3a	Tumeur envahissant la glande surrénale ou les tissus péri-rénaux mais sans dépasser le fascia de Gérota
T3b	Tumeur avec extension macroscopique dans la ou les veine(s) rénale(s) ou la veine cave sous diaphragmatique
T3c	Envahissement de la veine cave ou diaphragmatique
T4	Tumeur étendue au-delà du fascia de Gérota
N : Adénopathie régionale	
Nx	Renseignements insuffisants pour classer l'atteinte des ganglions lymphatiques
N0	Pas d'atteinte des ganglions lymphatiques régionaux
N1	Atteinte d'un seul ganglion lymphatique régional
N2	Atteinte de plus d'un ganglion lymphatique régional
M : Métastases à distance	
M0	Pas de métastases à distance
M1	Métastases à distance

Les stades sont définis de I à IV :

- **Stade I** : T1N0M0
- **Stade II** : T2
- **Stade III** : T3 ou N1
- **Stade IV** : T4 ou N2 ou M1

2) Grade de Fuhrman :

Le grade nucléaire de Fuhrman constitue le facteur pronostique histologique le plus adopté, et ce depuis sa description en 1982 [18]. Connue pour sa pertinence pour les carcinomes à cellules claires du rein, son utilisation pour les autres types histologiques tels que les carcinomes papillaires et chromophobes est encore contestée [19].

Ce grade se base sur l'aspect du noyau et du nucléole, on définit ainsi quatre grades allant de I à IV. Ils sont décrits dans le tableau ci-dessous.

Tableau II : Description des différents grades nucléaires de Fuhrman [20]

	Noyaux	Contours noyaux	Nucléoles
Grade I	Ronds, de petite taille (10 µm)	Réguliers	Absents ou imperceptibles
Grade II	Plus volumineux (15 µm)	Discrètes irrégularités	Visibles à G.x400
Grade III	Volumineux (20 µm)	Nettement irréguliers	Visibles à G.x100
Grade IV	Volumineux (20 µm)	Nettement irréguliers	Visibles à G.x100

3) Autres facteurs pronostiques :

L'évaluation pronostique du cancer du rein, qu'il soit localisé ou métastatique, fait intervenir d'autres facteurs pronostiques et de surcroît ceux précités.

Citant par exemple :

- **Les facteurs anatomiques** : la taille de la tumeur, le franchissement capsulaire, l'envahissement, l'extension locorégionale au-delà du fascia de Gérota, l'envahissement ganglionnaire.

- **Les facteurs histologiques :** la composante sarcomatoïde, l'invasion microvasculaire, la nécrose tumorale, l'envahissement du système collecteur.
- **Les facteurs cliniques :** performance status (PS), les symptômes locaux, la cachexie, l'anémie et la numération plaquettaire. [21]

D'autres facteurs pronostiques concernant le cancer métastatique sont décrits dans les tableaux ci-dessous.

Tableau III : Indice de Karnovsky : [22]

Le patient ne présente aucun signe ou symptôme de la maladie	100%
Le patient est capable de réaliser les activités normales de la vie quotidienne, symptômes ou signes mineurs	90%
Le patient est capable de réaliser les activités normales de la vie quotidienne avec efforts, quelques symptômes ou signes mineurs	80%
Le patient est capable de se prendre en charge mais est incapable de mener normale ou de travailler	70%
Le patient nécessite une aide occasionnelle, mais peut prendre en charge la plupart des soins personnels	60%
Le patient nécessite une aide suivie et des soins médicaux fréquents	50%
Le patient est handicapé et nécessite une aide et des soins médicaux fréquents	40%
Le patient est sévèrement handicapé	30%
Le patient très malade, il nécessite un traitement de soutien actif	20%
Le patient est moribond, le processus fatal progressant rapidement	10%

Tableau IV : Groupes pronostiques de Motzer ou facteurs de risques pronostiques selon la classification du Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) [23]

Faible indice de Karnovsky	Inférieur à 80%
Taux sérique de LDH élevé	Supérieur à 1,5 fois la limite supérieure de la normale
Taux d'hémoglobine sérique faible	Inférieur à la limite inférieure à la normale soit 13g/dl chez l'homme et 12g/dl chez la femme
Taux sérique élevé de calcium corrigé	Supérieur à 10mg/dl
Nombre de sites métastatiques	Plus d'un site métastatique (critère ne faisant pas partie de la classification initiale mais ajouté par la suite par Hudes)
Délai entre le diagnostic initial et la randomisation	Inférieur à 1 an

Cette classification permet de définir trois profils : [24]

- Patients de bon pronostic
- Patients de pronostic intermédiaire
- Patients de mauvais pronostic

L'innovation de nouveaux facteurs pronostiques tels que **les marqueurs d'angiogénèse (l'expression des facteurs de croissance VEGF par exemple)**, est corrélée à la découverte de nouvelles classes thérapeutiques. Et ce dans le but de permettre aux oncologues de mieux prédire la réponse des patients aux traitements. [25]

V. LES MODALITES THERAPEUTIQUES DANS LA PRISE EN CHARGE DU CANCER DU REIN METASTATIQUE :

Face à un cancer qui est chimio et radiorésistant, les choix thérapeutiques pour sa prise en charge sont très limités. Mais le fait qu'il soit immunosensible, a permis à l'immunothérapie (INF et IL2) d'occuper le podium de l'arsenal thérapeutique pendant des années. L'intérêt de ces cytokines est lié au bénéfice clinique palpé surtout auprès des patients de bon pronostic [26]. Mais depuis 2005, la survenue d'une nouvelle classe thérapeutique dite **thérapies ciblées** a pris le dessus sur l'immunothérapie. [2]

Ces thérapies ciblées constituent en fait, la résultante de la compréhension des mécanismes biologiques moléculaires impliqués dans l'oncogénèse rénale, surtout que le CRm à cellules claires est hypervascularisé, et le contrôle de son angiogénèse est assuré par **les antiangiogéniques**. [3]

Avant d'entamer la description des approches thérapeutiques du cancer du rein métastatique, on présentera tout d'abord un aperçu sur les voies moléculaires impliquées dans l'oncogénèse rénales.

1. Les voies moléculaires dans le cancer du rein :

L'hypervascularisation du cancer du rein est liée à l'importance de l'angiogénèse. Compte tenu de sa complexité, nous aborderons dans cette partie la biologie des voies moléculaires qui y sont impliquées, de façon à mettre le doigt sur le fonctionnement des thérapies ciblées antiangiogéniques.

➤ Voie VHL/HIF/VEGF

La voie VHL/HIF/VEGF est majoritairement importante dans le cancer du rein. Son activation déclenche le développement d'une angiogénèse tumorale suite à la production de facteurs proangiogéniques par les cellules tumorales. Celles-ci stimulent à leur tour l'activation des cellules endothéliales ce qui engendre le développement de nouveaux vaisseaux sanguins tumoraux [27].

L'étude de la maladie héréditaire de Von Hippel Lindau (VHL) a mis en évidence **le gène VHL**, qui est un gène suppresseur de tumeurs. Dans cette maladie, se manifeste une mutation inactivatrice de ce gène.

Le gène VHL code une protéine notée pVHL qui a comme mission la régulation du facteur de transcription HIF dit de l'Hypoxia Inductible Factor. Ce facteur a pour rôle le contrôle, dans les cellules, de l'expression des gènes de survie et de réponse au stress hypoxique [28].

Deux formes importantes de HIF sont à distinguer : HIF1 et HIF2, qui sont constituées de deux sous-unités α et β . La régulation de la sous-unité α est assurée par le complexe multiprotéique (Culin 2, Elongin B et C, NEDD₈ et Rbx) qui, en présence d'oxygène, conduit à la poly-ubiquitinylation de HIF α , ce qui entrainera sa dégradation par le protéasome. La présence d'oxygène est indispensable à l'hydroxylation de HIF α par la propylhydroxylase (PHD). En absence d'oxygène (hypoxie) ou en cas d'inactivation de VHL, HIF α s'hétérodimérise dans le noyau avec la sous-unité β , jouant ainsi le rôle de facteur de transcription. Les gènes activés par le HIF sont nombreux, et ont des fonctions différentes :

- Angiogenèse via VEGF et le PDGF
- Transport du glucose (Glut1)
- Régulation de l'érythropoïèse
- Contrôle du pH
- Prolifération cellulaire

L'HIF2 est considérée avoir un potentiel oncogénique qui dépasse celui de HIF1 [27]. A l'état physiologique, ces facteurs entraînent la survie cellulaire en hypoxie. En cas de cancer, ils induisent la croissance tumorale et inhibent l'apoptose.

La figure ci-dessous décrit les mécanismes impliqués dans l'accumulation d'HIF, en cas d'inactivation du gène VHL ou d'hypoxie. Cette accumulation entraîne l'activation de plusieurs facteurs notamment le VEGF et le PDGF.

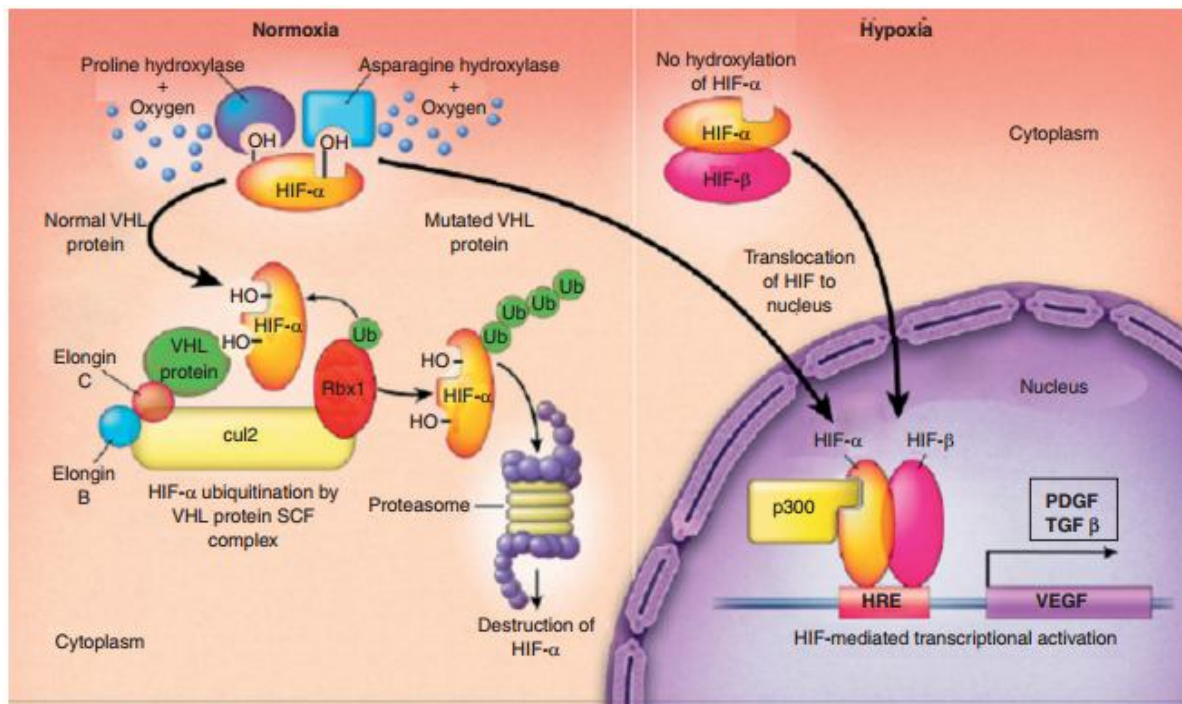


Figure 4 : Le rôle du gène VHL dans la réponse tissulaire en présence d’oxygène, en hypoxie et en cas de mutation du VHL, VHL : Von Hippel Lindau, HRE : hypoxia response elements, VEGF : vascular endothelial growth factor, PDGF : platelet derived growth factor. [29]

Parmi les facteurs de croissance induits par le facteur HIF deux sont principaux ; il s’agit de VEGF-A et de PDGF, qui se lie respectivement aux récepteurs présents à la surface des cellules endothéliales et des pericytes.

Le facteur VEGF est qualifié de facteur clé de l’angiogenèse tumorale vu l’importance de son expression dans les tumeurs hypervascularisées notamment celles rénales [30]. Il existe plusieurs isoformes du VEGF dont l’isoforme 165 est le plus fortement exprimé dans les mécanismes de l’oncogenèse. Les récepteurs VEGFR sont des glycoprotéines transmembranaires à **activité tyrosine kinase**, ils sont situés à la surface des cellules endothéliales. Une fois lié à son récepteur, ce complexe entraîne le démasquage du site de fixation de l’ATP, ce qui induit une autophosphorylation du récepteur et donc une potentialisation de l’activité tyrosine kinase intracellulaire. Chaque phosphorylation cumule

un groupement phosphate, pour qu'une fois les résidus sont reconnus par les protéines effectrices, il y aura une transmission des signaux de transduction [31].

Actuellement, deux familles d'antiangiogéniques agissent sur la voie VEGFR il s'agit de :

- L'anticorps monoclonal : Bévacizumab
- Les TKI : Sunitinib, Sorafenib, Axitinib, Pazopanib

➤ **Voie de signalisation PI3K/AKT/mTOR :**

La voie PI3K/AKT/mTOR est une voie de signalisation jouant un rôle incontournable dans le processus du fonctionnement cellulaire, puisqu'elle intervient dans la régulation de la croissance cellulaire, la prolifération cellulaire et l'angiogenèse [32]. Ce qui explique ainsi son importance dans la biologie du CRm une fois elle est dérégulée, et son intérêt également en tant que cible des inhibiteurs de la voie mTOR [19]. Cette voie est marquée par une cascade d'activation intracellulaire par de nombreuses phosphorylations.

PI3K est la première protéine déclenchant cette voie. De type kinase, elle est constituée de deux sous-unités p85 et p110, son activation est induite soit par la liaison de p85 à son récepteur ou de p110 à la protéine RAS [33], donnant ainsi naissance à PIP3 (Phosphatidylinositol-3-Phosphate) par phosphorylation de la PIP2 (Phosphatidylinositol-2-Phosphate). La liaison de PIP3 à la sérine-thréonine kinase AKT conduit ainsi à son activation.

AKT est un proto-oncogène ayant plusieurs cibles dont mTOR, la régulation de celle-ci est assurée par la sérine thréonine kinase AKT soit à travers une phosphorylation directe, ou indirectement par la phosphorylation de TSC2 (Tuberous Sclerosis Complex-2). Notant également que l'état nutritionnel de la cellule intervient dans cette régulation par le taux en acides aminés ou en nutriments et par hypoxie [34].

mTOR (mammalian target of rapamycin) protéine cible de la rapamycine (où sirolimus à propriété immunosuppressive). C'est une serine thréonine kinase cytoplasmique permettant la phosphorylation des protéines au niveau du cytoplasme. La protéine mTOR est active quand elle se présente sous forme de :

- mTORC1, complexe mTOR-RAPTOR agissant sur **la régulation de la traduction des ARN en protéines, du cycle cellulaire, de la croissance cellulaire, et de l'apoptose.**

- mTORC2, complexe mTOR-RICTOR intervenant dans **le contrôle du cytosquelette.**

L'activation de mTOR est la conséquence d'une cascade de signalisation entamée par les facteurs de croissance, après liaison de leurs ligands spécifiques, notamment PDGF et VEGF (Figure 5).

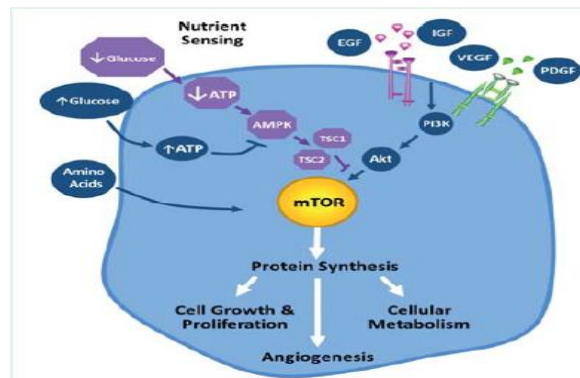


Figure 5 : Voie de signalisation de mTOR à l'état physiologique [35].

En cas pathologique, une variété d'anomalies se manifeste au niveau de la voie PI3K/AKT/mTOR et peuvent, même si elles ne sont pas suffisantes dans l'oncogénèse, favoriser le développement de la tumeur en agissant sur la perturbation de l'équilibre entre la survie cellulaire et l'apoptose, entraînant ainsi une prolifération cellulaire incontrôlable. Cette dérégulation revient aux anomalies qui sont liées soit à une mutation de PI3K ou d'AKT, soit à une activation des récepteurs à tyrosines kinase, ou une surexpression de Ras....etc. (Figure 6). A savoir qu'à ce jour, aucune mutation de mTOR n'a été décrite, ce qui explique son intérêt en tant que cible thérapeutique des inhibiteurs de la voie mTOR [36].

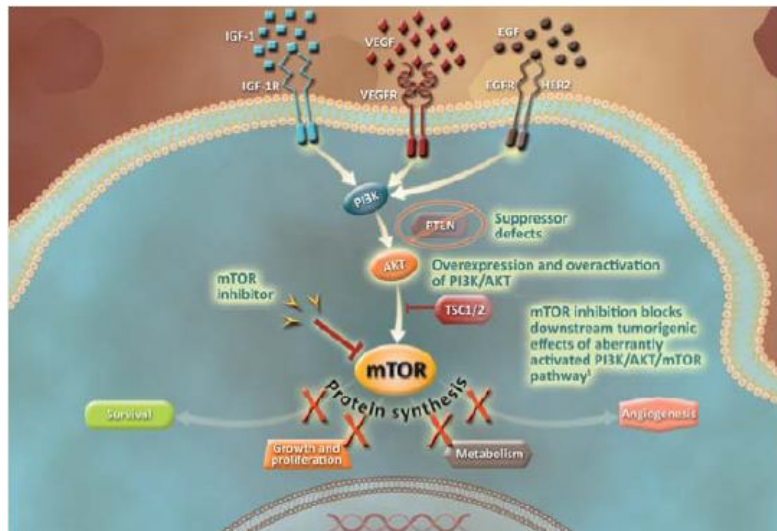


Figure 6 : Voie de signalisation de mTOR dans une cellule tumorale [35].

Les inhibiteurs de la voie mTOR qui sont indiqués dans le traitement du carcinome rénal à cellules claires sont :

- Temsirolimus
- Everolimus

Après avoir détaillé les différentes voies moléculaires impliquées dans le cancer du rein, on enchaînera avec la description des différentes modalités thérapeutiques ciblant ces voies pour le traitement de ce cancer, telles que l'immunothérapie et les thérapies ciblées.

2. Immunothérapie :

Cette classe englobe **les cytokines**, qui sont représentées par :

- L'interféron α (INF α)
- L'interleukine 2 (IL2)

Généralement les cytokines sont des molécules impliquées dans la régulation du système immunitaire, même si leur mécanisme d'action n'est pas encore élucidé.

L'**INF α** est la première cytokine recombinante utilisée dans le traitement du cancer du rein. Elle est administrée seule par voie sous cutanée et permet l'obtention d'un taux de réponses (complètes et partielles) d'à peu près 15%.

L'**IL2** la deuxième cytokine, elle est administrée par voie intraveineuse ou sous cutanée aux jeunes patients atteints du cancer du rein à un stade avancé [37].

Selon les recommandations de l'EAU, le bénéfice clinique de l'immunothérapie n'est démontré que chez une catégorie restreinte de patients ; il s'agit d'un profil de bon pronostic, ayant un cancer du rein à cellules claires. [1]

L'activité de l'association de l'INF α et de l'IL2 n'est efficace que chez les patients de bon pronostic, en bon état général et présentant un seul site métastatique pulmonaire, car il y a une possibilité d'obtenir une rémission complète [38].

L'immunothérapie est de moins en moins utilisée vu la survenue des thérapies ciblées d'une part, le faible taux de réponse et leur toxicité d'autre part.

3. Thérapies ciblées :

3-1 Anticorps monoclonal anti-VEGF :

Le **Bévacizumab** est un anticorps monoclonal anti-VEGF humanisé de type IgG1. Il empêche l'activation de la voie VEGFR par inhibition de la liaison du VEGF à ses récepteurs au niveau des cellules endothéliales (Voir la figure 7).

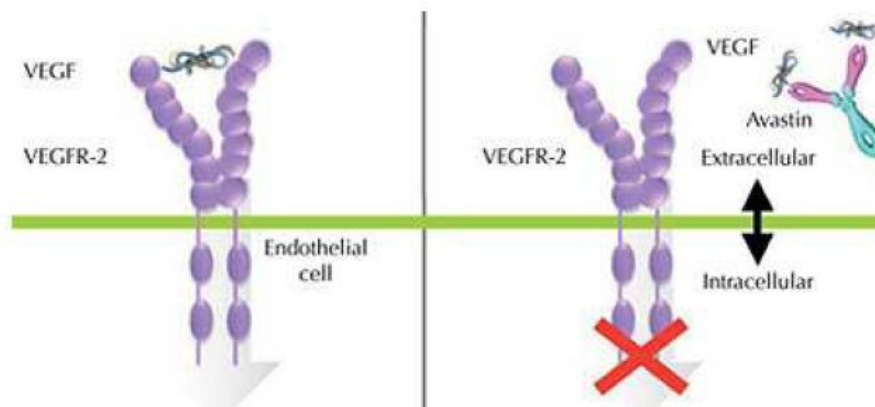


Figure 7: Le mécanisme d'action du Bévacizumab. [39]

Il est indiqué en association à l'interféron alfa-2a en traitement de première ligne, chez les patients adultes atteints de cancer du rein avancé et/ou métastatique. Il est à noter qu'il y a d'autres indications telles que : le cancer du colon, le cancer du poumon non a petites cellules ainsi que le cancer du sein HER2.

Les effets secondaires du Bévacicumab sont marqués par: l'hypertension artérielle, les poussées d'insuffisance cardiaque, la protéinurie, les évènements thromboemboliques artériels et veineux, retards de cicatrisation, perforations gastro-intestinales.

Le Bévacicumab est recommandé à la posologie de 10mg/kg de poids corporel, administré toutes les 2 semaines, en perfusion intraveineuse en cas du cancer du rein [40].

3-2 Inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) :

a) Sorafénib

Sorafénib est un inhibiteur multikinase ciblant les RAF-kinases et Tyrosine-kinases, caractérisé par ses propriétés à la fois antiproliférative et anti-angiogénique. Il est indiqué dans le traitement des patients atteints de carcinome à cellules rénales avancé après néphrectomie et prétraitement palliatif ou adjuvant par des cytokines (IL-2, IFN) chez des patients pour lesquels ces traitements sont considérés comme inadaptés. Il est indiqué également pour e traitement du carcinome hépatocellulaire.

La posologie recommandée est de 400 mg (2comprimés de 200 mg) 2×/jour.

Les effets indésirables les plus fréquents sont : la lymphopénie, l'hémorragie, l'hypertension artérielle, syndrome main-pied, fatigue, douleur...etc. [41].

b) Sunitinib

Sunitinib est un inhibiteur de tyrosine kinase qui inhibe les récepteurs du VEGF (VEGFR 1,2 et 3), les récepteurs du PDGF, du FLT3, C-kit et les kinases RET.

Il est indiqué pour le traitement de patients atteints de carcinome rénal avancé et/ou métastatique (RCC).

Il est également indiqué pour le traitement des patients atteints de tumeurs stromales gastro-intestinales malignes (GIST) en cas de résistance ou d'intolérance à l'imatinib, pour le

traitement des patients atteints du carcinome neuro-endocrine du pancréas, non résécable, bien différencié, avancé et/ou métastatique (pancreatic NET).

La dose recommandée est de 50 mg une fois par jour pendant 4 semaines, suivie d'une pause de 2 semaines.

Les effets secondaires les plus fréquents sont l'hypertension artérielle, les mucites, le syndrome mains-pieds, l'hypothyroïdie, les diarrhées, l'anorexie, l'asthénie, les nausées et les toxicités hématologiques (neutropénie, thrombopénie). Parfois il peut y avoir une toxicité cardiaque de type insuffisance cardiaque [42].

c) Pazopanib

Pazopanib est un inhibiteur de tyrosine kinase agissant sur les récepteurs du VEGF (VEGFR1, 2 et 3), les récepteurs du PDGF et C-kit.

Son indication concerne le traitement du carcinome cellulaire rénal avancé et/ou métastatique (RCC), le traitement du sarcome avancé des parties molles lors d'une progression après une chimiothérapie à base d'anthracycline ou d'autres associations, lorsque l'anthracycline n'entre pas en ligne de compte.

La dose recommandée est de 800 mg de Pazopanib une fois par jour.

Les effets secondaires les plus fréquents sont l'hypertension artérielle, la décoloration des cheveux, les diarrhées, l'anorexie, l'asthénie, les nausées et les vomissements, les toxicités hématologiques (neutropénie, thrombopénie) et la cytolyse hépatique [43].

d) Axitinib

L'Axitinib est un inhibiteur de tyrosine kinase de deuxième génération. Il inhibe de façon plus sélective le VEGFR 1, 2, 3 que les autres TKI, il n'a pas d'action sur les autres voies de signalisation, ce qui lui confère une toxicité moindre.

Il est indiqué pour le traitement des patients atteints d'un carcinome rénal avancé (RCC) après échec d'un traitement systémique préalable.

La dose orale initiale recommandée d'Axitinib est de 5 mg deux fois par jour.

Les effets indésirables de ce médicament sont : la défaillance cardiaque, l'hypertension artérielle, l'hypothyroïdie et des événements thromboemboliques artériels [44].

3-3 Inhibiteurs de la voie mTOR :

Une nouvelle thérapeutique ciblée s'ajoute ces dernières années à l'arsenal thérapeutique conçu pour le traitement du cancer du rein métastatique, il s'agit **des inhibiteurs de la voie mTOR**, également appelés les analogues de la **rapamycine** ou rapalogues. Notant que la rapamycine est une molécule appartenant à la famille des macrolides, synthétisée à partir du champignon *Streptomyces hygroscopicus* isolé en 1970, à propriétés antifongique et antibiotique. L'étude des caractéristiques de cette molécule a mis en évidence la protéine kinase appelée TOR, sa présence chez les mammifères est à l'origine de m dans (mTOR : mammalian target of rapamycin). Elle joue un rôle majeur dans la croissance et la prolifération cellulaire, d'où son intérêt en tant que cible des inhibiteurs de la voie mTOR. La rapamycine exerce un effet inhibiteur sur mTOR ce qui explique sa propriété antiproliférative [45].

Le premier inhibiteur de mTOR commercialisé a été le Sirolimus. Son indication cible la prévention du rejet de greffe chez les transplantés [36].

La famille des inhibiteurs de la voie mTOR comporte trois molécules : Temsirolimus, Everolimus et Ridaforolimus, dont deux sont actuellement utilisés dans le traitement du cancer du rein métastatique (Everolimus et Temsirolimus).

Mécanisme d'action des inhibiteurs de la voie mTOR :

Les inhibiteurs de la voie mTOR agissent de la même façon que la rapamycine. Une fois ils sont liés à l'immunophiline FKBP-12, ils exercent un effet inhibiteur sur mTORC1 en bloquant la phosphorylation des protéines 4EBP1 et S6K1, entraînant ainsi une inhibition de la croissance et de la prolifération cellulaire.

L'inhibition de mTOR conduit au blocage de la traduction de cycline D1, ce qui empêche par conséquent la croissance tumorale précisément le passage de la cellule de la phase G1 à S (Figure 8).

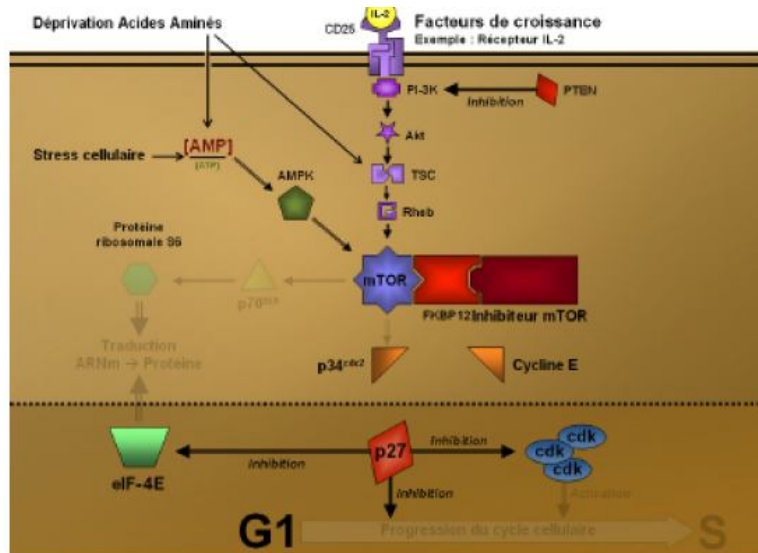


Figure 8 : Mode d'action des inhibiteurs de mTOR [46].

Compte tenu du rôle incontournable de mTOR dans la cellule en termes d'angiogénèse et de glycolyse, les inhibiteurs de la voie mTOR privent les cellules tumorales de leurs source d'énergie, et ceci par diminution de la glycolyse et par effet antiangiogénique.

Les inhibiteurs de mTOR diminuent l'expression d'HIF et la sécrétion des facteurs de croissance VEGF et PDGF. Les facteurs de croissance sont insuffisants pour assurer l'approvisionnement des cellules, l'angiogénèse tumorale se trouve donc bloquée.

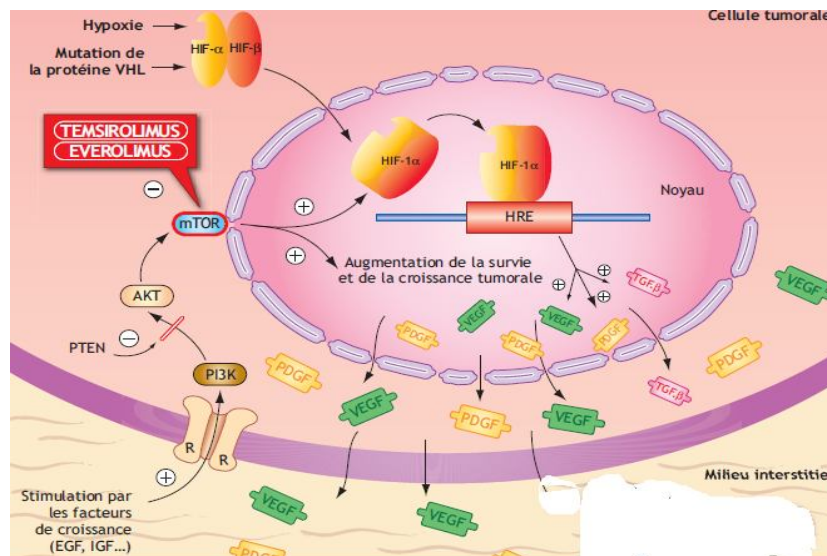


Figure 9 : Effet des inhibiteurs de la voie mTOR sur l'expression de HIF [47].

La figure ci-dessous décrit un schéma récapitulatif se rapportant à l'action des différentes thérapies ciblées intervenant dans le traitement du cancer du rein métastatique

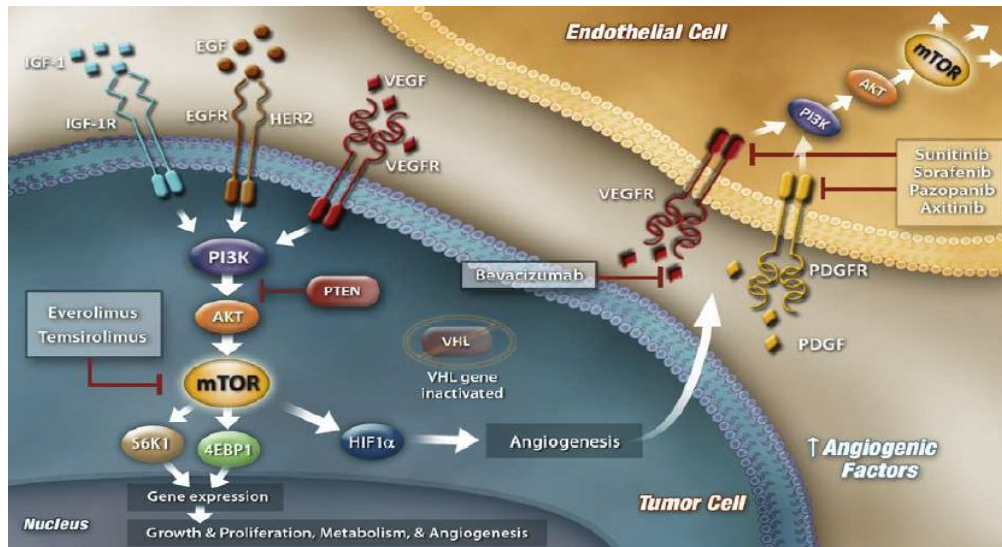


Figure 10 : Schéma montrant les différentes thérapies ciblées et leurs sites d'action [48].

a) Everolimus :

L'Everolimus connu sous le nom de spécialité 'AFINITOR' a obtenu son AMM en 2009 en Europe, et en 2011 au Maroc.

Il est indiqué dans le traitement des patients atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé après échec d'un traitement initial par les inhibiteurs de la tyrosine kinase du récepteur du VEGF (facteur de croissance vasculaire endothélial), soit le Sunitinib ou le Sorafénib. Il est également indiqué dans le traitement des tumeurs neuroendocrines d'origine pancréatique, et dans le traitement du cancer du sein.

Il se présente sous forme de comprimés dosés à 5 mg. La dose recommandée est de 10 mg une fois par jour soit une prise de deux comprimés. Le traitement doit être poursuivi aussi longtemps qu'un bénéfice clinique est observé ou jusqu'à la survenue d'une toxicité intolérable pour le patient [49].

Etude clinique :

Dans l'étude RECORD-1(CRAD001C2240), une étude de phase III, internationale, multicentrique, randomisée, en double aveugle, des patients atteints d'un carcinome à cellules rénales métastatique, chez lesquels la maladie avait progressé malgré un traitement préalable par un inhibiteur de la tyrosine kinase du récepteur du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (Sunitinib, Sorafénib ou les deux) ont été traités par 10 mg/jour d'Everolimus ou par un placebo, administrés tous les deux en association avec un traitement symptomatique optimal. Un traitement préalable par le Bévacizumab ou l'interféron- α était également autorisé. Les patients ont été stratifiés en fonction du score pronostique du Memorial Sloan-Kettering Cancer Centers (MSKCC) (risque faible vs intermédiaire vs élevé) et du traitement antitumoral antérieur (1 vs 2 VEGFR-TKI).

Le critère d'évaluation principal était la survie sans progression, documentée selon les critères RECIST («Response Evaluation Criteria in Solid Tumours») et évaluée en aveugle par un expert centralisé indépendant. Les critères d'évaluation secondaires étaient la sécurité, le taux de réponse tumorale objective, la survie globale, les symptômes liés à la maladie et la qualité de vie. Après documentation d'une progression radiologique, l'aveugle pouvait être levé par l'investigateur: les patients randomisés dans le groupe placebo ont pu alors recevoir 10 mg/jour d'Everolimus en ouvert. Après la deuxième analyse intermédiaire, le comité indépendant de surveillance des données a recommandé d'arrêter prématurément cette étude car le critère principal d'évaluation avait été atteint.

Au total, 416 patients ont été randomisés selon un rapport 2:1 dans le bras Everolimus (n=277) ou le bras placebo (n=139). Les données démographiques étaient équilibrées (âge médian [61 ans; intervalle 27-85], 77% d'hommes, 88% de Caucasiens, nombre de traitements VEGFR-TKI préalables [1 traitement: 74%, 2 traitements: 26%]).

Everolimus a été supérieur au placebo quant au critère principal d'évaluation, la survie sans progression: la réduction du risque de progression ou de décès (de 67%) a été statistiquement significative (voir tableau 2).

Tableau 2: Résultats de la survie sans progression

Population	n	Everolimus n=277	Placebo n=139	Hazard Ratio (IC 95%)	p
		Survie médiane sans progression (mois) (IC 95%)			
<i>Analyse principale</i>					
Tous patients (analyse centrale indépendante en aveugle)	416	4.9 (de 4.0 à 5.5)	1.9 (de 1.8 à 1.9)	0.33 (de 0.25 à 0.43)	<0.001 ^a

^a test du Log-rank stratifié

Les taux de survie sans progression à 6 mois étaient de 36% pour Everolimus, contre 9% pour le placebo.

Une réponse tumorale objective confirmée a été observée chez 5 patients (2%) traités par Everolimus et chez aucun patient sous placebo. Le bénéfice en termes de survie sans progression reflète ainsi en premier lieu la population présentant une stabilisation de la maladie (correspond à 67% du groupe traité par Everolimus).

Aucune différence statistiquement significative liée aux traitements n'a été observée quant à la survie globale, même si une tendance s'est dégagée en faveur d'Everolimus (hazard ratio 0.82; IC: 0.57-1.17; p=0.137). Le passage du bras placebo au traitement ouvert par Everolimus chez les patients ayant connu une progression de la maladie n'a pas permis de mettre en évidence de différence quant à la survie globale liée aux traitements [50].

Les effets indésirables les plus fréquents (incidence $\geq 1/10$) issus des données regroupées de tolérance étaient (par ordre décroissant) : la stomatite, les rashes, la fatigue, les diarrhées, les infections, les nausées, une diminution de l'appétit, les anémies, les dysgueusies, les pneumopathies, une diminution du poids, les œdèmes périphériques, l'asthénie, un prurit, l'épistaxis, l'hyperglycémie, l'hypercholestérolémie, les céphalées et les vomissements [49].

b) Temsirolimus :

Temsirolimus est un inhibiteur de la voie mTOR ayant obtenu son AMM en 2007 en Europe. C'est un traitement de première ligne du cancer du rein métastatique indiqué aux patients de mauvais pronostic présentant trois des six facteurs de risque pronostiques selon la classification du MSKCC :

- Moins d'un an entre le diagnostic initial du CRA et le début du traitement.
- Indice de Karnofsky égal à 60 ou 70.
- Hémoglobinémie au-dessous de la limite inférieure de la normale.
- Calcémie corrigée supérieure à 10 mg/dl.
- Lactate déshydrogénase >1.5 fois la limite supérieure de la valeur normale.
- Plus d'un site métastatique.

Il est également indiqué depuis 2009 dans le traitement du lymphome des cellules du manteau en rechute et/ou réfractaire.

Il se présente sous forme de solution à diluer pour perfusion. La posologie recommandée dans le cancer du rein est de 25 mg à administrer en perfusion intraveineuse pendant une durée de 30 à 60 minutes une fois par semaine. Il est à noter qu'avant le début de chaque perfusion de Temsirolimus (environ 30 minutes), une quantité de 25 à 50 mg de diphénhydramine est administrée par voie intraveineuse [51].

Etudes cliniques

La tolérance et l'efficacité de Temsirolimus dans le traitement du carcinome rénal avancé (CRA) ont été étudiées dans le cadre des deux essais cliniques randomisés suivants:

Étude 1

L'étude 1 était un essai de phase III, multicentrique, en ouvert, randomisé et à trois bras, mené auprès de patients porteurs d'un carcinome rénal avancé, naïfs de tout traitement et présentant au moins 3 facteurs de risque pronostique sur les 6 présélectionnés. Le principal critère de jugement de l'étude était la survie globale (SG). Les critères secondaires étaient la

survie sans progression (SSP), le taux de réponse objective (RO), le taux de bénéfice clinique, le temps jusqu'à échec thérapeutique (TET) et la survie ajustée selon la qualité de vie. Les patients ont été stratifiés en fonction de leur statut de : néphrectomisés/non-néphrectomisés au sein des trois zones géographiques et se sont vus attribuer par randomisation (1/1/1) soit l'interféron alfa (IFN- α) en monothérapie (n= 207), soit Temozolomide en monothérapie (25 mg par semaine, n= 209), ou l'association IFN- α plus Temozolomide (n= 210).

Dans l'étude 1, Temozolomide 25 mg a été associé à un avantage statistiquement significatif par rapport à l'IFN- α au niveau du critère de jugement principal, à savoir la Survie Globale (SG), lors de la seconde analyse intermédiaire pré-spécifiée (n= 446 événements, p= 0.0078). Le bras Temozolomide a montré un allongement de la SG médiane de 49% comparativement au bras IFN- α . Quant aux critères secondaires SSP, TET et taux de bénéfice clinique, Temozolomide a également été associé à des avantages statistiquement significatifs par rapport à l'IFN- α .

L'association de Temozolomide 15 mg plus IFN- α n'a pas entraîné un allongement significatif de la survie globale par rapport à l'IFN- α en monothérapie, ni lors de l'analyse intermédiaire (médiane 8.4 vs 7.3 mois, risque relatif = 0.96, p= 0.6965), ni lors de l'analyse finale (médiane 8.4 vs 7.3 mois, risque relatif = 0.93, p= 0.4902). Le traitement avec l'association Temozolomide plus IFN- α a entraîné une augmentation statistiquement significative de l'incidence de certains événements indésirables de grade 3-4 (perte de poids, anémie, neutropénie, thrombocytopénie, inflammation des muqueuses) comparé aux événements indésirables observés dans les bras IFN- α seul et Temozolomide seul.

Résumé des résultats d'efficacité dans l'étude 1 Temsirolimus

Paramètre	Temsirolimus n= 209	IFN- α n= 207	Valeur P ^a	Risque relatif («hazard ratio»), (IC 95%) ^b
<i>Analyse intermédiaire pré-spécifiée</i>				
Survie globale médiane Mois (IC 95%)	10.9 (8.6, 12.7)	7.3 (6.1, 8.8)	0.0078	0.73 (0.58, 0.92)
<i>Analyse finale</i>				
Survie globale médiane Mois (IC 95%)	10.9 (8.6, 12.7)	7.3 (6.1, 8.8)	0.0252	0.78 (0.63, 0.97)
Survie médiane sans progression par évaluation indépendante Mois (IC 95%)	5.6 (3.9, 7.2)	3.2 (2.2, 4.0)	0.0042	0.74 (0.60, 0.91)
Survie médiane sans progression par évaluation de l'investigateur Mois (IC 95%)	3.8 (3.6, 5.2)	1.9 (1.9, 2.2)	0.0028	0.74 (0.60, 0.90)
Réponse globale par évaluation indépendante % (IC 95%)	9.1 (5.2, 13.0)	5.3 (2.3, 8.4)	0.1361 ^c	n.a.

IC = intervalle de confiance, n.a. = sans objet.

^a. Calculée sur la base du test du *log-rank* stratifiée en fonction du statut de néphrectomisé/non-néphrectomisé et de la région.

^b. Calculé sur la base du modèle de risque proportionnel de Cox stratifié en fonction du statut de néphrectomisé/non-néphrectomisé et de la région.

^c. Calculé à l'aide du test de Cochran-Mantel-Haenszel stratifié en fonction du statut de néphrectomisé/non-néphrectomisé et de la région.

Dans l'étude 1, 31% des patients ayant reçu Torisel étaient âgés de 65 ans et plus. Chez les patients âgés de moins de 65 ans, la médiane de survie globale était de 12 mois (IC 95%: 9.9-14.2) avec un risque relatif de 0.67 (IC 95%: 0.52-0.87) par rapport à ceux traités par l'IFN- α . Chez les patients âgés de 65 ans et plus, la médiane de survie globale était de 8.6 mois (IC 95%: 6.4-11.5) avec un risque relatif de 1.15 (IC 95%: 0.78-1.68) par rapport à ceux traités par l'IFN- α [52].

Étude 2

L'étude 2 a consisté en un essai multicentrique en ambulatoire, randomisé et en double aveugle, ayant pour objectifs d'évaluer l'efficacité, la tolérance et la pharmacocinétique de trois paliers de dose de Temeirolimus administrés à des patients porteurs d'un CRA (cancer du rein avancé) déjà traités. Le principal critère de jugement de l'efficacité était le taux de réponse objective (RO). La SG était aussi évaluée. 111 patients ont été randomisés, dans la proportion de 1/1/1, pour recevoir 25 mg, 75 mg ou 250 mg de Temeirolimus par perfusion intraveineuse une fois par semaine. Dans le bras 25 mg (n= 36), tous les patients étaient porteurs d'une forme métastatique, 4 (11%) d'entre eux n'avaient jamais reçu de chimio ou d'immunothérapie, 17 (47%) avaient déjà reçu un traitement et 15 (42%) au moins 2 traitements pour le CRA. 27 (75%) des patients avaient subi une néphrectomie. 24 (67%) présentaient un indice de performance ECOG (pour *Eastern Cooperative Oncology Group*) = 1 et 12 autres (33%) un indice ECOG = 0.

Pour les patients traités une fois par semaine avec 25 mg de temsirolimus, la médiane de survie globale (SG) a été de 13.8 mois (IC 95%: 9.0-18.7 mois), et la réponse objective (RO) de 5.6% (IC 95%: 0.7-18.7%).

Les réactions les plus graves observées avec Temeirolimus dans les essais cliniques sont: réactions d'hypersensibilité/réactions liées à la perfusion (notamment des réactions mettant en jeu le pronostic vital et de rares réactions fatales), hyperglycémie/intolérance au glucose, infections, pneumopathie interstitielle, hyperlipidémie, hémorragie intracrânienne, insuffisance rénale, perforation intestinale, complications de la cicatrisation des plaies, thrombocytopénie, neutropénie (notamment neutropénie fébrile), embolie pulmonaire.

VI. LES RESISTANCES AUX TRAITEMENTS :

On distingue ainsi deux types de résistance ; une résistance dite adaptative et une résistance intrinsèque [53]. La première est développée une fois que la tumeur s'adapte et s'échappe au blocage thérapeutique après une phase de réponse. Pour la résistance intrinsèque, la tumeur est insensible puisqu'elle progresse même sous traitement, c'est l'exemple des thérapies anti-angiogéniques qui, dans ce cas n'apportent aucun bénéfice. La figure ci-dessous décrit ces résistances en schéma.

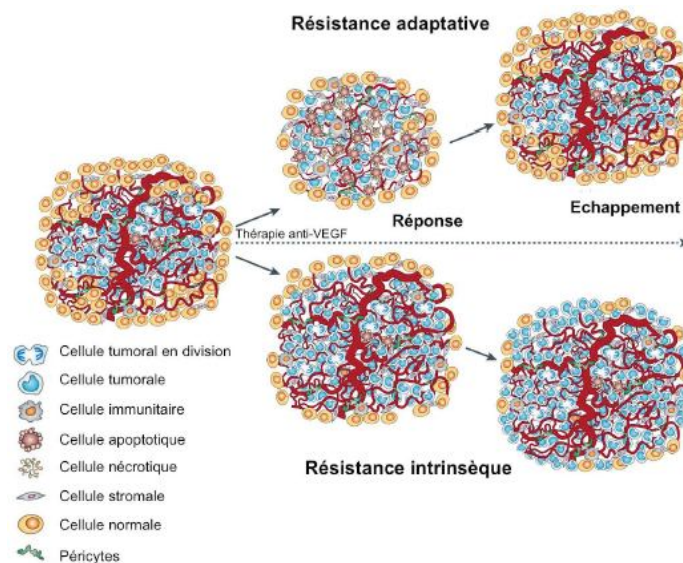


Figure 11 : Les modes de résistances aux traitements anti-angiogéniques [54].

Pour gérer les résistances aux médicaments, plusieurs stratégies ont été testées, telles que l'adaptation des doses, la combinaison de plusieurs thérapeutiques ou bien le passage d'un traitement à un autre. Des données cliniques jugées validées en termes de prescription de l'Everolimus en deuxième ligne de traitement après TKI, ont montré l'amélioration de réponse des patients sous Everolimus sur le plan de la survie sans progression et de survie globale [54].

VII. L'ACCÈS AU MARCHÉ D'UN MÉDICAMENT :

L'accès au marché ou le market access constitue une approche pluridisciplinaire, faisant le carrefour de trois pôles d'activités ayant des traits à la fois économique, juridique et scientifique, ce qui illustre ainsi son intérêt comme étant une composante clé de l'économie de la santé.

Son objectif est de permettre l'accès et le maintien des produits de santé réglementés sur le marché, avec les meilleurs critères de prix, de remboursement et de délais.

Relativement aux différentes organisations, l'accès au marché ou le market access se décrit plus généraliste en termes d'activités, et englobe ainsi les affaires réglementaires, les affaires publiques et les stratégies de communication, et les affaires économiques et les stratégies de prix et de remboursement, et s'étale même aux études médico-économiques.

Face à cette approche permettant l'accès au marché ou le market access, s'annonce une autre approche qui met le doigt sur la relation patient-médicament, c'est l'accès au médicament ou le medical access. Cette notion a pour objectif de permettre aux différentes populations d'accéder aux soins, tout en assurant la formation des professionnels de santé d'une part, et l'éducation, la sensibilisation et l'information des patients d'autre part.

Dans la partie pratique, nous allons mettre l'accent sur l'accès à une nouvelle classe médicamenteuse dans le traitement du cancer du rein métastatique dite des inhibiteurs de la voie mTOR (Everolimus et Temsirolimus), et ce à l'échelle nationale , afin de souligner l'intérêt de cette classe dans les stratégies thérapeutiques établies par les oncologues médicaux, ainsi que leurs places dans le traitement du cancer du rein métastatique parmi la diversité des molécules suggérées pour la même finalité.

PARTIE PRATIQUE

1. PROBLEMATIQUE :

La prise en charge du cancer du rein surtout métastatique par les inhibiteurs de la voie mTOR (Everolimus et Temsirolimus) ; une nouvelle classe introduite dans la pratique clinique au Maroc.

Le cancer du rein représente 2 à 3% des tumeurs malignes de l'adulte. L'arsenal thérapeutique établi pour le traitement de ce cancer, surtout métastatique, a connu un développement traduisant d'une part, la compréhension des mécanismes biologiques de cancérogénèse de ce cancer chimio résistant, et d'autre part la mise au point de nouvelles cibles thérapeutiques. Les thérapies ciblées en font partie, telles que : les inhibiteurs de la tyrosine kinase (TKI) (Sorafénib, Sunitinib, Axitinib et Pazopanib), les inhibiteurs de la voie mTOR (Everolimus, Témsirolimus)...etc.

Au Maroc, la classe des inhibiteurs de la voie mTOR (Everolimus, Temsirolimus) a nouvellement intégré le marché (depuis 2ans pour Everolimus), permettant ainsi d'élargir l'éventail des choix menant à des stratégies ciblant le traitement du cancer du rein. Et à travers cette étude, on mettra l'accent sur la place de cette classe dans la prise en charge thérapeutique de ce cancer, tout en évaluant la perception des oncologues par rapport à leur prescription.

2. OBJECTIFS :

Evaluer la perception, les connaissances, les attitudes et les pratiques des oncologues marocains, par rapport aux inhibiteurs de la voie mTOR dans la prise en charge du cancer du rein.

3. MATERIELS ET METHODES :

Déroulement :

Il s'agit d'une étude transversale réalisée entre les dates : 05/03/2014 et 14/05/2014, auprès des oncologues marocains du secteur public et privé.

Méthode :

Le questionnaire élaboré et destiné aux oncologues, cible la réponse aux éléments suivants :

- L'incidence du cancer du rein au Maroc
- Les stades du cancer du rein les plus fréquemment rencontrés,
- Les caractéristiques du stade auquel se fait la prescription d'un anticancéreux,
- Le cancer du rein métastatique (carcinome à cellules claires) :
 - La détermination de l'incidence
 - Les traitements de 1^{ère} et 2^{ème} lignes qui sont prescrits (immunothérapie, et thérapie ciblées)
 - Les alternatives thérapeutiques proposées en cas de résistance aux traitements de 1^{ère} ligne
 - L'évaluation de la perception des oncologues envers la prescription de la classe des inhibiteurs de la voie mTOR (Everolimus et Temsirolimus)
 - La place des inhibiteurs de la voie mTOR dans l'arsenal thérapeutique utilisé pour la prise en charge du cancer du rein métastatique

RESULTATS

Secteur d'exercice des oncologues médicaux interrogés :

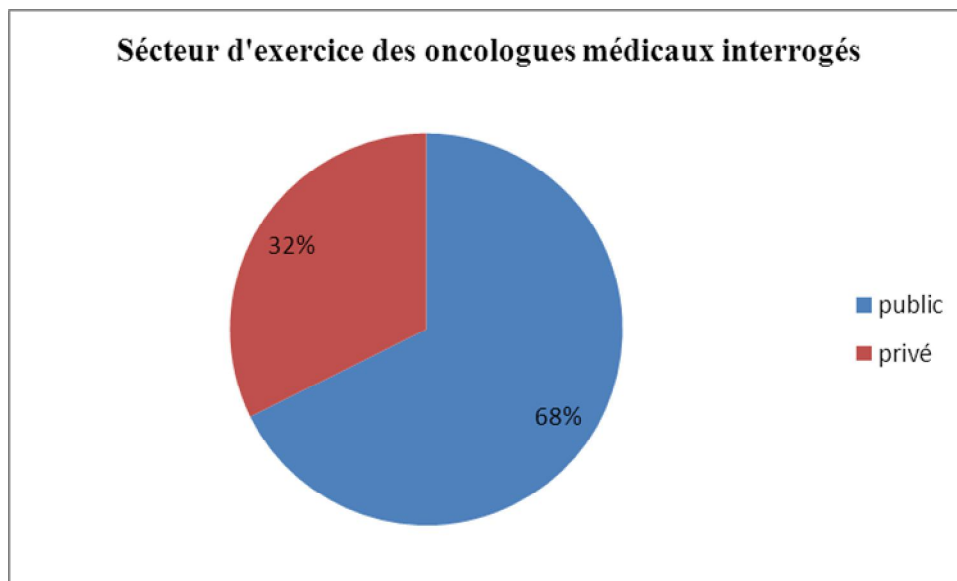


Figure 1 : Répartition des oncologues médicaux interrogés en fonction du secteur d'exercice.

Sur les 31 oncologues interrogés, on note la répartition suivante :

- 68% travaillent dans le secteur public.
- 32% exercent dans le secteur privé.

PARTIE I : CANCER DU REIN DIAGNOSTIC ET TRAITEMENT

1. L'incidence du cancer du rein au Maroc :

Les oncologues médicaux ayant participé à cette étude, ont mentionné que l'incidence du cancer du rein est très faible et varie entre 1 et 5 personnes atteintes sur 100000 habitants. Cette donnée rejoint également l'incidence de ce cancer rarissime dans le monde.

2. Les stades qui sont diagnostiqués chez les patients atteints du cancer du rein :

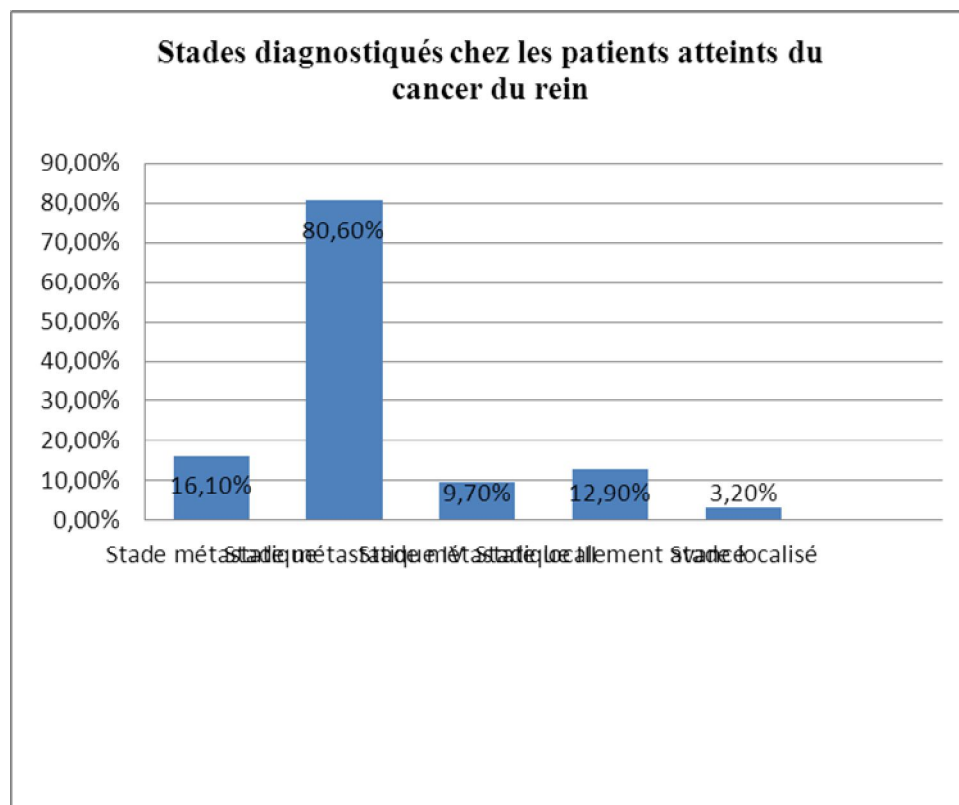


Figure 2 : Les stades diagnostiqués chez les patients atteints du cancer du rein.

Les oncologues médicaux interrogés mentionnent que le stade le plus fréquemment diagnostiqué chez les patients atteints du cancer du rein est le stade métastatique IV avec un pourcentage de 80,60%. D'autres déclarent que le stade métastatique est le plus détecté généralement (16,10%). Le stade métastatique III prend sa part également en termes de

fréquence avec un pourcentage de 9,70%, auprès du stade localement avancé qui est représenté de 12,90%. En bas du classement, vient le stade localisé avec un pourcentage moins représentatif de 3,20%.

3. Le type histologique le plus fréquent :

Tous les oncologues médicaux interrogés, affirment que le type histologique le plus fréquent dans le cancer du rein est le carcinome rénal à cellules claires.

PARTIE II : CANCER DU REIN METASTATIQUE : CARCINOME A CELLULES CLAIRES

1. Incidence du carcinome à cellules claires sur 10 patients :

Etant donné que le carcinome rénal à cellules claires est le type histologique le plus fréquent, sur 10 patients atteints du cancer du rein 9 à 10 manifestent ce type selon les oncologues médicaux.

2. Les différents traitements prescrits aux patients :

➤ Immunothérapie de 1^{ère} ligne :

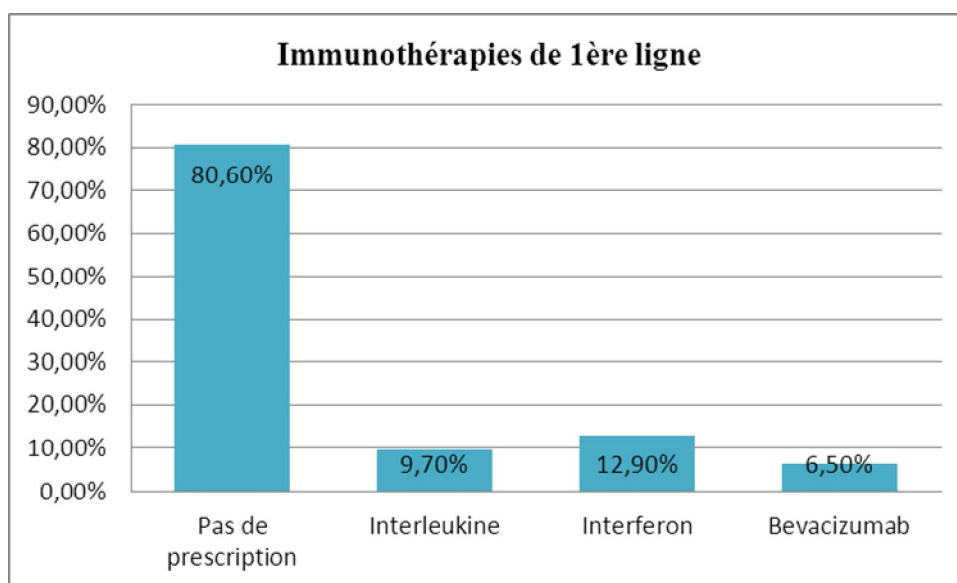


Figure 3 : Les molécules d'immunothérapie de première ligne prescrites par les oncologues médicaux pour le traitement du cancer du rein métastatique.

La majorité des oncologues médicaux soit 80,60% ne prescrivent plus les molécules d'immunothérapie de première ligne pour traiter les patients atteints du carcinome rénal métastatique à cellules claires. A contrario, l'Interferon α suscite de l'intérêt (12,90%) dans la prescription face à l'Interleukine (9,70%) et au Bévécizumab (6,50%).

➤ **Thérapies ciblées de 1^{ère} ligne :**

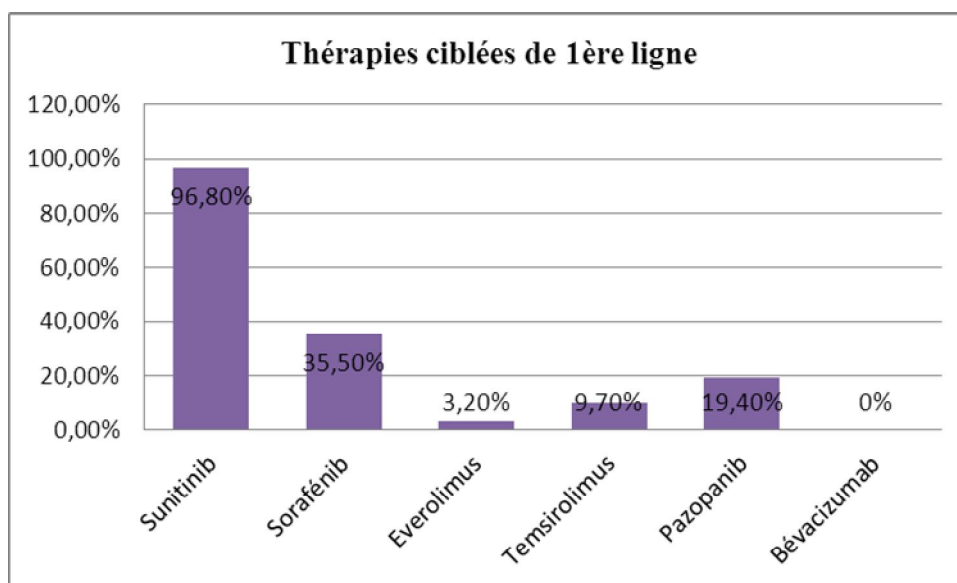


Figure 4 : Les thérapies ciblées de première ligne prescrites par les oncologues médicaux.

Sunitinib (inhibiteur de la tyrosine kinase) caracole en tête en termes de prescription par les oncologues médicaux avec un pourcentage de 96,80%, suivi de Sorafénib (inhibiteur de la tyrosine kinase) (35,50%), Pazopanib (19,40%), Temsirolimus (9,70%) et Everolimus (3,20%). A l'opposé, le Bévacizumab n'est généralement pas prescrit par les oncologues médicaux.

➤ **Thérapies ciblées de 2nde ligne :**

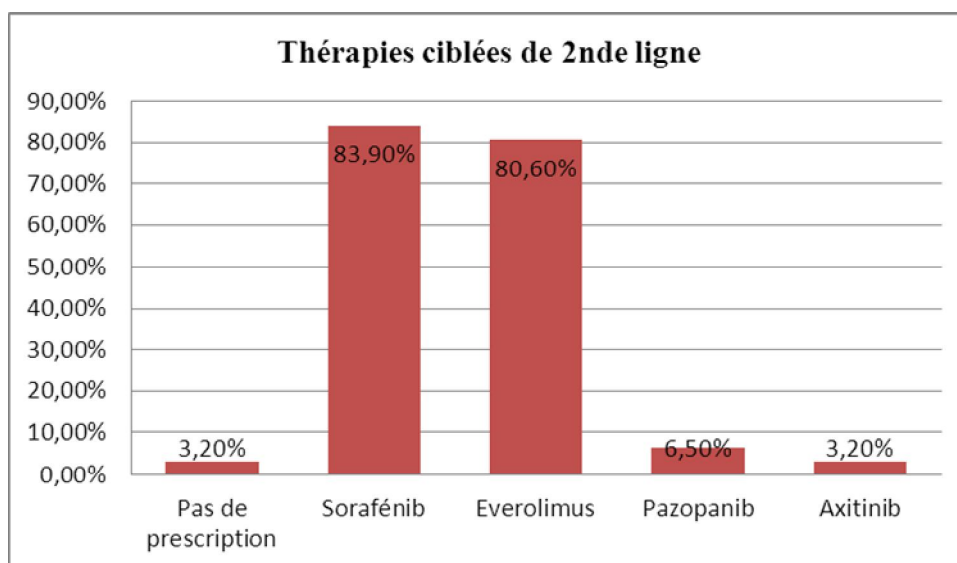


Figure 5 : Thérapies ciblées de seconde ligne et le traitement du carcinome rénal à cellules claires.

La majorité des oncologues médicaux penchent, dans le traitement du cancer du rein métastatique, vers la prescription du Sorafénib soit 83,90% et d’Everolimus soit 80,60%. A ces molécules s’ajoutent le Pazopanib (6,50%) et l’Axitinib (3,20%). Une minorité d’oncologues médicaux soit 3,20% ne prescrivent plus les thérapies ciblées de seconde ligne.

3. Les résistances aux traitements de 1^{ère} ligne :

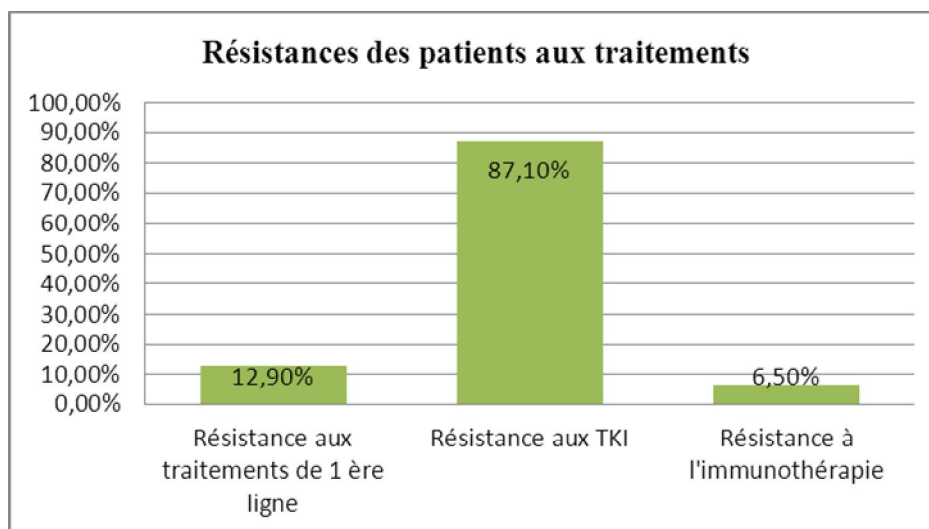


Figure 6 : Les résistances des patients aux traitements indiqués dans le CRm.

Les oncologues médicaux ayant répondu au questionnaire affirment que la majorité des résistances que les patients peuvent manifester est la résistance aux inhibiteurs de la tyrosine kinase (TKI) soit 87,10%. Le pourcentage 12,90% revient à la résistance aux traitements de première ligne suivi de la résistance à l'immunothérapie (6,50%).

4. Les alternatives thérapeutiques proposées :

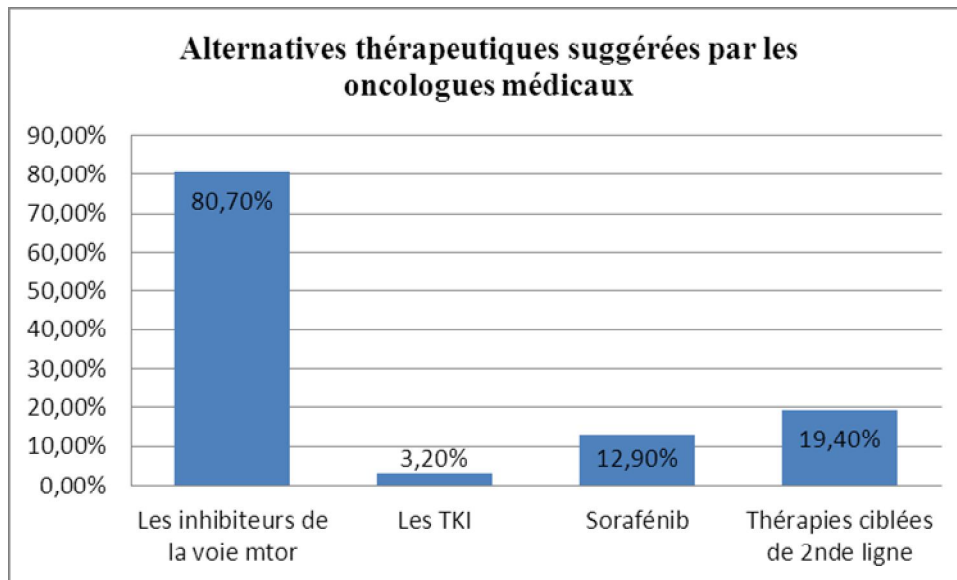


Figure 7 : Les alternatives thérapeutiques recommandées par les oncologues en cas de résistance.

Les inhibiteurs de la voie mTOR occupent le podium des alternatives thérapeutiques qui sont proposées par les oncologues médicaux avec un pourcentage de 80,70%. Il est à noter que l'Everolimus y représente 48,40% selon les réponses. En deuxième position, sont proposées toutes les thérapies ciblées de seconde ligne (19,40%), suivies du Sorafénib (12,90%) et les TKI (3,20%).

5. La place des inhibiteurs de la voie mTOR : Temsirolimus et Everolimus

La place des inhibiteurs de la voie mTOR dans les stratégies thérapeutiques établies par les oncologues médicaux interrogés, occupe la première place pour le Temsirolimus dans le traitement du cancer du rein mauvais pronostic, et la deuxième place en ligne de traitement pour Everolimus en cas de résistance aux TKI.

6. Prescription des inhibiteurs de la voie mTOR :

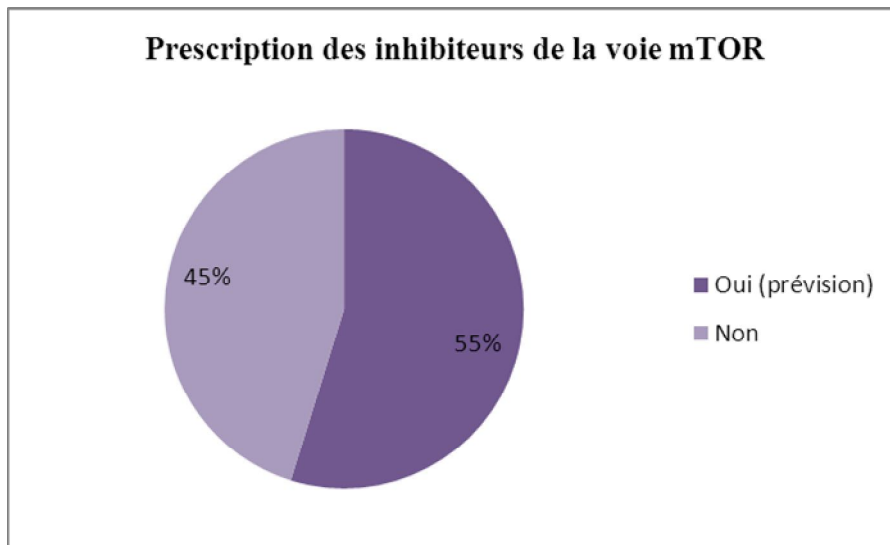


Figure 8 : Répartition des oncologues médicaux en fonction de leur prescription des inhibiteurs de la voie mTOR .

Parmi tous les oncologues médicaux qui sont interrogés par rapport à la prescription des inhibiteurs de la voie mTOR, 45% ne prescrivent pas les inhibiteurs de la voie mTOR, alors que les 55% restants prévoient la prescription de ces molécules une fois que c'est possible.

7. Les contraintes entravant la prescription de cette classe :

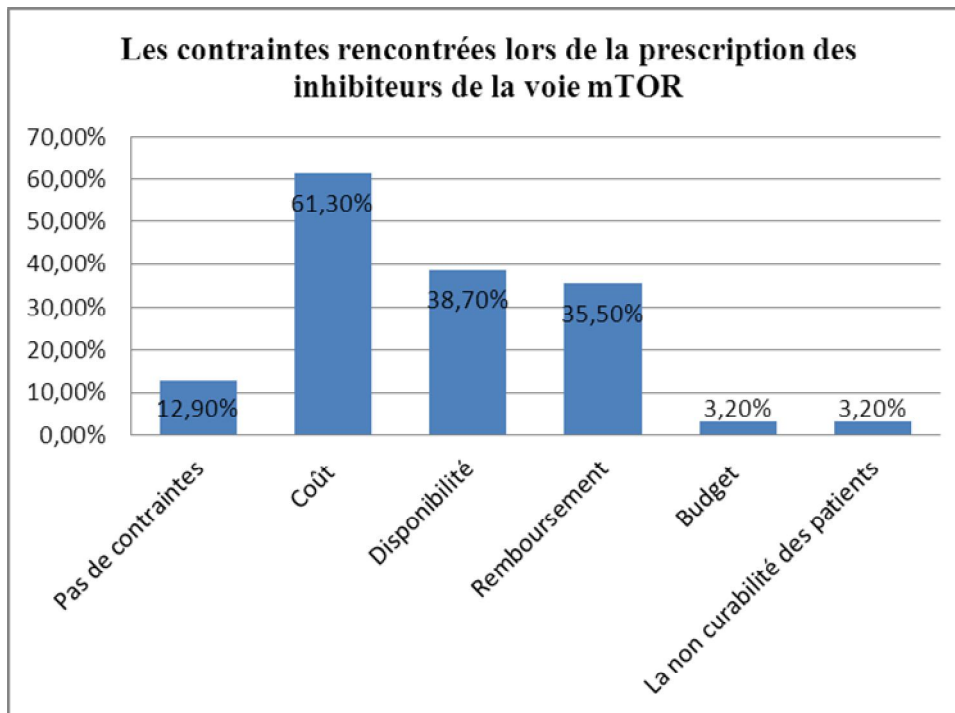


Figure 9 : Les contraintes entravant la prescription des inhibiteurs de la voie mTOR .

12,90% des oncologues médicaux déclarent la possibilité de prescrire les inhibiteurs de la voie mTOR sans aucun problème. D'autres soulignent un certain nombre de contraintes leur entravant la prescription de cette classe ; ainsi le coût vient en tête (61,30%), suivi de la disponibilité (38,70%) et le remboursement (35,50%). En dernier lieu, les contraintes mentionnées sont le budget et la non curabilité des patients avec un pourcentage de 3,20% chacune.

DISCUSSION

La prise en charge du cancer du rein métastatique a beaucoup évolué ces dernières années, surtout avec le développement des thérapies ciblées agissant sur les mécanismes d'angiogénèse. Prenant par exemple les inhibiteurs de la voie mTOR : Temsirolimus et Everolimus, qui constituent le focus de notre étude. Ces molécules s'ajoutent aux antiangiogéniques qui ont enrichi le panel des traitements mis à la disposition des cliniciens.

Il est à noter que les stratégies thérapeutiques désignées par les oncologues pour le traitement du cancer du rein, sont établies en fonction du pronostic des patients. En termes de diagnostic, les tumeurs découvertes fortuitement sont généralement de taille inférieure à celle des tumeurs asymptomatiques, et elles sont souvent de stade localisé (80%) et de faible grade. Rappelant ainsi, que les signes pouvant se manifester lors de ce cancer, le sont difficilement rattachés, il s'agit donc de la triade : douleur, hématurie et la masse du flanc. Cette triade est rare et représente déjà un témoin de forme avancée [20].

Les résultats qu'on a obtenus, en termes de stades, viennent appuyer les données précitées, puisque le stade métastatique IV est le plus fréquemment diagnostiqué (80,60%), suivi du stade métastatique III (9,70%), du stade localement avancé (12,90%) et finalement du stade localisé (3,20%).

Compte tenu de l'intérêt du pronostic, le type histologique des tumeurs rénales est pareillement intéressant, puisqu'il contribue également à orienter l'oncologue dans sa prise de décision. En effet, 90% des tumeurs rénales sont des carcinomes à cellules rénales (RCC) et 75% sont à cellules claires [55], ce qui explique par conséquent, le fait que ce type histologique était le plus souvent observé par les oncologues médicaux interrogés chez les patients qu'ils ont traités.

Etant donné que le cancer du rein métastatique est chimio et radiorésistant, son traitement continue toujours d'être un challenge majeur pour les oncologues. Avec l'évolution rapide que connaissent les options thérapeutiques se rapportant à la voie VHL/HIF en tant que cible, des améliorations de la survie globale (SG) et de la survie sans progression (SSP) sont ainsi palpables [56]. Ce qui explique par ainsi, le fait que les oncologues interrogés penchent, à travers leurs réponses, vers les thérapies ciblées, qu'elles soient de première ou de deuxième ligne, que vers l'immunothérapie dans le traitement du CRM.

En termes de chiffres, on note que 80,60% des oncologues interrogés ne prescrivent plus d'immunothérapies (Interferon et Interleukine), des molécules jugées souvent toxiques et d'efficacité limitée sur le plan de survie. D'autres ont déclaré qu'ils prescrivent l'INF (12,90%) et l'IL (9,70%), cette vision est conforme avec celle des recommandations de l'E.A.U. où le traitement des patients porteurs d'un CRm, présentant un bon profil de risque et un cancer du rein à cellules claires, a démontré des bénéfices en termes de survie sans progression. Aucune supériorité n'a pu être mise en évidence entre l'IL-2 et l'INF.

Selon l'E.A.U. l'INF α peut être considéré comme un bras témoin pour les études faisant des recherches sur l'efficacité de nouveaux médicaments chez les patients atteints du CRm [1].

L'association des cytokines avec ou sans chimiothérapies, n'améliore pas la survie globale [1], de surcroît, l'association de l'INF et de l'IL-2 n'est à utiliser que chez les patients de très bon pronostic (bon état général, un seul site métastatique, car il existe une possibilité de rémission complète). Et selon les experts de l'AFU, pour améliorer le pronostic du patient l'immunothérapie peut être associée à d'autres agents comme des antiangiogéniques [47].

De ce fait, plusieurs pistes de recherches ont été lancées dans le but d'évaluer l'intérêt thérapeutique de l'association de l'INF avec le Bévacicumab. Il s'agit essentiellement de deux études : étude AVOREN et l'étude conduite par Rini.

L'étude AVOREN est une étude internationale multicentrique randomisée en double aveugle, ayant comme objectif l'évaluation de l'efficacité de l'association Bévacicumab/INF α contre l'association INF α /placebo, chez des patients atteints de CRm à cellules claires et néphrécotomisés, en traitements de 1^{ère} ligne. 649 patients étaient randomisés en deux groupes ou l'un recevait l'association Bévacicumab/INF α , et l'autre recevait l'INF α associé au placebo. Le but principal de cette étude était l'évaluation de la survie globale (SG) et l'objectif secondaire étant l'évaluation de la survie sans progression (SSP). Les résultats obtenus ont démontré une augmentation de la SSP (10,2 mois contre 5,4 mois pour les patients recevant l'INF α /placebo, $p < 0,0001$), avec une amélioration de la réponse objective (31% contre 13%), à contrario la SG n'a pas augmenté de façon significative (23,3 mois contre 21,3 mois) [57].

La deuxième étude conduite par Rini, avait pour but l'évaluation de l'association Bévacizumab/INF α contre l'INF α seul (sans placebo), chez 732 patients présentant un CRm. Les résultats de cette étude vont dans le même sens que ceux de l'étude AVOREN, en traduisant ainsi une augmentation significative de la SSP chez le groupe ayant reçu l'association Bévacizumab/INF α (8,5 mois contre 5,2 mois), du taux de réponse objective (25,5% contre 13,1%), et de même pas de différence significative entre les deux bras (18,3 mois contre 17,4 mois pour le groupe témoin) [58].

Les limites de l'immunothérapie et la compréhension des mécanismes de l'oncogénèse rénale, expliquent largement le fait que cette modalité thérapeutique soit supplantée par les thérapies ciblées.

En effet, ces nouvelles thérapeutiques suscitent l'intérêt des oncologues en termes de prescription, notamment les inhibiteurs de la tyrosine kinase et les inhibiteurs de la voie mTOR. En rapport avec les réponses des oncologues interrogés, le Sunitinib caracole en tête des thérapies ciblées de première ligne avec un pourcentage de 96,80%, suivi du Sorafénib (35,50%), Pazopanib (19,40%), Temsirolimus (9,70%) et Everolimus (3,20%). A l'opposé, le Bévacizumab n'est généralement pas prescrit par les oncologues médicaux.

Ces résultats appuyent les recommandations qui sont publiées en rapport avec le traitement du CRm en première et en deuxième ligne. Commenant par les recommandations de CCAFU en onco-urologie de l'année 2013 [59] ; renouvelées tous les trois ans, elles dépendent de la classification pronostique et de la ligne de traitement. Un retard de la mise en marche du traitement est souvent constaté chez les patients de pronostic bon et intermédiaire. Une période d'observation est effectivement recommandée vu le développement indolent du CRm [60]. Les médicaments qui sont recommandés en première ligne sont :

- Sunitinib
- Pazopanib
- L'association Bévacizumab/INF

Ces trois options ont le même niveau de preuve (IA) et peuvent être ainsi utilisées. Une étude a été menée dans le but de faire une comparaison entre le Sunitinib et le Pazopanib en

termes d'efficacité [61], et elle avait montré leur équivalence thérapeutique, sauf que les patients penchent le plus vers le Pazopanib selon une étude récente [62]. Pour l'association Bévacizumab/INF, elle est couramment utilisée dans les formes indolentes du cancer du rein. Pour les patients de mauvais pronostic, le traitement de référence étant le Temsirolimus [63], tout en soulignant qu'un inhibiteur de la tyrosine kinase, Sunitinib ou autre, reste un choix envisageable.

Pour les recommandations ESMO 2012, les options thérapeutiques proposées sont établies en fonction du pronostic et de la ligne du traitement. Elles vont dans le même sens que les recommandations CCAFU. La figure ci-dessous décrit le schéma établi en première ligne de traitement du CRm à cellules claires, chez les patients de pronostic bon, intermédiaire et mauvais.

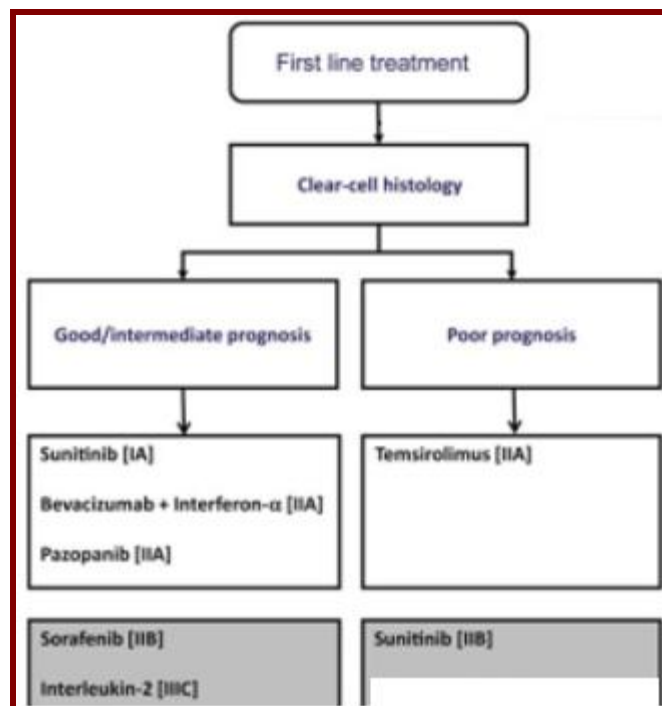


Figure 20 : Algorithme pour les traitements systémiques du CRm [64].

Sunitinib, l'association Bévacicumab/INF α et Pazopanib sont toujours recommandés comme traitements standards du CRm en cas de pronostic bon et intermédiaire, par contre le Sorafénib et l'IL2 sont suggérés comme alternatives thérapeutiques [65]. Pour le traitement des patients de mauvais pronostic, le traitement standard recommandé est le Temsirolimus, alors que le Sunitinib est proposé en cas d'option thérapeutique.

Les recommandations NCCN 2014 nouvelle édition, recommandent en ce qui concerne le traitement en première ligne du CRm à cellules claires, le Sunitinib, l'association Bévacicumab/INF α et le Pazopanib. Pour les patients de mauvais pronostic, ils constituent l'indication principale du Temsirolimus. NCCN ajoute une autre catégorie de patients ; présentant un excellent statut de performance et une fonction organique normale, les recommandations pour cette catégorie sont le Sorafénib et l'IL2 à forte dose [66].

Selon les recommandations de l'EORTC, la prise en charge thérapeutique du CRm à cellules claires est orientée en fonction des études randomisées qui sont réalisées. Ainsi, pour le traitement de première ligne des patients de pronostic bon et intermédiaire, l'EORTC recommande le Sunitinib et l'association Bévacicumab/INF α . Les patients ne répondant plus aux traitements précités mais possédant un statut de performance assez bien, possèdent comme option thérapeutique le Sorafénib et l'IL2 à forte dose. Le Temsirolimus reste le traitement exclusif pour les patients de mauvais pronostic, le Sunitinib peut être proposé en tant qu'alternative [67].

Par conséquent, selon les recommandations (AFU, CCAFU, ASCO, ESMO, EORTC, NCCN) et les résultats obtenus, le Temsirolimus occupe une place de référence en première ligne du traitement du CRm en cas de mauvais pronostic.

Les résultats obtenus en rapport avec les molécules qui sont prescrites en deuxième ligne de traitement dans le CRm, montrent que la majorité des oncologues médicaux penchent vers la prescription de Sorafénib soit 83,90% et d'Everolimus soit 80,60%, du Pazopanib (6,50%) et de l'Axitinib (3,20%). Une minorité d'oncologues médicaux soit 3,20% ne prescrivent plus de thérapies ciblées de seconde ligne.

En comparant ces résultats aux recommandations publiées, on constate qu'ils convergent dans le même sens. Puisque le NCCN recommande en seconde ligne de traitement après un inhibiteur de la tyrosine kinase, recommande l'Everolimus, l'Axitinib, Sorafénib, Sunitinib, Temsirolimus, Bévacicumab et Pazopanib. Quand le traitement de première ligne est à la base de cytokines, elles recommandent l'Axitinib, Sorafénib, Sunitinib, Pazopanib, Temsirolimus et Bévacicumab. Les cytokines pouvant être proposées en seconde ligne de traitement et sont représentées par l'IL2.

Dans le même cadre, l'EORTC recommande l'Everolimus après échec de TKI, mais en cas d'échec de cytokines, elles recommandent le Sorafénib comme traitement standard, et le Sunitinib comme alternative thérapeutique [67].

L'ESMO à son tour, recommande en deuxième ligne de traitement après échec de TKI, l'Everolimus et l'Axitinib comme traitements standards, mais si le traitement antérieur est à base de cytokines, les traitements recommandés sont le Sorafénib, Sunitinib, Pazopanib et Axitinib [66].

Les recommandations de CCAFU préconisent comme traitement standard de seconde ligne après TKI l'Everolimus et l'Axitinib, avec la possibilité de proposer comme option le Sorafénib [59].

L'ASCO rejoint toutes les recommandations précitées, tout en rapportant un trait de précision en termes de molécules prescrites, puisqu'elles recommandent l'Everolimus après échec des TKI, et le Sorafénib après échec de cytokines [68].

Donc, les résultats corroborent toutes les recommandations, et soulignent par conséquent, l'intérêt porté à l'Everolimus en tant que traitement de deuxième choix en cas d'échec de TKI, et au Sorafénib après les cytokines.

Par rapport au volet des résistances aux traitements, les oncologues ayant participé à l'étude déclarent que la majorité des résistances manifestées par les patients concernent essentiellement les inhibiteurs de TKI, représentée par un pourcentage de 87,10%, suivie de la résistance aux traitements de première ligne de manière générale 12,90% et de la résistance à l'immunothérapie en dernier lieu 6,50%. Ces résultats étayent des études effectuées dans le

but de mettre en lumière la causalité des résistances aux traitements pouvant se produire, et les essais menés pour y faire face. Etant donné que la plupart des patients atteints d'un CRm peuvent d'emblée résister ou développer une résistance aux thérapies ciblées sur une période de 5 à 10 mois, plusieurs études ont été dirigées dans le sens de mettre le point sur les mécanismes qui sont à la base de ces résistances [56].

Qui dit résistance au traitement, dit une alternative thérapeutique à proposer, les oncologues ayant répondu au questionnaire, penchent vers les inhibiteurs de la voie mTOR 80,70%, puis pour toute thérapie ciblée de seconde ligne 19,40%, et finalement pour le Sorafénib 12,90% et les TKI de manière générale 3,20%. Pour la prescription d'Everolimus et de Sorafénib comme alternative thérapeutique, soit après échec de TKI ou de cytokines respectivement, viennent pour appuyer les recommandations déjà précitées d'une part, et les essais cliniques d'autre part. Tout en soulevant l'intérêt porté aux thérapies ciblées soit combinées ou séquentielles qui ont fait l'objet de plusieurs études, afin de surmonter les résistances qui peuvent se développer après traitements.

L'examen soulignant l'intérêt des thérapies ciblées séquentielles dans le traitement du CRm, était palpé à travers l'essai clinique RECORD 1, qui ciblait le traitement des patients ayant progressé même sous traitement anti-VEGF TKI, plus précisément Sunitinib. Un bras a reçu l'Everolimus, et l'autre bras a reçu le placebo. La SSP était de 4,9 mois pour le bras Everolimus, et 1,9 mois pour le placebo [36]. A contrario, les patients qui ont été traités par deux traitements antérieurs à base de TKI, n'ont pas bénéficié cliniquement d'une amélioration de la SSP (5,4 mois pour Everolimus vs 3,7mois), ce qui met le point sur la nécessité de changer le mode d'action du médicament administré afin d'apporter du bénéfice clinique aux patients [69]. Il est à noter que les traitements combinés représentent une piste à évaluer, surtout que les toxicités constituent le point noir du processus. Plusieurs études ont été menées dans le sens d'optimiser les stratégies adéquates qualifiées d'efficace et de tolérable par les patients.

La place des inhibiteurs de la voie mTOR dans les schémas thérapeutiques établis par les oncologues, répond de façon unanime aux recommandations, aux essais cliniques, et aux études déjà réalisées, c'est-à-dire que Temozolomide occupe la première place dans le traitement du CRm chez patients de mauvais pronostic, alors qu'Everolimus est placé comme traitement de choix (de 2^{ème} ligne) des patients ayant progressé sous les TKI.

Une place qui se confirme même en termes de prescription. Puisque 55% des oncologues prévoient la prescription des deux molécules (Temozolomide et Everolimus). A savoir que le Temozolomide n'existe pas sur le marché marocain, par contre Everolimus vient de l'intégrer récemment. Alors que 45% des oncologues déclarent qu'ils sont entravés par des contraintes, qui influencent directement sur la prescription de ces molécules.

Les contraintes qui sont détaillées par les oncologues, se rapportent essentiellement au coût 61,30%, à la disponibilité des molécules (38,70%) dans le centre ou l'unité où ils travaillent, le remboursement vient en troisième position 35,50%, alors que le budget et l'incurabilité des patients viennent en dernière position 3,20%. Parmi eux, 12,90% n'ont pas de contraintes par rapport à la prescription des deux molécules une fois elles sont disponibles.

Pour étudier l'accès des patients à cette classe de médicaments c'est-à-dire les inhibiteurs de la voie mTOR ; Everolimus et Temozolomide, nous allons faire une comparaison, sur le plan économique, des coûts annuels de traitements pouvant être proposés dans la stratégie thérapeutique établie par l'oncologue médical, les coûts seront détaillés dans le tableau ci-dessous.

Tableau V : Les coûts annuels de traitements

Molécule	Coût annuel de traitement (Dhs)
Sunitinib	461760,00 (pour une boîte de 50mg)
Sorafenib	512688,00
Pazopanib	393442,56 (pour une boîte de 400mg)
Axitinib	1012953,98
Everolimus	540384,00
Temozolomide	473088,00

Sachant bien que dans notre étude, on est face à une maladie chronique (le cancer du rein métastatique), le coût annuel du traitement sera très lourd à calculer, une constatation palpable à travers les chiffres obtenus. En s'intéressant aux inhibiteurs de la voie mTOR, on note que Everolimus son coût annuel est cher par rapport aux autres traitements, même s'il n'est proposé qu'en deuxième ligne. A l'opposé, le Temozolomide a un coût annuel de traitement qui a un trait soit disant raisonnable du fait qu'il est un traitement référentiel dans le cancer du rein métastatique mauvais pronostic. Relativement aux patients, qui sont la cible directe de ces traitements, leur accès aux médicaments dépend de plusieurs critères, notamment le remboursement ; et il est souhaitable que le médicament soit remboursable, de cette manière le patient aura plus de chance de se traiter et donc de gagner quelques mois de survie en plus. Dans le cas contraire, c'est-à-dire que le médicament n'est pas remboursable, c'est le pouvoir d'achat du patient qui est mis en jeu. Pour souligner et comprendre l'accès aux médicaments du côté du patient, voici la démonstration expliquée ci-dessous dans deux cas de figures :

- Quand le médicament est remboursable, tous les patients appartenant aux différentes couches socioprofessionnelles, ont la chance d'avoir ce médicament, surtout ceux qui sont couverts sur les deux plans public et privé. Auxquels s'ajoutent ceux bénéficiant du programme RAMED.

Pour avoir une visibilité sur le nombre des patients qui peuvent avoir l'accès aux inhibiteurs de la voie mTOR (Everolimus et Temozolomide), on s'est référé au registre de la région du grand Casablanca, pour avoir une donnée plus précise sur le cancer du rein (adénocarcinome à cellules claires).

Il s'est avéré que le nombre des patients prévus atteints du carcinome à cellules claires, selon la courbe de tendances qu'on a utilisée, le nombre est estimé à 43 patients en 2014.

Ces 43 patients sont dénombrés à l'échelle de la région du grand Casablanca, cette région qui représente 60 à 65 % à l'échelle nationale en termes d'activité dans le cadre de l'oncologie. Si on fait une projection à l'échelle nationale, on aura comme donnée 71 patients atteints d'adénocarcinome à cellules claires au Maroc.

Soulignant maintenant, pour bien appuyer notre raisonnement, soulignant le nombre des patients bénéficiaires de l'assurance maladie obligatoire (AMO), il est estimé à 7,6 millions, dont 4,7 millions sont des bénéficiaires du secteur privé, et 2,9 millions sont du secteur public. En termes de pourcentage, les patients bénéficiaires de l'AMO représentent 21 %. Ce pourcentage décrit un nombre de 14 patients bénéficiaires de l'AMO sur les 71 estimés à l'échelle nationale.

Pour mettre l'accent sur le pouvoir d'achat des patients, on s'est rapporté au Haut Commissariat du Plan (HCP) qui a publié dans son rapport de l'année 2009, les différentes couches socioprofessionnelles recensées à l'échelle nationale et sont [70] :

- Classes moyennes 55,8 %
- Classes sociales modestes (pauvres ou relativement pauvres) 39,4 %
- Classes riches ou relativement riches 3,2 %

Parmi les 39,4 % déclarés comme pauvres ou relativement pauvres, il y en a ceux qui vont bénéficier du RAMED pour accéder aux traitements nécessaires, et ce s'il est possible.

Pour les patients riches ou relativement riches, on peut les estimer à environ 8 patients.

Au total, on aura 22 patients pouvant accéder aux inhibiteurs de la voie mTOR sur les 43 estimés à l'échelle nationale.

• Quand le médicament est non remboursable, le nombre de patients ayant accès aux traitements sera plus restreint, vu le coût du traitement qui est onéreux d'une part, et le faible pouvoir d'achat des patients d'autre part. Ce qui nous conduit donc à estimer que les patients riches ou relativement riches, auront plus de chance, dans ce cas, d'accéder aux traitements, donc à peu près 8 patients sur les 43 estimés à l'échelle nationale.

La classe des inhibiteurs de la voie mTOR (Everolimus et Temozolomide) occupe une place cruciale dans le traitement du cancer du rein métastatique, notamment le Temozolomide qui est incontournable en cas de mauvais pronostic. Les recommandations publiées soit en première ou en deuxième ligne, et qui décrivent les différentes stratégies établies dans ce cadre, sont corroborées par les réponses des oncologues interrogés relativement à l'étude, et

qui reflètent pour la plupart d'entre eux la pratique clinique. Notant également que l'accès à ces médicaments aura plus de goût pour les patients souffrant de la maladie ainsi que leurs familles quand la disponibilité, le remboursement et ou le coût du traitement sur une période donnée seront en faveur du patient.

Pour faire l'étude d'accès au marché de cette classe de médicaments, on a pris l'exemple de Temsirolimus (qui n'est pas encore lancé sur le marché) à l'opposé d'Everolimus qui existe déjà sur le marché national. Dans ce cas, on s'est basé sur les résultats obtenus du questionnaire attribué aux oncologues médicaux, afin de souligner une étude qualitative plus que quantitative du marché cible de notre médicament.

L'importance de ce médicament et de sa place dans la stratégie thérapeutique établie par les oncologues médicaux est palpée à travers la comparaison réalisée avec les molécules déjà existantes sur le marché et ciblant la même maladie (cancer du rein) ; pour ce faire on a réalisé l'analyse swot (strengths, weaknesses, opportunities, threats). Cette étape nous a permis de déterminer l'option stratégique à mettre en place pour le lancement.

Les tableau ci-dessous décrivent cette analyse :

Tableau VI : Analyse SWOT d'Everolimus

<p>Forces VO Alternative à proposer en cas de résistance aux TKI SSP de 4,9 mois contre 1,9 mois (placebo)</p>	<p>Opportunités Remboursement potentiel Centres d'oncologie AMO : 20% des dépenses sur les ALD</p>
<p>Faiblesses Coût du traitement annuel élevé Traitement de 2^{ème} voire 3^{ème} ligne SSP : 4,9 mois</p>	<p>Menaces Pas de remboursement Budget</p>

Tableau VII : Analyse SWOT de Temeirolimus

<p>Forces Traitement de 1^{ère} ligne du cancer du rein mauvais pronostic Traitement référentiel en cas de mauvais pronostic (voire résultats-discussion) VIV</p>	<p>Opportunités Remboursement potentiel AMM Maroc</p>
<p>Faiblesses VIV : problème d’irritation au niveau du site d’injection Coût du traitement annuel Prix d’un seul flacon</p>	<p>Menaces Remboursement potentiel Budget</p>

En termes d’accès au marché on a pris l’exemple de Temeirolimus qui n’existe pas encore sur le marché, et tant qu’il s’agit d’un traitement destiné à une catégorie restreinte de patients qui sont atteints du CRm mauvais pronostic, la stratégie marketing à mettre en place est le marketing concentré. Afin d’élaborer le plan marketing la préparation du budget y constitue une étape cruciale, surtout quand il s’agit d’un produit particulier « anticancéreux ».

En se référant au rapport européen correspondant à l’avis relatif aux prix des spécialités pharmaceutiques, publié en juin 2013, le prix de Temeirolimus est estimé à 880,00€

En faisant une conversion au prix Maroc, on obtient : 10841,60 Dhs.

En s’appuyant sur le raisonnement détaillé sur le nombre de patients atteints du CRm et pouvant bénéficier du traitement (voir la page 39), on a déterminé le nombre de patients présentant un mauvais pronostic et étant cibles du Temeirolimus, et de ce nombre de patients qu’on a obtenu le nombre de boîtes qui seront consommées sur trois années:

Tableau VIII : Calcul du CA

Année	Nombre de patients	Nombre de boîtes	CA (Dhs)
2015	9	432	4683571,20
2016	10	480	5203968,00
2017	11	528	5724364,80

A partir des données ci-dessus, on calcule le budget nécessaire pour le lancement du médicament :

BU₂₀₁₅ : 936714,24 Dhs

BU₂₀₁₆ : 1040793,60 Dhs

BU₂₀₁₇ : 1144872,96 Dhs

Supposant qu'on a quatre produits A, B, C et D ; dont A est Temsirolimus. Le produit A représente 40% du budget global de l'industrie, le quel va nous servir dans la stratégie promotionnelle de ce produit. On optera ainsi pour les séminaires d'une part, les documentations se rapportant au médicament (publications dans des journaux scientifiques), et les visites médicales (salaire du personnel, les charges ...etc) pour faire la promotion nécessaire de ce produit.

En résumé, cette partie décrit de façon succincte et ciblée l'accès au marché de l'anticancéreux Temsirolimus, de la classe des inhibiteurs de la voie mTOR .

CONCLUSION :

Notre étude a mis en exergue l'intérêt de la place des inhibiteurs de la voie mTOR (Temsirolimus et Everolimus) dans le traitement du CRM, ceci étant démontré via les recommandations publiées dans ce cadre d'une part, et les réponses des oncologues ayant participé à cette étude d'autre part. Sauf que le hic de cette classe thérapeutique qui vient diversifier et enrichir l'arsenal thérapeutique mis à la disposition des cliniciens, étant l'accès des patients au médicament lui-même (qu'il soit Everolimus qui existe déjà sur le marché national, ou Temsirolimus qui ne l'est pas encore).

RESUME

Titre : Etude d'accès au marché d'un nouveau anticancéreux : approches thérapeutique et économique

Auteur: Hind KAROUACH

Mots clés : Traitement du cancer du rein métastatique-les inhibiteurs de la voie mTOR (Everolimus, Temeirolimus)-accès aux médicaments-access au marché.

Actuellement, la prise en charge thérapeutique du cancer du rein métastatique s'oriente le plus vers les thérapies ciblées ; telles que les inhibiteurs de la tyrosine kinase (Sorafénib, Sunitinib, Pazopanib, Axitinib), les anticorps monoclonaux (Bévacizumab), les inhibiteurs de la voie mTOR (Everolimus, Temeirolimus).....etc.

Dans notre étude, on a fait l'évaluation de la prise en charge du CRM sur le plan thérapeutique et économique, en s'intéressant notamment aux inhibiteurs de la voie mTOR : Everolimus et Temeirolimus ainsi qu'à leur accès.

Pour ce faire, on a élaboré un questionnaire qui est attribué aux oncologues médicaux exerçant dans le secteur public et privé.

Les résultats obtenus à base des réponses des oncologues, reflètent leurs perceptions et leurs attitudes, et décrivent une concordance entre la pratique clinique en termes de traitement du CRM en se référant aux inhibiteurs de la voie mTOR (Everolimus, Temeirolimus), et les recommandations publiées dans ce cadre telles que l'ESMO, AFU, ASCO, NCCN....etc. Ce qui nous a permis donc de souligner la place de cette classe dans les stratégies thérapeutiques menées pour le traitement de ce cancer, c'est-à-dire le Temeirolimus qui est recommandé en première ligne chez les profils mauvais pronostic, et l'Everolimus qui est prescrit en seconde ligne de traitement après les inhibiteurs de la tyrosine kinase (Sunitinib, Sorafénib). Ce travail nous a permis également de faire une évaluation sur le plan économique de la prise en charge thérapeutique du CRM, et donc de visualiser l'accès à cette classe médicamenteuses à l'échelle nationale.

ABSTRACT

Title: Access to the market study of a new anti-cancer: therapeutic and economic approaches

Author : Hind KAROUACH

Keywords : Treatment of metastatic kidney cancer-inhibitors of the mTOR pathway (Everolimus, Temeirolimus)-access to this drug-market access.

Currently the therapeutic management of metastatic kidney cancer is oriented more towards targeted therapies; such as inhibitors of the tyrosine kinase (Sorafenib, Sunitinib, Pazopanib, Axitinib), monoclonal antibody (bevacizumab), mTOR inhibitors (everolimus, temsirolimus) ... etc.

In our study, we did the evaluation of the management of mRCC therapeutically and economically, we are interested particularly to mTOR inhibitors: Everolimus and Temeirolimus, and their access.

To do this, we developed a questionnaire which was attributed to the medical oncologists working in the public and private sectors.

The results based on responses from oncologists, reflect their perceptions and attitudes, and describe a correlation between clinical practice in terms of mRCC treatment with reference to mTOR inhibitors (Everolimus, Temeirolimus) and the recommendations which are published in this context such as ESMO, AFU, ASCO, NCCN ... etc. So what has allowed us to highlight the role of this class in the treatment of this cancer, that is to say, the Temeirolimus is recommended as first line treatment of mRCC poor prognosis and Everolimus is prescribed as second line treatment after the tyrosine kinase inhibitors (Sunitinib, Sorafenib). This work has allowed us to make an assessment on the economic level of the therapeutic treatment of mRCC and thus visualize access to this drug class nationally.

ملخص

العنوان : دراسة الوصول الى السوق لمكافح السرطان الجديد : النهج العلاجي و الاقتصادي.

من طرف : هند قرواش

الكلمات الأساسية : علاج سرطان الكلي النقيلي-مثبطات المناعة (ايفيروليموس، ثمسيروتيموس)-
الحصول على الدواء-الوصول الى السوق.

حاليا تتجه الادارة العلاجية لسرطان الكلي النقيلي اكثر نحو العلاجات المستهدفة، مثل مثبطات التيروزين كيناز (سورافنيب، سونيتينيب، بازوبانيب، اكرزيتينيب)، الاجسام المضادة وحيدة النسيل (بيفسيزوماب)، مثبطات المناعة التي تستهدف الرابامسين (ايفيروليموس، ثمسيروتيموس).....الخ.

في دراستنا، قمنا بتقييم الادارة العلاجية لسرطان الكلي النقيلي من الناحية العلاجية و الاقتصادية، مع التركيز بصفة معينة على مثبطات المناعة التي تستهدف الرابامسين (ايفيروليموس، ثمسيروتيموس) و الوصول اليهم.

للقيام بذلك، قمنا بتحضير استبيان موجه لا خصائيي السرطان العاملين في القطاعين العام و الخاص.

النتائج المحصت عتيها عن طريق اجوبة اطباء الاورام، تعكس ادراكهم و مواقفهم، و تصف التوافق بين الممارسة السريرية فيما يخص العلاج بمثبطات المناعة التي تستهدف الرابامسين (ايفيروليموس، ثمسيروتيموس)، و بين التوصيات المنشورة في هذا السياق. الشيء الذي مكننا من تسليط الضوء على اهمية هذه الادوية في الاستراتيجيات العلاجية لهذا النوع من السرطان، حيث ان ثمسيروتيموس يوصى به كعلاج الاول في حالة التشخيص الخطير، و ايفيروليموس يوصى به كعلاج الخط الثاني بعد مثبطات التيروزين كيناز (سورافنيب، سونيتينيب). و قد سمح لنا هذا العمل من اجراء تقييم على المستوى الاقتصادي لعلاج سرطان الكلي النقيلي، و بالتالي تصور الوصول الى هذه الفئة من الادوية على الصعيد الوطني.

ANNEXES

Questionnaire

Date : / / 2014

Région :

Ville :

Secteur : Public

Privé

Spécialité :

Merci de répondre aux questions ci-dessous

Cancer du rein : Diagnostic et traitement

1. Quelle serait à votre avis l'incidence du cancer du rein ?
 - Au Maroc :
 - Dans votre région :
2. Pour le cancer du rein, quels sont les stades, que vous diagnostiquez chez vos patients ?
3. Pour quel stade vous paraît-il nécessaire de prescrire un médicament anticancéreux ?
Veuillez décrire dans ce tableau, les caractéristiques de ce stade en vous appuyant sur les éléments suivants :

Etendue du cancer	
Type histologique	
Grade de Fuhrman	
Facteurs de risque pronostiques	

Cancer du rein métastatique : carcinome à cellules claires

1. Sur 10 patients atteints du cancer du rein, combien représentent ceux chez qui vous diagnostiquez un carcinome à cellules claires ?
2. Quels sont les différents traitements que vous prescrivez à vos patients atteints du carcinome à cellules claires ? (Remplir le tableau s'il vous plaît)

	Traitements de 1 ^{ère} ligne	Traitements de 2 ^{ème} ligne
Immunothérapie		
Thérapies ciblées		

3. En cas de résistance aux traitements de 1^{ère} ligne, quelles sont les alternatives thérapeutiques que vous pouvez suggérer à vos patients ?
4. Que pensez-vous d'un traitement à base des inhibiteurs de la voie mTOR ?
 - Temsirolimus
 - Everolimus
5. D'après vous, quelle est la place de l'Everolimus dans le traitement du cancer du rein (carcinome à cellules claires) ?
6. Est-ce que le traitement par les inhibiteurs de la voie mTOR fait partie de votre prescription dans le cas du cancer du rein ?
 - Si oui, veuillez passer à la question (8)
 - Si non :

7. Selon vous, quelles sont les contraintes rencontrées pour prescrire ces médicaments :

- Everolimus :

- Temsirolimus :

8. Depuis combien de temps vous les avez déjà introduits dans votre stratégie thérapeutique :

- Temsirolimus :

- Everolimus :

9. Quels sont les critères qui vous permettent d'évaluer l'amélioration de la qualité de vie de vos patients sous ces traitements ?

10. Quelle est donc la place des inhibiteurs de la voie mTOR dans votre stratégie thérapeutique ?

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] European Association of Urology (EAU). Guidelines on Renal Cell Carcinoma (2008).
- [2] **Motzer RJ, Bukowski RM.** Targeted therapy for metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2006; 24: 5601-8.
- [3] **Cornu JN., et al.,** Antiangiogenics: new therapeutic standards in metastatic kidney cancer. *Prog Urol* 2008; 18(suppl4):S69-S76.
- [4] **Benoit G.** Le cancer du rein de l'adulte. John Libbey Eurotext. Paris : John Libbey, 2001; 31.
- [7] **les cancers en France, édition 2013**
- [8] **X. Rébillard., et al.** Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer urologique en France en 2012. Elsevier 2013.
- [9] **Le registre des cancers de la région du grand Casablanca, 2005-2007, édition 2012.**
- [10] **Coleman JA.** Familial and hereditary renal cancer syndromes. *Urol Clin North Am* 2008;35:563-72.
- [11] **Morère J.F., et al.** Thérapeutique du cancer. Springer Verlag, France, 2011 ; 469-1025.
- [12] **Weikert S., et al.** Blood pressure and risk of renal cell carcinoma in the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Am J Epidemiol.* 2008 ;167(4):438-46.
- [13] **tortora et grabowski** (1994), principes d'anatomie et physiologie. 2^{ème} édition française.

- [15] [Lopez-Beltran A., et al.](#) WHO classification of the renal tumors of the adults 2004. [Eur Urol](#). 2006; 49(5):798-805.
- [16] **Patard J-J., et al.** Systèmes pronostiques des cancers du rein localisés et métastatiques. *Progrès en Urologie*, 2007 ; 17, 912-916.
- [17] **Soblin LH., Wittekind C.** TNM. Classification of malignant tumors. UICC International Union Against Cancer. New York: Willey-Liss; 2003 (p.193-5).
- [18] **Fuhrman S.A., et al.** : Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. *Am. J. Surg. Pathol.*, 1982; 6: 655-663.
- [19] **Patard J-J., et al.** [Recommendations Onco-Urology 2010: Kidney cancer]. *Prog. Urol.* 2010 ;Suppl 4:S319–339.
- [20] **Culine S., Patard J-J.** Le cancer du rein. Springer-Verlag France, Paris, 2008, 44. ISBN-13: 978-2-287-71650-8.
- [21] **Lam JS., et al.** Renal cell carcinoma 2005: new frontiers in staging, prognostication and targeted molecular therapy. *J Urol* 2005; 173: 1853-62.
- [23] **Motzer R.J., et al.** Interferon alpha as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma *J Clin Oncol* 2002; 20: 289-296.
- [24] **Motzer R.J., et al.** Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 1999;17:2530—40.
- [25] **Edeline J., Rioux-leclercq N.:** Carcinomes à cellules rénales et facteurs pronostiques, *Annales de pathologie*. 2008 ; 28 (5): 374-380.
- [26] **Coppin C., et al.** Immunotherapy for advanced renal cell cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2005 : CD001425.

- [27] **Edeline J., et al.** :Signalling pathways in renal-cell carcinoma: from the molecular biology to the future therapy. Bull Cancer. 2010; 97:5–15.
- [28] **Raymond E.** Le concept de cible en cancerologie. John Libbey Eurotext et AMGEN, 2008.
- [29] **Kim WY., Kaelin WG.** Role of VHL gene mutation in humain cancer. J Clin Oncol 2004; 22(24): 4991-5004.
- [30] **Pouessel D., Culine S., Patard JJ.:** Thérapeutiques antiangiogeniques en cancérologie: Efficacité des antiangiogeniques dans le cancer du rein, édite par Springer, Paris, France, 2008 ; chap.6, 105-122.
- [31] **Postel Vinay S., Soria JC.:** Le ciblage de la voie du VEGF: La voie du VEGF : les recepteurs au VEGF et leurs ligands, edite par John Libbey Eurotext, Montrouge, France, 2012 ; chap.1, 1-21.
- [32] **Vivanco I, Sawyers CL.** The phosphatidylinositol 3-Kinase AkT pathway in human cancer. Nat Rev Cancer. 2002 ; 2 : 489-501.
- [33] **Dreyer C., et al.** (2008): Le concept de cible en cancerologie:Metabolisme Cellulaire : La Signalisation de mTOR comme cible liee au metabolisme et a la synthese des proteines, edite par John Libbey Eurotext et AMGEN, chap.7, 116-129.
- [34] **Dreyer C, Raymond E, Faivre S.** La voie de signalisation PISK/AKT/mTOR. Cancero dig. 2009 ; 1(3) : 187-189.
- [35] **FIGURES NOVARTIS**
- [36] **Dreyer C. et al.** Actualité sur la voie mTOR et ses inhibiteurs. Bull. Cancer 2009 ; 96 (1) : 87-94.

- [37] **Négrier S., Escudier B., et al.** Recombinant human interleukine-2, recombinant human interferon alfa-2a, or both in metastatic renal cell carcinoma. *N Engl J Med* 1998 ; 338 : 1272-8.
- [38] **McDermott DF.,et al.** Randomized phase III trial of high-dose interleukin-2 versus subcutaneous interleukin-2 and interferon in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J. Clin. Oncol.* 2005;23(1):133–41.
- [40] RCP de Bévacicumab (AVASTIN).
- [41] RCP de Sorafénib (NEXAVAR).
- [42] RCP de Sunitinib (SUTENT).
- [43] RCP de Pazopanib (VOTRIENT).
- [44] RCP de Axitinib (INLYTA).
- [45] **Pallet N. et al.** Rapamycine et inhibition de mTOR : des voies de signalisation aux applications cliniques. *Ann Biol Clin* 2006 ; 64 (2) : 107-15.
- [46] **Yann neuzillet et al.** Inhibiteurs de mTOR : de la transplantation à l'oncologie (Revue de la littérature du Comité de Transplantation - AFU 2006). *Progrès en Urologie* 2007, 17, 928-933.
- [47] **A. Méjean,T. Lebret.** Prise en charge du cancer rénal métastatique. *Progrès en Urologie.* 2008, Suppl. 7, S298–S308
- [48] **Oudard S., Elaidi R-T.** Sequential therapy with targeted agents in patients with advanced renal cell carcinoma: Optimizing patient benefit. *Cancer Treatment Reviews* [Internet]. 2012 janv 28 [cite 2012 fevr 17]; Available de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22289686>
- [49] RCP Afinitor

- [50] **Motzer R., Escudier B. et al.** Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial, *The Lancet*. 2008; 372 (9637): 449-456.
- [51] RCP Torisel
- [52] **Hudes G. et al.** Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356(22):2271–81.
- [53] **Bergers G. et Hanahan D.** Modes of resistance to anti-angiogenic therapy. *Nature Reviews Cancer*, 2008; 8(8):592-603.
- [54] **Calvo E et al.** Controversies in renal cell carcinoma: Treatment choice after progression on vascular endothelial growth factor-targeted therapy. *Eur J Cancer* 2014.
- [55] **Cohen HT, McGovern FJ.** Renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2005;353:2477-90.
- [56] **Majid N. et al.** Targeted therapy for metastatic renal cell carcinoma: Current treatment and future directions. *Clin Cancer Investig J.* 2013; 2:195-201.
- [57] **Escudier B. et al.** Bevacizumab plusinterferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phaseIII trial. *Lancet.* 2007;370(9605):2103–11.
- [58] **Rini BI. et al.** Bevacizumab plus interferon alfa compared with interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J. Clin. Oncol.* 2008;26(33):5422–8.
- [59] **J.- J. Patard et al.** Recommandations en onco- urologie 2013 du CCAFU : Cancer du rein. Elsevier Masson SAS. Progrès en Urologie (2013), Suppl. 2 S177-S204.

- [60] **Escudier B. et al.** Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2012;23:65-71.
- [61] **Robert J. Motzer et al.** Pazopanib versus Sunitinib in Metastatic Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2013; 369:722-731.
- [62] **Escudier B.J. et al.** Patient preference between pazopanib (Paz) and sunitinib (Sun): Results of a randomized double-blind, placebo-controlled, cross-over study in patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC)-PISCES. *ASCO Meeting Abstracts*. 2012;30: 4502.
- [63] **Hudes G. et al.** Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356:2271-2281.
- [64] ESMO Clinical Practice Guidelines 2012.
- [65]: **Escudier B. et al.** Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356(2): 125–134.
- [66] NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Kidney Cancer. Version 2014.
- [67] **De Reijke T.M. et al.** EORTC-GU group expert opinion on metastatic renal cell cancer. *Eur J Cancer* 2009.
- [68] ASCO 2008. Standards for renal cell carcinoma therapy by phase III trial.
- [69] **Dutcher JP., et al.** Integrating innovative therapeutic strategies into the management of renal cell carcinoma. *Oncology (Williston Park)* 2012; 26(6):526-530.
- [70] Les classes moyennes marocaines Caractéristiques, évolution et facteurs d'élargissement. *Le Haut Commissariat du Plan (HCP)* ; Mai 2009.

WEBOGRAPHIE

- [5] www.wcrf.org/cancer_statistics/data_specific_cancers/kidney_cancer-statistics.php
- [6] <http://www.artur-rein.org/epidemiologie>
- [14] www.urofrance.org**chapitreIV** :<http://www.urofrance.org/fileadmin/documents/data/PU/1997/PU-1997-00070775/TEXF-PU-1997-00070775.PDF>
- [22] <http://www.sante.gouv.fr/fichiers/bo/2003/03-40/a0403145a2.pdf>
- [39] http://www.avastin.net/content/dam/avastin/en/vegf-biology-and-avastinmoa/moa_avastin.jpg

Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

- *D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- *D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé public, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.*
- *D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- *De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*
- *Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisé de mes confrères si je manquais à mes engagements.*

جامعة محمد الخامس
كلية الطب والصيدلة
- الرياض -

قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم

وأقسم بالله العظيم

- ◀ أن أراقب الله في مهنتي
- ◀ أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيا لتعاليمهم.
- ◀ أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- ◀ أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأداب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.
- ◀ أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- ◀ لأحضى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالالتزاماتي.

"والله على ما أقول شهيد"

جامعة محمد الخامس - الرباط
كلية الطب والصيدلة بالرباط

أطروحة رقم: 13

سنة: 2015

دراسة الوصول إلى السوق لمكافحة السرطان الجديد: النهج العلاجي والاقتصادي

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم:

من طرف

الآنسة: هند قرواش

المزودة في: 01 مارس 1988 بفاس

لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية: علاج سرطان الكلي النقلي - متبطات المناعة (إيفيروليموس، تمسبروليموس) -
الحصول على الدواء والوصول إلى السوق.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس	السيد: حسن الريحاني أستاذ في علم الأورام الطبية
مشرف	السيد: يحيى الشراح أستاذ في علم الصيدلة
أعضاء	السيدة: هند مرابطي أستاذة مبرزة في علم الأورام الطبية
عضو مشارك	السيد: سمير أحميد أستاذ مبرز في علم الصيدلة
	السيد: عبد المجيد بلعيش مدير عام الجمعية المغربية لمصانع الأدوية