

UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE



Année 2013

Thèse N° 019/13

**LES THERAPIES CIBLEES DANS LE TRAITEMENT
DES CARCINOMES RENAUX A CELLULES CLAIRES
LOCALEMENT AVANCEES ET METASTATIQUES :
ETUDE PRELIMINAIRE A PROPOS DE TROIS CAS
AU SERVICE D'UROLOGIE CHU HASSAN II-FES**

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 08/02/2013

PAR

M. LAAOUZE MEHDI

Né le 25 Décembre 1984 à Meknès

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Les carcinomes rénaux à cellules claires localement avancés
Les carcinomes rénaux à cellules claires métastatiques - Les thérapies ciblées

JURY

| | |
|---------------------------------|----------------|
| M. FARIH MOULAY HASSAN..... | PRESIDENT |
| Professeur d'Urologie | |
| M. EL FASSI MOHAMMED JAMAL..... | RAPPORTEUR |
| Professeur d'Urologie | |
| M. KHALLOUK ABDELHAK..... | JUGE |
| Professeur agrégé d'Urologie | |
| M. TAZI MOHAMMED FADL..... | MEMBRE ASSOCIE |
| Professeur assistant d'Urologie | |

PLAN

| | |
|---|----|
| INTRODUCTION | 5 |
| OBJECTIF | 6 |
| RAPPELS ET GENERALITES | 7 |
| I- Rappel anatomique | 8 |
| II- Rappel histologique | 17 |
| A- Le néphron..... | 17 |
| B- Les glomérules | 17 |
| C- Tubule | 18 |
| III- Rappel épidémiologique | 21 |
| A- Epidémiologie descriptive | 21 |
| B- Facteurs de risque | 22 |
| C- Dépistage du cancer du rein | 27 |
| IV- Rappel anatomo-pathologique du cancer du rein | 29 |
| A- Définition - classification | 29 |
| B- Tumeurs fréquentes du rein..... | 30 |
| C- Facteurs pronostiques du cancer du rein..... | 33 |
| V-Rappel physiologique sur l'angiogénèse des tumeurs rénales | 39 |
| OBSERVATIONS | 49 |
| - Observation N°1 | 49 |
| - Observation N°2 | 54 |
| - Observation N°3 | 57 |
| DISCUSSION | 60 |
| A- Les antiangiogéniques | 61 |
| B- Les complications des antiangiogéniques | 68 |
| C- PEC thérapeutique du cancer du rein au stade localement avancé | 72 |

| | |
|--|-----|
| D- PEC thérapeutique du cancer du rein métastatique..... | 80 |
| CONCLUSION | 84 |
| RESUME | 85 |
| REFEENCES | 91 |
| ANNEXES | 102 |

LISTE DES ABBREVIATIONS

- AJCC : American Joint Committee On Cancer.
- BHD : Birt-Hogg Dubé.
- CCR : Carcinome à Cellules Rénales.
- EAU : European Association Of Urology.
- ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group Performance status.
- EGFR : Epithelial Growth Factor Receptor.
- EORTC : European Organization for Research and Treatment of Cancer.
- EPCs : Cellules Endotheliales Progénitrices.
- FGF : Fibroblast Growth Factor.
- HIF : Hypoxia Inducible Factors.
- HR : Hazard Ratio.
- HRE : HIF Responsive Element.
- HSCs : cellules souches hématopoïétiques.
- HTA : Hypertension Arterielle .
- IL₂ : interleukine-2.
- IMC : Indice de Masse Corporelle.
- INF-alpha : interferon-alpha.
- IRM : Imagerie par Résonance Magnétique.
- LOH : Loss Of Heterozygoy.
- MEC : matrice extracellulaire.
- Mtor : Mammalian Target Of Rapamycine.
- NRP : Neuropilan.
- P : prevalence.
- PDGF : facteur de croissance dérivé par les plaquettes.
- PDGF : Platelet-Driven Growth factor.

- PIGF : Placental Growth Factor.
- PNAS : Proceeding Of the National Academy Of Sciences.
- pVHL : Protein VHL.
- STB : Sclérose Tubéreuse de Bourneville.
- TDM TAP : Tomodensitométrie Thoraco-Abdomino-Pelvienne.
- TGF-alpha : Transforming Growth factor-alpha.
- TKI : Inhibiteur de Tyrosine kinase.
- TSH : Thyréostimuline Hormone.
- VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor.
- VHL : Von Hippel Lindau.

INTRODUCTION :

Le cancer du rein, représente 2% à 3% des tumeurs malignes de l'adulte, c'est le 3^{ème} cancer urologique après celui de la prostate et de la vessie.

Dans 70% des cas, il s'agit d'une tumeur à cellule claires, plus rarement d'une tumeur papillaire ou d'une tumeur chromophile.

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

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

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

OBJECTIFS DE L'ETUDE :

A partir d'une étude préliminaire à propos de trois cas pris en charge dans le service d'urologie CHU HASSAN II de FES, nous essayerons de :

- Démontrer l'efficacité des thérapies ciblées en situation néoadjuvante à la chirurgie radicale dans les cancers du rein localement avancés et en adjuvant dans les cancers métastatiques.
- Démontrer un gain en survie spécifique et globale après la chirurgie radicale et les thérapies ciblées néoadjuvantes.
- Décrire les principales complications des thérapies ciblées.

RAPPELS ET GENERALITES :

I- Rappel anatomique [1]:

Le rein est un organe vital qui a de multiples fonctions: hormonales, de régulation de la tension, mais il est surtout l'un des principaux organes de détoxification. Il assure, par filtration et excrétion d'urine, l'équilibre hydroélectrolytique (homéostasie) du sang et de l'organisme en général.

Aperçu général sur le rein :

1- Situation :

Le rein est un organe pair, de couleur brune rougeâtre, plein, situé dans l'étage sous diaphragmatique, en rétro-péritonéal, et de part et d'autre de la colonne vertébrale :

- Le rein gauche est plus haut situé que le rein droit, il se projette entre le bord supérieur de la 11^{ème} vertèbre dorsale ou thoracique (T11), et la 3^{ème} vertèbre lombaire (L3).

- Le rein droit est situé entre le bord inférieur de T11, et le bord inférieur de L3. Les reins sont des organes suspendus mais très bien retenus et protégés par trois couches tissulaires, le fascia rénal, la capsule adipeuse et la capsule rénale. Ainsi, ils sont premièrement fixés aux organes adjacents de la cavité abdominale par le fascia rénal composé d'une fine couche de tissu conjonctif. Deuxièmement, des coussins adipeux, aussi appelés capsules adipeuses maintiennent les reins fermement en place dans une loge derrière le péritoine; ainsi ils sont rétro-péritonéaux. Troisièmement par la loge rénale.

2- Configuration :

a- Configuration externe :

Le rein a la forme d'un haricot, avec 12 cm de longueur, 6 cm de largeur, 3 cm d'épaisseur et pèse environ 150 grammes.

Il présente à décrire deux faces (antérieure et postérieure), deux bords (latéral et médial), et deux pôles (supérieur et inférieur).

Le bord latéral, régulier et convexe, est appelé convexité du rein. Le bord médial, échancré, est creusé d'une cavité à sa partie moyenne : le sinus rénal. L'ouverture du sinus rénal est appelée hile rénal. Le hile contient les éléments du pédicule rénal et délimite les voies excrétrices supérieures.

Les deux rebords du hile rénal sont appelés lèvres : antérieure (ou ventrale) et postérieure (ou dorsale).

Le rein est entouré par une capsule fibreuse, qui est séparée du fascia péri-rénal par la graisse péri rénale. L'ensemble est entouré d'un espace cellulo-graisseux formé par la graisse para rénale. Tous ces éléments constituent un moyen de protection du rein contre les traumatismes externes.

b- Configuration interne :

L'examen à la loupe d'une coupe sagittale médiane d'un rein permet de reconnaître trois parties principales :

- La capsule conjonctive : périphérique se continue au niveau du hile avec le tissu conjonctif entourant les calices et le bassinet, elle est lisse, solide, peu extensible et clivable du parenchyme rénal.

- La médullaire : formée par les pyramides de Malpighi, dont le nombre est variable, compris entre 8 et 18, chacune d'elles présente un sommet criblé par les orifices des canaux papillaires faisant saillie dans la cavité du calice correspondant

et une base, hérissée de nombreuses petites pyramides effilées pointant vers la convexité du rein nommées pyramides de Ferrein.

- La corticale : périphérique, elle entoure les pyramides de Malpighi et se compose de 2 parties :

§ Les pyramides de Ferrein, finement striées, très nombreuses, au niveau des bases des pyramides de Malpighi.

§ Le labyrinthe, d'aspect granuleux, dû à la présence des corpuscules de Malpighi, extrêmement nombreux ; formant la corticale entre les pyramides de Ferrein, entre celles-ci et la périphérie du rein. Et constituent entre les pyramides de Malpighi, les colonnes de Bertin.

Enfin, chaque pyramide de Malpighi et la corticale qui l'entoure et la prolonge, forment un lobe rénal.

3- Rapports [2]:

Les reins sont situés dans la loge rénale correspondante au niveau des fosses lombaires. Cette loge rénale est délimitée par le fascia péri rénal appelé encore fascia de GEROTA, constitué de 2 feuillets : un feuillet antérieur et un feuillet postérieur appelé fascia de ZUCKERKANDL.

a- Rapports antérieurs (Figure N°1 et 2):

Ils diffèrent selon le côté droit ou gauche :

- Le rein droit : Les rapports antérieurs sont les suivants :

✓ Péritoine pariétal postérieur qui recouvre le 1/3 supérieur et moyen du rein.

✓ Face viscérale du foie (Lobe hépatique droit).

✓ Angle colique droit en contact avec le 1/3 inférieur du rein.

✓ Deuxième portion du duodénum.

- Le rein gauche : Les rapports antérieurs sont :
 - ✓ Péritoine pariétal postérieur.
 - ✓ Surface rénale de la rate.
 - ✓ Corps et queue du pancréas en rapport avec le 1/3 supérieur du rein.
 - ✓ Face postérieure de l'estomac.
 - ✓ Moitié gauche du côlon transverse.
 - ✓ Angle colique gauche.
 - ✓ Côlon descendant qui repose sur les 2/3 inférieurs du rein.

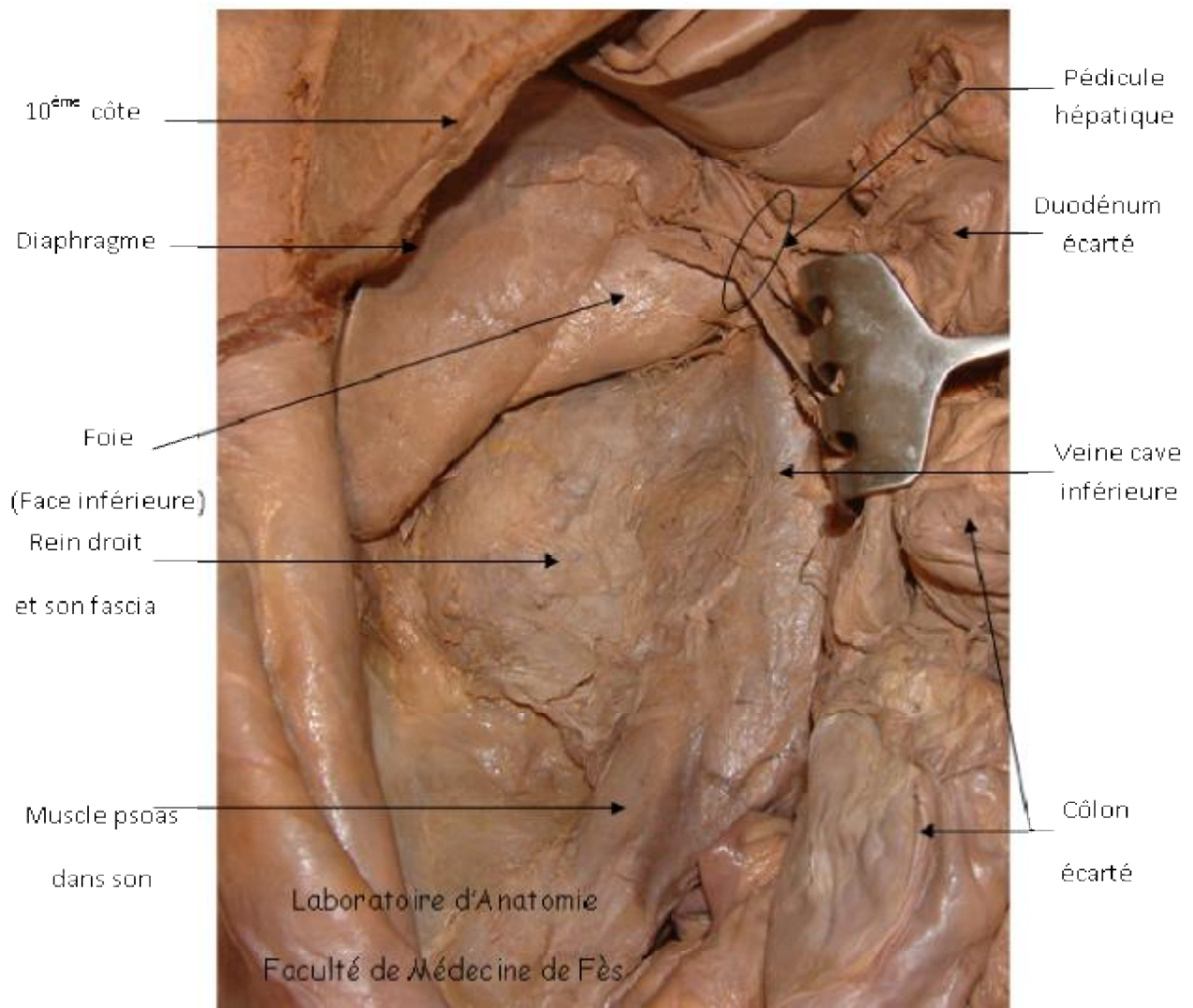


Figure 1 : Vue antérieure de la loge rénale droite.

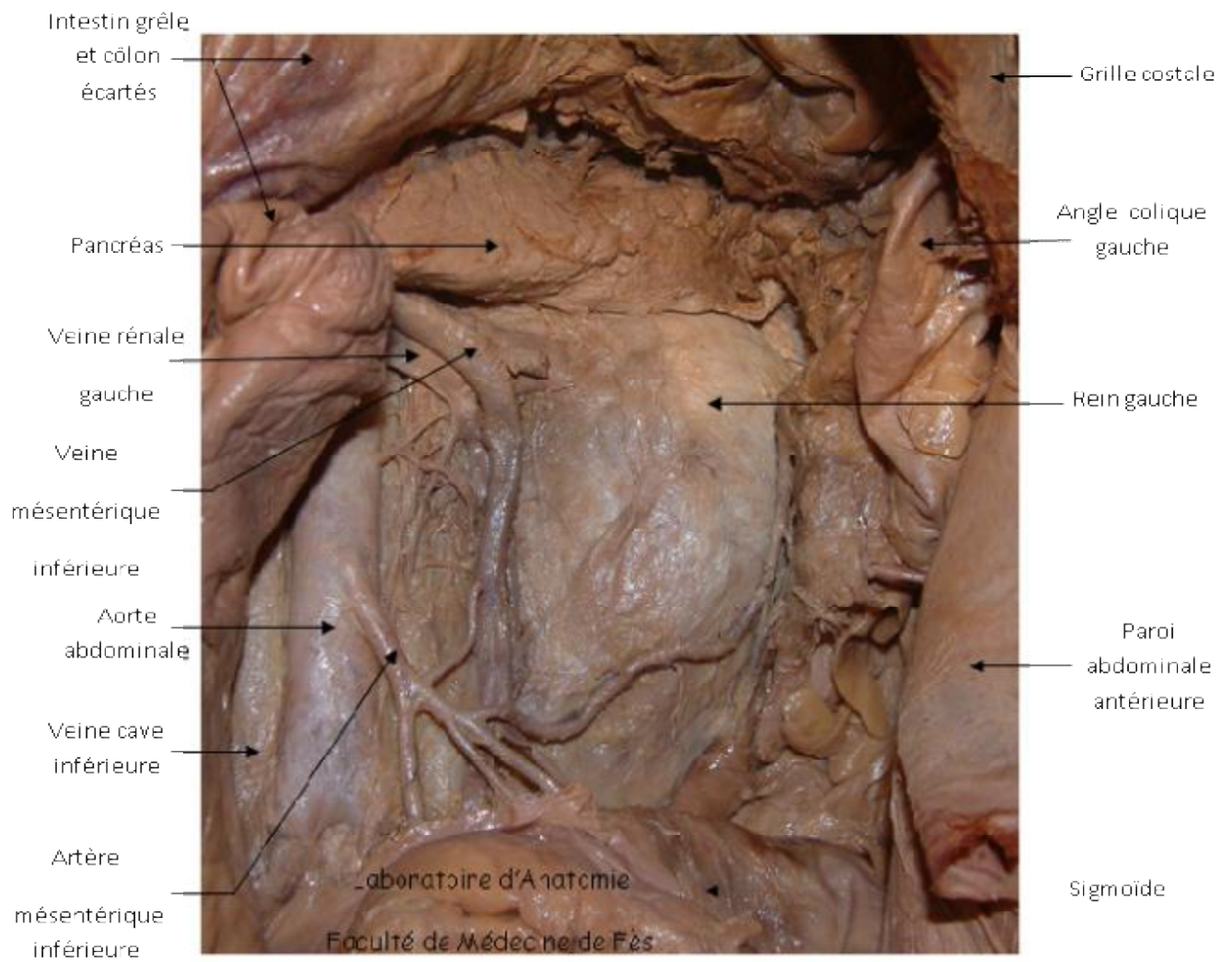


Figure 2 : Vue antérieure de la loge rénale gauche (Colon et intestin grêle écartés)

b- Rapports postérieurs :

- Le rein droit :

Les rapports postérieurs du rein droit se font avec deux étages :

Ø L'étage thoracique:

- ✓ Les 2 dernières côtes, et les 2 derniers espaces intercostaux.
- ✓ Le ligament costo-lombaire.
- ✓ Le cul de sac costo-diaphragmatique inférieur et le diaphragme.

Ø L'étage lombaire, de dedans en dehors :

- ✓ Le muscle psoas.
- ✓ Le muscle carré des lombes et son aponévrose.
- ✓ Le muscle Transverse de l'abdomen et le muscle dentelé postérieur et inférieur.
- ✓ Le muscle grand oblique et grand dorsal.

- Le rein gauche :

Les rapports postérieurs du rein gauche sont identiques à ceux du rein droit avec cependant une petite différence du fait que le rein gauche est plus haut situé que le droit : les rapports du rein gauche avec l'étage thoracique sont plus importants en comparaison avec le côté opposé.

c- Rapports latéraux ou externes:

Le bord externe du rein droit répond au diaphragme et à la ligne de réflexion du péritoine pariétal postérieur. Il en est de même pour rein gauche.

d- Rapports médiaux ou internes :

- Le rein droit, par son bord médial, entre en rapport, de haut en bas, avec :
 - ✓ Les gros vaisseaux du tronc représentés par la veine cave inférieure.
 - ✓ Le pédicule rénal.

✓ L'origine de l'uretère lombaire.

- Le rein gauche a des rapports internes représentés essentiellement par l'aorte abdominale. Les autres rapports sont identiques à ceux du rein droit.

e- Rapports supérieurs :

A droite comme à gauche la glande surrénale coiffe la partie supérieure de la loge rénale.

4- Vascularisation et innervation [3] (Figure N° 3):

a- Les artères rénales :

Elles sont au nombre de deux, droite et gauche, naissent de l'aorte abdominale au niveau de la 1^{ère} vertèbre lombaire (L1). Chacune se divise, au voisinage du hile, en deux branches : antérieure (Prépyélique), postérieure (Rétropyélique), de telle manière à laisser libre et facilement abordable la partie extrahilaire de la face postérieure du bassinet.

Elles sont de type terminal et assurent la vascularisation du parenchyme rénal grâce à leurs branches de division intrarénales.

Elles donnent naissance à l'artère surrénalienne inférieure, à l'artère urétérale, et aux artères polaires. Celles-ci peuvent naître également de l'aorte.

b- Les veines rénales :

Elles sont au nombre de deux. Elles naissent du bord médial du rein, par la confluence des veines péricalicielles, qui drainent les différentes structures du rein, et se jettent dans la veine cave inférieure.

A droite la veine rénale est courte. Elle reçoit la veine surrénalienne.

A gauche, elle est longue, plus haut située que la veine rénale droite, et passe en avant de l'aorte. Elle reçoit la veine surrénalienne et la veine gonadique droite (Veine ovarienne ou testiculaire).

c- Les nerfs :

Ils proviennent du plexus rénal. Celui-ci accompagne l'artère rénale le long de son trajet, et a pour origine : le ganglion coéliquaue, le ganglion mésentérique supérieur, et le nerf petit splanchnique et splanchnique inférieur.

d- Les lymphatiques rénaux [4] :

Les collecteurs lymphatiques au niveau du pédicule rénal, se regroupent en 3 plans : antérieur, postérieur, et moyen par rapport aux vaisseaux rénaux. Ils se rendent au ganglion du pédicule rénal, aux ganglions latéro-aortiques et rétro caves.

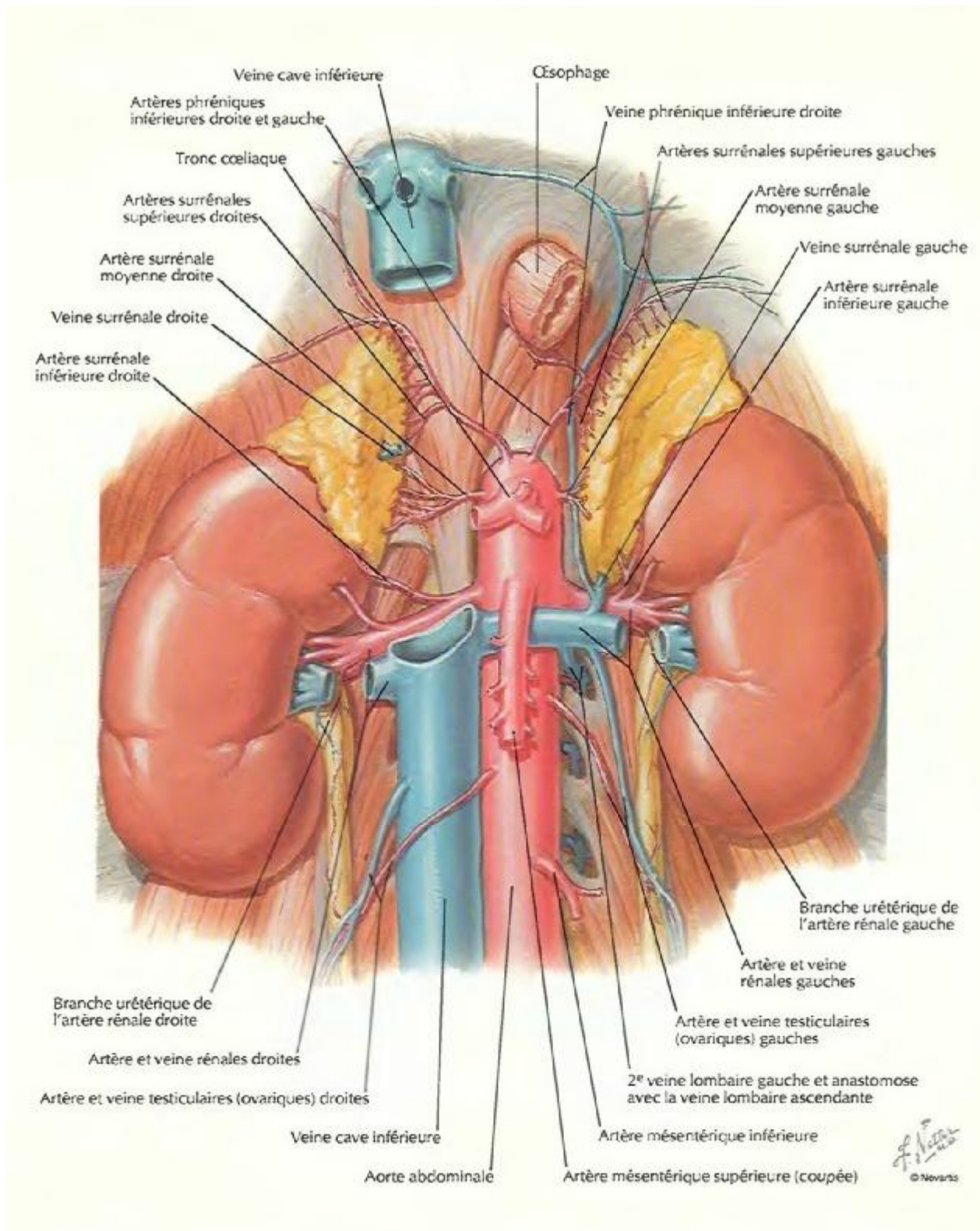


Figure N°3 : Vue antérieure montrant la vascularisation rénale.

II- Rappel Histologique [5]:

A- Néphron (Figure N°4):

C'est l'unité morphologique et fonctionnelle spécifique du rein.

On décrit deux catégories de néphrons :

- Les néphrons à anse courte descendant dans la partie profonde de la médullaire externe, ils présentent des glomérules situés dans le cortex superficiel et moyen.
- Les néphrons à anse longue pénétrant dans la médullaire, présentent des glomérules plus volumineux situés le plus souvent dans le cortex profond juxtamédullaire.

La corticale rénale est constituée par le labyrinthe, ou pars convoluta, entourant les pyramides de Ferrein.

Le labyrinthe renferme les vaisseaux interlobulaires, les glomérules, les tubes contournés proximaux et distaux, les tubes de connexion, la partie des tubes collecteurs et un très riche réseau capillaire interstitiel.

B- Glomérules :

Le glomérule est formé par un flocculus, réseau capillaire disposé autour d'axes centraux constituant le mésangium, et une capsule de Bowman délimitant avec le flocculus l'espace urinaire.

La barrière de filtration entre les lumières des capillaires glomérulaires et l'espace urinaire est constitué par l'endothélium fenêtré, la membrane basale capillaire glomérulaire et le diaphragme de fente tendu entre les pédicelles bordant la fente épithéliale.

20% du débit cardiaque passe par le système porte artériel que constituent les capillaires glomérulaires entre les artérioles afférentes et efférentes.

L'artériole afférente se divise en trois à huit branches qui chacune donne naissance à des capillaires anastomosés organisés autour d'un axe tissulaire appelé tige mésangiale pour former un lobule glomérulaire.

C- Tubule : (figure N°4)

1- Tube proximal :

Il est formé par une partie initiale contournée (pars convoluta) située dans le labyrinthe cortical et par une partie droite (pars recta) située dans les rayons médullaires.

2- Anse fine de Henle ou tube intermédiaire :

La frontière entre la partie proximale et l'anse de Henle est nette et se situe à la jonction des deux couches de la médullaire externe.

3- Tube droit distal ou partie épaisse ascendante de l'anse :

La transition entre la partie fine et la partie épaisse ascendante de l'anse de Henle se situe à la limite entre la médullaire interne et externe.

Les cellules présentent de nombreux prolongements cytoplasmiques latéraux basaux interdigités avec les prolongements cytoplasmiques des cellules voisines.

4- Tube contourné distal :

Il est localisé dans le cortex et commence après la lamina densa. Ce pôle apical comporte des microvillosités courtes plus nombreuses et des petites vésicules. Des prolongements cytoplasmiques basolatéraux interdigités sont bien développés.

5- Tube connecteur :

Il relie le tube distal au tube collecteur cortical directement pour les néphrons superficiels et en formant des arcades qui remontent dans la corticale pour les néphrons plus profonds.

6- Canaux collecteurs :

Ils dérivent du bourgeon urétéral et drainent l'urine du tube connecteur de la corticale à l'extrémité de la papille rénale où s'abouchent les tubes de Bellini au niveau de l'area cribrosa.

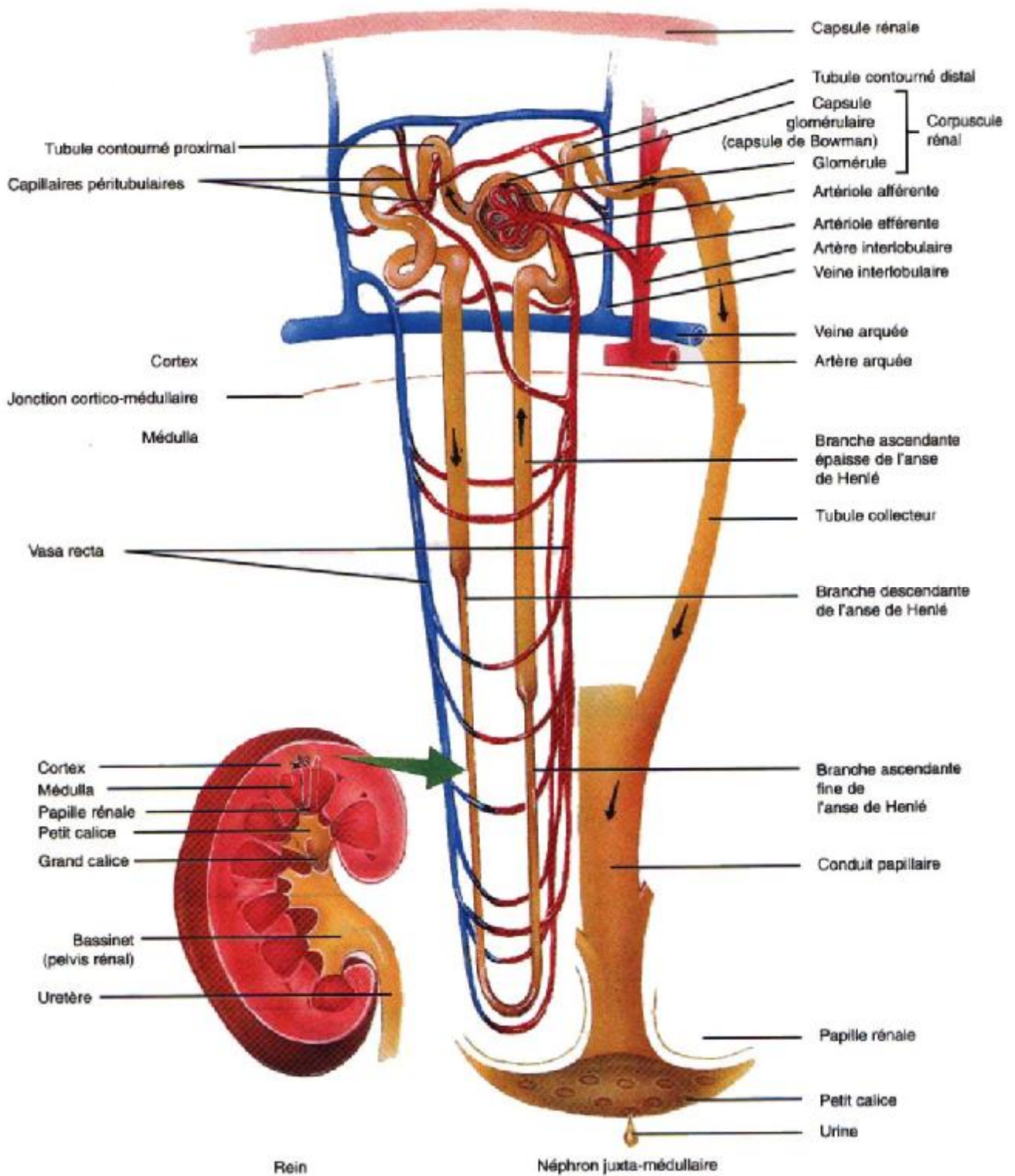


Figure N°4 : Schéma montrant l'organisation du néphron.

III – RAPPEL EPIDEMIOLOGIQUE :

A. Epidémiologie descriptive : [6]

Le cancer du rein est le 3eme cancer le plus fréquent de l'appareil urogénital après ceux de la prostate et de la vessie. Il représente 3% des cancers solides de l'adulte et c'est la sixième cause de mortalité par cancer dans les pays industrialisés [7].

Son incidence est d'environ 12,2 pour 100000 habitant chez l'homme et de 5,7 pour 100000 chez la femme dans les pays industrialisés, soit 150000 nouveau cas de patient atteint de cancer du parenchyme rénal découvert chaque année dans le monde dont 7500 en France en 2006 [7].

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

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

Le sexe ratio est d'environ 2 hommes pour une femme

L'âge médian au diagnostic est de 67 ans pour les hommes et 70 ans chez les femmes, près de 80 % des cancers du rein sont des carcinomes à cellules claires.

La taille des CCR au moment du diagnostic a beaucoup diminuée du fait de l'augmentation de 70 % des découvertes fortuites grâce à l'échographie et la TDM réalisés pour d'autres motifs, passant de 4,1 à 3,6 cm en moyenne en 1993 et 2004(données de l'institut national américain du cancer)

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

La survie après le diagnostic à 5ans s'accroît de façon régulière et est légèrement moins bonne chez les hommes (52%) que chez les femmes (56%).

La mortalité par cancer du rein représente 3600 Décès par an en France (2300 hommes et 1300 femmes) ; et il est en légère augmentation depuis 20ans [8].

B. Facteurs de risques [6]

▼ Facteurs de risque liés au patient

En dehors des caractéristiques constitutionnelles du patient (prédispositions génétiques, âge et sexe) les facteurs de risque ayant un lien de causalité bien étayé sont l'HTA, le tabagisme, l'insuffisance rénale au stade terminal avec dialyse et l'obésité.

1. Facteurs génétiques

Les formes héréditaires sont rares (2% des cancers du rein). Dans les formes héréditaires les patients développent souvent des lésions bilatérales ou multifocales à un âge plus jeune, comparées aux autres formes sporadiques.

Ceci est dû au fait que les patients avec des formes héréditaires ont hérité une copie non fonctionnelle du gène suppresseur de tumeur et qu'un seul événement sur l'autre copie du gène est suffisant pour introduire la tumorigénèse. Dans les formes sporadiques de cancer du rein, deux événements séparés dans l'organe affecté sont nécessaires pour inactiver les deux copies du gène. Ceci explique l'apparition plus tardive de ces formes qui sont le plus souvent solitaires.

De nombreuses maladies génétiques sont associées à une augmentation de la fréquence du cancer du rein [9], les principales sont les suivantes :

Tableau 1 : formes héréditaires des tumeurs rénales de l'adulte

| Maladie | Gène | Type de tumeur rénale | Autres manifestations cliniques |
|--|---------------------------------|---|---|
| Maladie de Von Hippel-Lindau | VHL 3p25-26 | CCR claires multifocal et bilatéral | Hémangioblastomes du SNC et de la rétine, kystes rénaux, phéochromocytomes, kystes et tumeurs endocrines du pancréas, tumeur du sac endolymphatique |
| Translocation constitutionnelle du chromosome 3p | ?/VHL 3p24 | CCR claires multifocal et bilatéral | Non |
| CCR clair familial non lié à VHL | inconnu | CCR claires multifocal et bilatéral | Non |
| CCR papillaire héréditaire | MET 7q31 | CCR papillaire (type1) bilatéral et multifocal | Non |
| Syndrome de Birt-Hogg-Dubé | BHD 17q11.2 | Tumeurs hybrides, CCR chromophobe, oncocytomes CCR clairs ou papillaires | Fibrofoliculomes, trichodiscomes, acrochordons, kystes pulmonaires et pneumothorax, polypes colorectaux |
| Léiomyomatose cutané-utérine héréditaire | FH 1q42-43 | CCR papillaire (de type 2) CCR des tubes collecteurs | Léiomyomes cutanés et utérins, léiomyosarcomes utérins, cancer sein et vessie) |
| Paragangliome héréditaire | SDHB 1p36 | CCR claires | Paragangliomes, phéochromocytomes |
| Sclérose tubéreuse de Bourneville | TSC1, 9q34 TSC2, 16p13 | CCR claires, angiomyolipomes | Kystes rénaux, angiofibromes faciaux, fibromes unguéaux, plaques en peau de chagrein, macule hypopigmentées, tubères cérébraux, rhabdomyomes cardiaques |
| Hyperparathyroïdie avec tumeurs des mâchoires | HRPT2 1q25-32 | Kystes et hamartomes rénaux Tumeurs de Wilms tardives CCR papillaire (type 1) | Adénomes parathyroïdiens, tumeurs ostéofibreuses maxilomandibulaires, kystes et hamartomes rénaux |
| Cancer papillaire de la thyroïde | Inconnu 1q21 | CCR et adénomes papillaires | Carcinome papillaire de la thyroïde |
| Diabète MODYS | HNF1β 17q21.3 | CCR chromophobe | Diabète type2, reins dysplasiques, kystes rénaux, maladie glomérokystique familiale |

CCR : carcinome à cellules rénales ; VHL : Von Hippel-lindau ; SNC : Système nerveux central.

a. Maladie de von hippel-lindau(VHL) :

C'est la cause la plus fréquente des formes familiales des cancers du rein. C'est une phacomatose héréditaire rare à transmission autosomique dominante impliquant la mutation du gène VHL sur le bras court du chromosome 3.

L'âge moyen de survenue est de 39 ans, le cancer du rein dans la maladie de VHL se caractérise par l'âge précoce de survenue, la fréquence de la multifocalité, de la bilatéralité et le taux élevé de récurrence locale. Il s'agit le plus souvent des tumeurs d'évolution lente et de grade faible, mais leur potentiel de croissance est extrêmement variable. Ces lésions sont des lésions indolentes et il apparaît indispensable de surveiller les patients pour les détecter au plus tôt, leur pronostic étant amélioré en cas de prise en charge précoce.

b. Autres maladies génétiques associées aux tumeurs du rein

§ Syndrome de birt-hogg-dubé :

Les patients développent préférentiellement des carcinomes chromophobes ainsi que des oncocytomes, des lésions cutanées (fibrofolliculomes), ainsi que des pneumothorax spontanés sur kystes pulmonaires et des kystes rénaux sont associés. Ce syndrome est lié à la mutation du gène BHD.

§ Sclérose tubéreuse de Bournonville :

Elle est associée à des angiomyolipomes et des kystes rénaux multiples dans 57% des cas et à des CCR dans 4%, les gènes suppresseurs impliqués sont les gènes TSC1 et TSC2.

§ Leiomyomatose héréditaire :

C'est un syndrome autosomique dominant lié à une mutation du gène de la fumarate hydratase ; cette maladie associe des léiomyomes de type 2 agressifs.

Il existe d'autres formes héréditaires plus rares de tumeurs rénales chez l'adulte dont les caractéristiques génétiques et cliniques sont résumées dans le tableau N° 1

2. L'insuffisance rénale et dialyse :

Le risque de cancer du rein est dix fois plus important chez les patients en insuffisance rénale terminale qui sont dialysés que dans la population générale. Ce risque augmente avec l'ancienneté de la dialyse, avec la dysplasie multi kystique acquise qui est plus fréquente chez les patients dialysés. Le type anatomopathologique du cancer du rein le plus fréquemment retrouvé dans cette population est le carcinome tubulopapillaire.

3. Transplantation rénale :

Les reins natifs sont principalement exposés au développement d'un carcinome rénal chez les patients transplantés. Le sur risque de cancer du rein est au moins identique à celui des patients dialysés, voire plus élevé [10].

4. Hypertension artérielle :

L'HTA en est elle-même un des facteurs de risque reconnu de cancer du rein [11]. L'augmentation du risque de survenue d'un cancer du rein lors de la prise prolongée d'antihypertenseur notamment les diurétiques n'a pas été confirmée.

5. L'obésité :

Elle est considérée comme un facteur de risque indépendant du cancer du rein dans les deux sexes. Les études cohortes ont montré une augmentation de ce risque liée à l'augmentation de l'indice de la masse corporelle (IMC).

6. Diabète :

Le diabète sucré est associé dans plusieurs études à une augmentation du risque du cancer du rein ; néanmoins, les facteurs de confusions associés comme l'obésité et l'HTA ne sont pas faciles à différencier [12].

7. Facteurs hormonaux :

Pour expliquer la différence d'incidence du cancer du rein entre les deux sexes, différentes hypothèses ont été émises : l'exposition aux toxiques, tabac ; l'HTA ; mais aussi le statut hormonal (prise de contraception orale, ovariectomie, ménopause) [13]. Une récente étude cohorte canadienne a mis en évidence une augmentation du risque du cancer du rein avec le nombre de grossesses, mais pas de modification du risque avec l'utilisation du traitement hormono-substitutif post ménopausique ou de contraception (voire une diminution de ce risque) [14].

▼ Facteurs environnementaux :

1. Tabagisme

C'est l'un des facteurs de risque de cancer du rein lié aux comportements individuels dont le lien de causalité est le mieux établi. Le risque relatif de développer un CCR est deux fois plus grand chez un fumeur. Ce surrisque est dose-dépendant et s'infléchit avec une période de sevrage de 10 ans. Le tabagisme passif entraîne également un sur risque.

2. Exposition professionnelle :

Les carcinogènes professionnels qui augmentent le risque relatif du cancer du rein sont difficiles à étudier. Néanmoins, différents composés chimiques semblent impliqués : cadmium, plomb, hydrocarbures et amiante.

3. l'alimentation :

La consommation de fruits et légumes semblait être associée à une diminution du risque du cancer du rein, mais n'a pas été validée par des études prospectives et une meta-analyse [15,16]. De même la surconsommation de thé, de café ou d'aliments protéinés incriminée dans l'augmentation du risque du cancer du rein n'a pas été confirmée dans une méta-analyse [17].

4. Alcoolisme :

L'alcoolisme modéré semblerait associé à une diminution de l'incidence du CCR [17].

C. Dépistage du cancer du rein [6]

1. Population générale

Si le diagnostic de cancer du rein fait à un stade asymptomatique permet d'avoir un meilleur pronostic, la faible prévalence de cette maladie dans la population générale ne permet pas la mise en place d'un dépistage systématique par échographie ou par TDM, dont le coût n'est pas négligeable et qui entraîne une surdétection de tumeurs dont le potentiel évolutif n'est pas certain [18].

2. Chez les sujets à risques :

Ø Risque génétique

Le dépistage du cancer du rein repose sur le diagnostic génétique :

- Dans le cadre de la maladie de VHL :
 - Typage génétique du ou des sujets atteints de la maladie.
 - Le diagnostic génétique est proposé dès l'âge de 5 ans dans les familles atteintes.

- En l'absence de la maladie de VHL, devant un cancer à cellules rénales bilatéral ou multiple, ou survenant avant l'âge de 45ans, une consultation avec un généticien est recommandée.

Le suivi de ces patients à risque génétique est le suivant :

- Chez les patients porteurs ou apparentés à une maladie de VHL, une surveillance rénale et surrénalienne annuelle est nécessaire dès l'âge de 5 ans par échographie, TDM ou IRM. Il est également nécessaire d'effectuer un fond d'œil annuel à la recherche d'un hémangioblastome rétinien et d'effectuer une IRM cérébrale et médullaire.
- Dans le cadre des cancers du rein familiaux ou survenant chez un sujet moins de 45 ans, en l'absence de maladie de VHL, le dépistage tous les deux ans par échographie rénale peut être débuté dès l'âge du diagnostic du cas le plus précoce dans la famille.

Ø Risque acquis

Les insuffisants rénaux et les transplantés nécessitent une surveillance annuelle par une échographie de leurs reins natifs.

Pour les patients qui présentent des facteurs de risque comme une obésité, une HTA, un tabagisme ou l'association de ces différents facteurs de risque, il n'y a pas d'intérêt à un dépistage systématique du cancer du rein.

Il n'y a pas de surveillance spécifique des patients exposés à des risques professionnels.

IV –RAPPEL ANATOMOPATHOLOGIQUE DU CANCER DU REIN :

A- Définition-classification :

Pour les tumeurs épithéliales, la classification en tumeur bénigne ou maligne a été longtemps sujet à controverse, autrement dit la définition de l'adénome en opposition au carcinome a fluctué. Pendant longtemps, le seul critère retenu pour différencier adénome et carcinome a été la taille de la tumeur : toute tumeur de moins de 3cm était considérée comme un adénome et toute tumeur de plus de 3cm comme carcinome (règle de Bell).

Les experts de l'Union Internationale Contre le Cancer (UICC) et l'American Joint Committee (AJC) [19] ont proposé en 1997 une classification des tumeurs épithéliales en 7 groupes en tenant compte des caractéristiques morphologiques et cytogénétiques des tumeurs.

Sont retenus comme adénome l'oncocytome et l'adénome métanéphrique, qui peuvent avoir n'importe quel diamètre. Parmi les tumeurs papillaires, on retient par convention comme adénome uniquement les tumeurs mesurant moins de 0,5cm de diamètre.

Toutes les autres tumeurs, à cellules claires, papillaires (chromophiles), à cellules chromophobes, des tubes de Bellini, neuro-endocrines, à cellules fusiformes et/ou pléomorphes ou inclassables, sont des carcinomes à potentiel de malignité variable [20].

B- Les carcinomes fréquents du rein :

1- Carcinome rénal conventionnel : [21]

Anciennement appelé adénocarcinome rénal, tumeur de Grawitz ou encore carcinome à cellules claires. Il représente plus de 80% des carcinomes rénaux, il survient dans la sixième décennie, 2 à 3 fois plus souvent chez l'homme.

Macroscopie : Les tumeurs de faible volume sont arrondies, bien limitées, homogènes, polaires ou médio-rénales. Très souvent, elles sont extériorisées par rapport aux faces et aux bords avec protrusion dans la graisse hilaire ou capsulaire sans envahissement de celle-ci. Au cours de la croissance de ces tumeurs, il existe des remaniements importants et constants, fibro-angiomateux du fait de la présence d'une angiogenèse très intense particulière à ces tumeurs. Lorsqu'elle est de volume important, la tumeur devient donc hétérogène.

Elle s'entoure longtemps d'une pseudo-capsule fibreuse, puis elle devient infiltrante avec extension dans des néovaisseaux péri capsulaires, dans les veines et dans le tissu adipeux, c'est un carcinome qui est connu pour son tropisme veineux et donc la fréquence de l'envahissement de la veine rénale et la veine cave inférieure. On observe également de larges secteurs de kystisation et de nécrose. Le caractère kystique est une constante des carcinomes à cellules claires.

Il s'agit soit de la dégénérescence kystique d'un carcinome (15%) avec alternance de plages solides et kystiques, soit de tumeurs kystiques multiloculaires (5%) ou uniloculaires (5%) à bordure épaisse. Les cancers kystiques multiloculaires posent un problème de diagnostic différentiel avec les néphromes kystiques bénins.

Microscopiquement: Les tumeurs sont composées de cellules claires ou, le plus souvent, elles comportent un mélange de cellules claires et éosinophiles, voire elles ont une prédominance de cellules éosinophiles ou même fusiformes sarcomatoides.

Les variantes à prédominance de cellules claires sont de bas grade (grades 1 et 2 de Führman), les variantes éosinophiles et sarcomatoides sont toujours de haut grade (grades 3 et 4 de Führman).

2- Carcinome papillaire [21] :

Les tumeurs papillaires représentent 10% des tumeurs du rein, elles surviennent plus fréquemment chez l'homme dans la cinquième ou sixième décennie. Ce groupe de tumeurs est défini par son aspect morphologique (architecture papillaire et tubulaire) et par l'existence d'anomalies cytogénétiques constantes : +7 +17 -y.

Macroscopiquement: le carcinome papillaire peut être compact, kystique, ou mi-compact mi-kystique. Dans ces deux dernières variétés, il existe des remaniements nécrotiques.

Microscopiquement: il existe des variations très importantes dans l'architecture et le type cellulaire. Les critères du diagnostic restent l'existence de secteurs d'architecture papillaire, la présence d'amas de lipophages et l'expression des cytokératines, en particulier de CK7 par les cellules tumorales.

3- Carcinome chromophile : [21]

Il représente 5 à 7% des carcinomes rénaux et il survient le plus souvent chez l'homme dans la cinquième ou sixième décennie.

Macroscopiquement: ce sont des tumeurs arrondies, compactes, homogènes et bien limitées. Les remaniements nécrotiques et hémorragiques sont rares. L'aspect macroscopique paraît donc très stéréotypé, la coloration étant typiquement beige rosé

Microscopiquement: Deux variantes histologiques sont décrites : la variante à cellules claires qui avait été longtemps confondue avec le carcinome à cellules claires et la variante à cellules éosinophiles qui avait été longtemps confondue avec l'oncocytome.

4- Carcinome des tubes collecteurs de Bellini [21]

Il représente 1% des tumeurs rénales, toujours de mauvais pronostic.

Macroscopiquement, il s'agit de tumeurs déjà de haut stade au moment où elles sont diagnostiquées. Elles présentent une très mauvaise limitation, d'importants remaniements nécrotiques et elles infiltrent le tissu adipeux.

Du point de vue histologique, elles sont caractérisées par un stroma très inflammatoire et des massifs de cellules carcinomateuses éosinophiles exprimant les mêmes marqueurs immunohistochimiques vasculaires que les tubes de Bellini.

5- Carcinome à cellules rénales non classées :

C'est un diagnostic que l'on pose lorsque le néoplasme ne répond pas aux critères macroscopiques et microscopiques des autres types histologiques. Il présente environ 4 à 5% des CCR [21].

6- Différenciation sarcomatoïde :

Cette différenciation peut être présente dans n'importe quel type de CCR, raison pour laquelle elle ne présente plus un type particulier de CCR, mais indique le caractère agressif, de pronostic défavorable du carcinome dont elle dérive.

C- FACTEURS PRONOSTIQUES DU CANCER DU REIN :

1. FACTEURS PRONOSTIQUES CLINIQUES :

L'altération du performance status (ECOG, Karnofsky) (annexes 1 et 2), la présence de symptômes locaux, d'une cachexie ou d'anémie sont des facteurs péjoratifs de survie [22].

2. FACTEURS PRONOSTIQUES HISTOPATHOLOGIQUES

Ø STADIFICATION pTNM :

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

Cette stadification est régulièrement révisée et une édition vient d'être proposée fin 2009 – début 2010 par l'AJCC (American joint Committee On Cancer) et l'UICC (Union For International Cancer Control) [23,24].

§ TUMEUR (pT) :

La nouvelle édition du TNM introduit un certain nombre de modifications. Les stades T1 et T2 sont basés sur la taille tumorale. Dans la dernière version du TNM, le stade T2 a été divisé selon un cut off fixé à 10 cm de grande axe (T2a \leq 10 cm et T2b > 10 cm).

Les tumeurs envahissant la graisse périnéale ou celle du sinus sont également classées dans le stade T3a.

Il apparaît effectivement important de rechercher un envahissement de la graisse du sinus (peripyélique et hilare) en raison de sa richesse lymphatique [25,26].

Les tumeurs avec envahissement de la veine rénale ont été séparées de celles avec envahissement de la veine cave et sont reclassées en stade T3a.

L'atteinte de la veine rénale apparaît en effet moins péjorative que celle de la veine cave inférieure [27].

Les tumeurs étendues de façon contigüe à la surrenale homolatérale sont reclassées en T4 (un envahissement non contigu correspondant à un stade métastatique M1). En effet, l'atteinte de la surrenale entrainerait un pronostic plus sombre que l'envahissement de la graisse périnéale avec une survie à 5 ans allant de 0% à 22% [28].

§ GANGLIONS (pN) :

Pour les ganglions (N), c'est le nombre d'ADP métastatiques régionales qui importe (une ou plusieurs) et il serait souhaitable de pouvoir examiner au minimum huit ganglions, ce qui est rarement réalisé.

Le staging ganglionnaire de la 7^{ème} édition du TNM a été simplifié en stade N0 et N1 (absence ou présence de métastase ganglionnaire) [25,26].

En effet la version antérieure du TNM prenait en compte le nombre de ganglions envahis (métastase unique ou multiple), mais celui-ci ne représente pas un élément pronostique pertinent [29].

CLASSIFICATION TNM ET pTNM DES CARCINOMES à CELLULES CLAIRES RENALES (7^{ème} édition 2009) :

T – Tumeur primitive:

- § Tx : La tumeur primitive ne peut être évaluée.
- § T0 : Aucune preuve de tumeur primitive.
- § T1 : Tumeur limitée au rein ≤ 7 cm de grand axe :
 - T1a : Tumeur limitée au rein ≤ 4 cm de grand axe.
 - T1b : Tumeur limitée au rein > 4 cm mais ≤ 7 cm de grand axe.
- § T2 : Tumeur limitée au rein > 7 cm de grand axe :
 - T2a : Tumeur limitée au rein > 7 cm mais ≤ 10 cm de grand axe.
 - T2b : Tumeur limitée au rein > 10 cm.
- § T3 : Tumeur intéressant les veines principales ou envahissant la graisse périrénale ou du sinus rénal mais sans atteindre le fascia de Gerota :
 - T3a : Tumeur envahissant la veine rénale ou ses branches de division segmentaires, la graisse du sinus rénal ou péri-rénale mais n'atteignant pas la surrénale et ne dépassant pas le fascia de Gerota.
 - T3b : Tumeur envahissant la veine cave sous forme d'un thrombus sous diaphragmatique.
 - T3c : Tumeur envahissant la paroi de la veine cave inférieure ou thrombus s'étendant au-dessus du diaphragme.
- § T4 : Tumeur s'étendant au-delà du fascia de Gerota, incluant l'envahissement de contiguïté de la surrénale homolatérale.

N – Envahissement des ganglions régionaux :

- § Nx : Les adénopathies ne peuvent être évaluées.
- § N0 : Pas de métastase ganglionnaire.
- § N1 : Métastase ganglionnaire unique.
- § N2 : Plus de 1 métastase ganglionnaire.

M – Métastase à distance :

§ Mx : Les métastases à distance ne peuvent pas être évaluées.

§ M0 : Pas de métastase à distance.

§ M1 : Métastase à distance.

Ø GRADE HISTOLOGIQUE (TABLEAU N°2) :

Même si l'on reconnaît la difficulté de reproductibilité et d'application des systèmes de gradation, c'est le grade nucléaire de Fühman (grade 1 à 4) qui est le plus communément utilisé. Il est basé sur les atypies nucléaires prenant en compte la taille du noyau, son contour, l'existence et la taille du nucléole, ou encore l'existence de cellules bizarres et monstrueuses.

Le grade retenu correspond au grade le plus élevé, même si celui n'est présent que focalement. Il représente un critère pronostique indépendant du stade clinique, en particulier dans les stades peu avancés (T1 et T2).

Tableau N°2 : Classification de Fühman

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

Ø TYPE CELLULAIRE :

De façon simplifié, l'agressivité des CCR apparaît décroissante dans l'ordre suivant : canal collecteur < cellules conventionnelles < papillaires < chromophobe, en soulignant cependant le caractère péjoratif d'une éventuelle composante sarcomatoïde associée.

Ø MICRO-ANGIO-INVASION :

La micro-angio-invasion apparaît liée significativement à la taille tumorale, le grade de Fühman, le stade, la progression métastatique ainsi qu'à la survie à travers différentes études uni- et multivariées [30].

3. FACTEURS PRONOSTIQUES BIOMOLLECULAIRES :

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

4. SYSTEMES PRONOSTIQUES ET NOMOGRAMMES:

Les critères de qualité d'un système pronostique incluent : la combinaison de variables pronostiques indépendantes, une validation externe et une quantification de la précision pronostique (entre 0,5 et 1). Un certain nombre de systèmes pronostiques ont été décrits dans les cancers du rein localisé et métastatique [31].

(Tableau 3)

Tableau N°3 : Principaux facteurs pronostiques dans le cancer du rein [32]:

| | |
|------------------------|--|
| Facteurs cliniques | Performans status, symptômes locaux, symptômes systémiques, cachexie |
| Facteurs biologiques | Hémoglobine, calcémie corrigée, LDH, CRP, plaquettes |
| Facteurs anatomiques | Taille tumorale, franchissement de la capsule rénale, envahissement veineux, envahissement de la graisse du sinus ou péri-rénale, envahissement surrénalien, envahissement ganglionnaire ou métastases à distance. |
| Facteurs histologiques | Grade de Fühman, sous-type histologique, composante sarcomatoïde, invasion microvasculaire, nécrose tumorale et envahissement du système collecteur. |
| Facteurs moléculaires | Anhydrase carbonique IX (CaIX), les facteurs de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF), les facteurs induits par l'hypoxie (HIF), p53, PTEN, Cadherine E, CD44. |

Ces systèmes clinico-pathologiques ont en général une meilleure performance pronostique que la classification TNM. Pour toute nouvelle variable pronostique, clinique, biologique ou moléculaire, il est désormais recommandé de prouver qu'elle ajoute de la précision en comparaison des systèmes clinico-pathologique actuels de référence [33].

Récemment des nomogrammes préopératoires avec une excellente précision pronostique ont été décrits [34]. (Annexe N° 3).

V- RAPPEL PHYSIOLOGIQUE SUR L'ANGIOGENESE DES TUMEURS

RENALES :

Ces dernières années, la compréhension des bases moléculaires de la cancérogénèse rénale a fait des progrès considérables notamment du fait de l'identification des gènes responsables de la maladie de von Hippel-Lindau, du cancer papillaire héréditaire, de la leiomyomatose héréditaire et du syndrome de Birt-Hogg-Dubé. Une étape décisive a été franchie quand a été compris que l'inactivation du gène VHL pouvait se rencontrer dans près de 70% des cancers du rein sporadiques entraînant l'activation de gènes induisant l'angiogénèse.

Ainsi de nouvelles drogues qui ciblent l'angiogénèse et la transduction du signal des récepteurs des facteurs de croissances vasculaires ont été mises au point.

Le cancer du rein métastatique résulte d'évènements impliquant une série complexe de mutations dans les cellules tubulaires du néphron. Au départ, la cellule cancéreuse va se développer puis acquérir des caractéristiques conduisant à l'immortalisation, l'échappement à l'apoptose, la croissance dans un environnement pauvre en oxygène, la résistance aux mécanismes immunologiques naturels de défense, le recrutement de facteurs angiogéniques, une balance favorable aux molécules pro-angiogéniques, une invasion de la membrane basale puis une diffusion métastatique à distance [35, 36].

Un des événements initiaux fondamentaux du développement du cancer du rein est la perte de fonction du gène von Hippel Lindau (VHL).

Ø Gène VHL

Le gène VHL est un gène suppresseur de tumeur. Il a été identifié par LATIF en 1993 dans la maladie de VHL [37]. Il s'agit d'un gène localisé sur le bras court du chromosome 3 et codant pour une protéine de 213 acides aminés appelée protéine VHL (ou pVHL).

Dans la maladie de VHL, les deux gènes sont mutés entraînant la maladie. Dans le cancer sporadique du rein (donc non héréditaire par définition) il existe une délétion du gène VHL par perte d'hétérozygotie (LOH pour *loss of heterozygoty*) dans 84 à 98 % et une mutation de l'allèle restant est observée dans à peu près 50% des cas [38-39]. Enfin, il peut exister dans 10 % des cas une inactivation du gène VHL.

Au total, l'ensemble de ces données suggère que l'inactivation bi-allélique du gène VHL est présente dans la très grande majorité des tumeurs du rein essentiellement des carcinomes à cellules claires. Il est probable que cet événement soit l'événement sentinelle initiateur fondamental dans la genèse de la tumeur du rein [40, 41]. La protéine VHL (pVHL) joue un rôle essentiel en régulant la réponse cellulaire normale à l'hypoxie.

Elle est un des composants du complexe protéinique E3 composé de pVHL de l'élongine B, de l'élongine C et du *Ring box 1* [42]. Ce complexe est appelé complexe VHL (Figure 5).

Dans des conditions de normoxie et dans le cadre d'un fonctionnement normal du gène VHL, le complexe VHL se lie à des facteurs de transcription appelés HIF (*Hypoxia inducible factor*): HIF-1a, HIF-2a et HIF-3 [43] :

En situation de normoxie, HIF-1a est hydroxylé par un mécanisme enzymatique sur un de ces deux résidus proline. Le complexe VHL est alors dégradé dans le protéosome.

En situation d'hypoxie, HIF-a n'est pas hydroxylé. Il ne peut donc se lier au complexe VHL qui, par voie de conséquence n'est pas dégradé par la protéolyse. (Figure 5)

De la même manière, lorsqu'il existe une anomalie du gène VHL,

HIF- α s'accumule dans la cellule et se lie aux facteurs HIF- β . Le complexe HIF (composé de la réunion de HIF- α et HIF- β) se transloque alors à l'intérieur du noyau cellulaire et se lie au HRE (HIF responsive element) induisant une séquence de transcription de gènes induit par l'hypoxie:

- VEGF-A (*vascular endothelial growth factor*) \Rightarrow angiogénèse ;
- EGFR (*Epithelial Growth Factor Receptor*) type 1 \Rightarrow croissance cellulaire tumorale ;
- PDGFB (*platelet-derived growth factor*);
- GLUT1 (transporteur de glucose) ;
- TGF α ;
- CA9 ;
- érythropoïétine.

Parallèlement HIF- α diminue l'expression d'E-cadhérine favorisant ainsi les disjonctions cellulaires et la diffusion métastatique [41].

En résumé l'accumulation d'HIF- α , consécutivement à l'hypoxie et/ou à la perte du gène VHL, va conduire à une accumulation d'effecteurs provoquant :

- angiogénèse ;
- augmentation de la croissance cellulaire et survie en condition d'hypoxie;
- adaptation à un pH bas ;
- environnement pauvre en nutritif ;
- finalement, développement de métastases.

Les 2 principaux facteurs de croissance induits par HIF sont VEGF-A et PDGF, ce dernier se lie aux récepteurs présents sur la surface des péricytes.

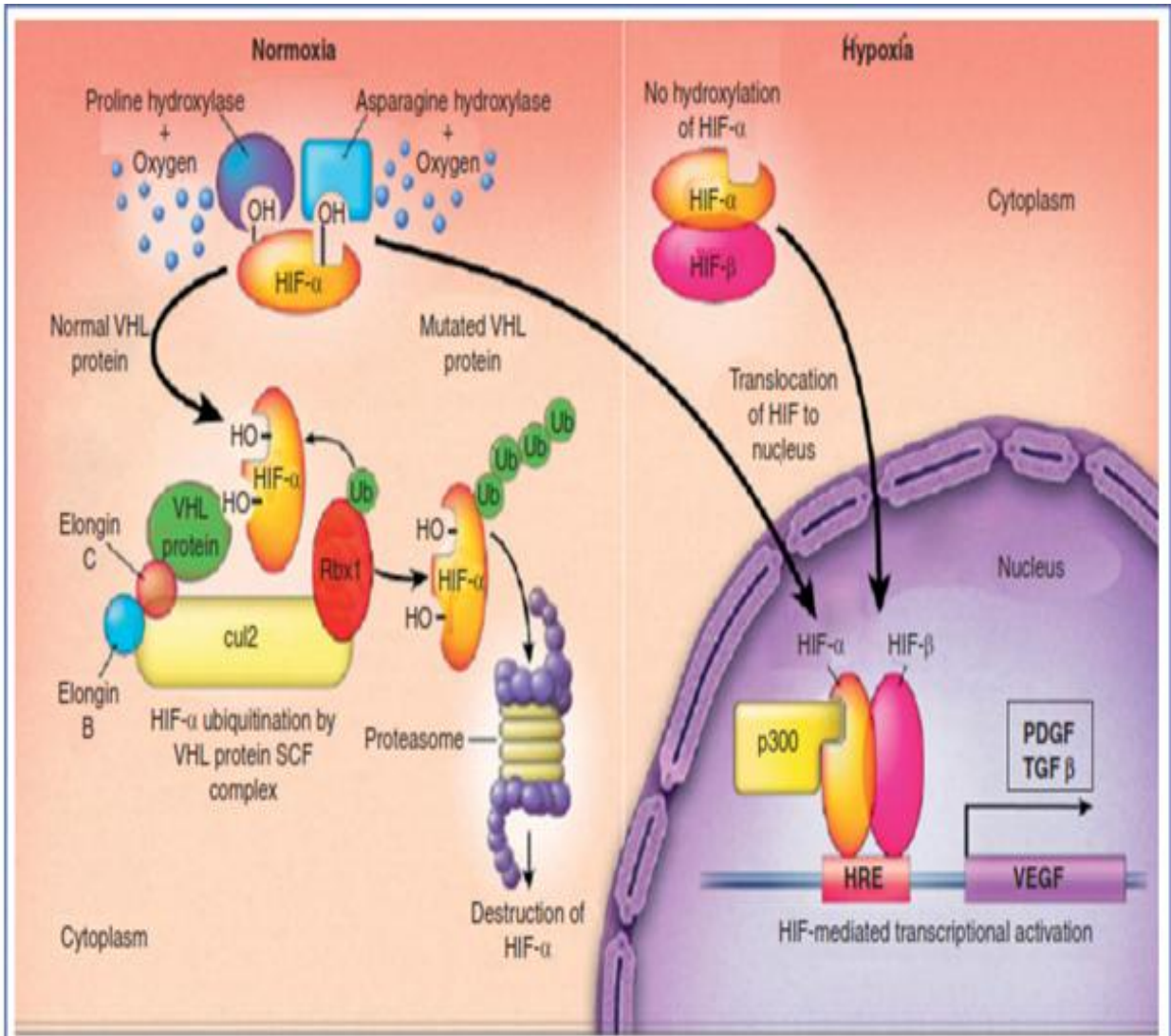


Figure 5 : mécanismes impliqués dans l'accumulation d'HIF.

Une anomalie de la protéine VHL ou l'hypoxie vont fixés HIF empêchant sa dégradation dans le protéasome. Il s'ensuit une accumulation dans le noyau induisant l'activation d'une centaine de gènes (HRE) dont VEGF et PDGF, HIF.

Ø VEGF (vascular endothelial growth factor)

Le VEGF et ses récepteurs jouent un rôle absolument déterminant sur l'angiogenèse normale et pathologique. Il existe en fait, à ce jour, 6 glycoprotéines appartenant à la famille VEGF : VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E, et PlGF (*placenta growth factor 1 et 2*) [44, 45].

Le VEGF-A (par abus de langage VEGF-A est appelé VEGF) a été le premier identifié comme facteur d'induction de la perméabilité vasculaire sécrété par les cellules tumorales [46]. Il en existe différentes isoformes que l'on nomme par leur nombre d'acides aminés (121, 165, 189 et 206 respectivement) : VEGF₁₂₁, VEGF₁₆₅, VEGF₁₈₉ et VEGF. Certaines isoformes sont sécrétées librement alors que la majeure partie est séquestrée dans la matrice extracellulaire (MEC) ; d'autres enfin sont présentes à la fois sous forme soluble et sous forme liée à la MEC [47].

Cet aspect est important car ces isoformes de VEGF séquestrées dans la MEC peuvent en être libéré par des protéinases pour leur activation. En particulier on retiendra que VEGF peut être libéré de la MEC par des metalloprotéinases pour initier son *switch* angiogénique [48]

Le VEGF-A est également essentiel à l'angiogenèse physiologique : cicatrisation, ovulation, menstruation, maintien de la tension artérielle et grossesse [49]. Il l'est aussi à l'égard de l'angiogenèse pathologique non tumorale : arthrite, psoriasis, dégénérescence maculaire et rétinopathie diabétique [44].

Chez la souris, une absence de gène VEGF est létale.

Le VEGF-B et PlGF ont probablement des rôles redondants [50]. Ils joueraient un rôle dans l'inflammation et les processus de cicatrisation.

Le VEGF-C et VEGF-D jouent un rôle essentiel dans la lymphangiogenèse. Leur rôle dans l'angiogenèse tumorale reste indéterminé et controversé [51, 52]. Enfin, VEGF-E est en fait une protéine virale codée par un parapoxvirus [53].

Ø Les récepteurs du VEGF (figure 6) :

Le VEGF se lie pour accomplir ses effets angiogéniques à différents récepteurs. À l'origine, deux récepteurs situés sur les cellules endothéliales ont été caractérisés comme récepteurs à activité tyrosine-kinase spécifiques : VEGFR-1 (appelés aussi FLT-1) et VEGFR-2 (appelés aussi KDR).

De manière plus récente, un troisième récepteur de tyrosine kinase a été identifié (VEGFR-3) (appelé aussi FLT-4) est essentiellement associé à la lymphangiogenèse. Les différentes isoformes du VEGF se fixent préférentiellement à tel ou tel récepteur. Il faut retenir que toutes les formes du VEGF-A se fixent aux deux récepteurs VEGFR1 et VEGFR2. (Figure 6)

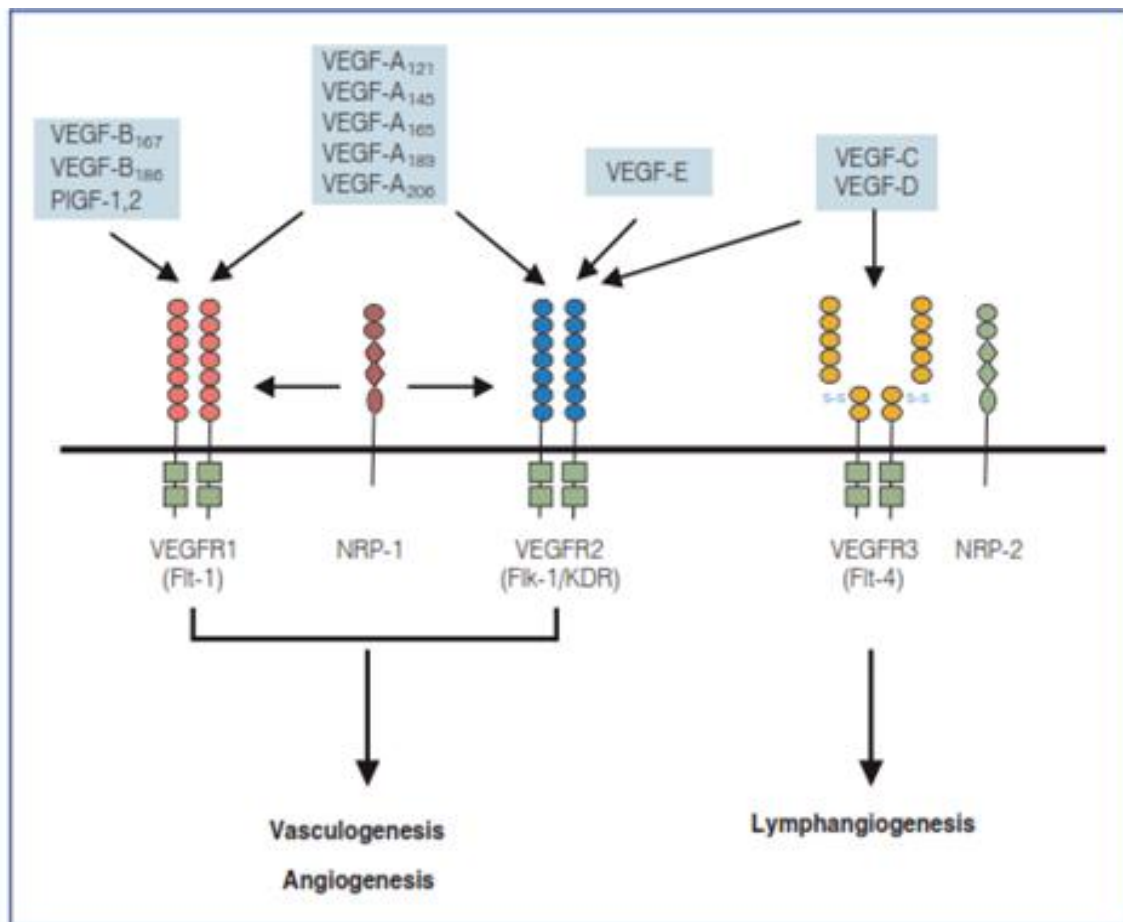


Figure 6 : récepteurs des VEGF(VEGFR) et liaison avec la famille VEGF.

VEGFA se lie avec VEGFR1 et VEGFR2, NRP=neuropilin

Il existe deux autres glycoprotéines de surface servant de récepteurs :

NRP-1 et NRP-2 (neuropilin 1 et 2). Elles agiraient comme des co-récepteurs au VEGF c'est-à-dire en favorisant l'affinité des VEGF pour leur récepteur VEGFR1 et VEGFR2 [54].

Ø Fonctions du VEGF

Après activation du HRE (*HIF-responsive element*), VEGF est sécrété dans le milieu extracellulaire. Il peut agir par voie paracrine (signalisation cellulaire par laquelle un facteur sécrété par une cellule affecte d'autres cellules dans son voisinage) ou autocrine :

- par son action paracrine, VEGF va se lier à ses récepteurs situés sur les cellules endothéliales ou stromales entraînant prolifération du stroma et angiogenèse ;
- par son action autocrine, VEGF va se lier à ses récepteurs situés sur les cellules tumorales entraînant prolifération tumorale, survie et progression métastatique.

Cette double action est essentielle à retenir pour mieux percevoir les mécanismes et leurs intrications. L'activation des VEGFR initie une cascade de transductions entraînant différentes voies effectrices notamment la voie RAF/ERK/MEK et la voie PI3K/AKT/mTOR.

Les différentes fonctions du VEGF sont innombrables mais on peut retenir les principales :

- augmentation de la perméabilité par disjonction des cellules endothéliales, fenestration endothéliale et fuite de liquide
- prolifération par activation des protéines kinases et expansion de la surface vasculaire;
- invasion par induction de metalloprotéinases (MMP) ;
- migration des cellules endothéliales par mobilisation et expansion d'un réseau de cellules endothéliales ;
- survie et inhibition de l'apoptose par induction de différentes protéines et inhibition de caspases;

- activation par hyperexpression d'intégrines et altération du cytosquelette cellulaire.

Ø Perméabilité

Le VEGF est l'un des plus puissants inducteurs de la perméabilité vasculaire [47].

Cette faculté à favoriser la perméabilité vasculaire reste une des propriétés les plus importantes du VEGF notamment dans l'angiogenèse tumorale. Elle serait en partie due à la fuite de protéines plasmatiques comme le fibrinogène. Cela conduirait au dépôt de fibrines dans l'espace extravasculaire favorisant le maintien d'un œdème périvasculaire et transformant ainsi le stroma normalement anti-angiogénique des tissus normaux en un environnement pro-angiogénique. Le mécanisme précis par lequel le VEGF augmente la perméabilité vasculaire n'est pas entièrement connu actuellement. Différentes hypothèses ont été émises comme la fenestration endothéliale, la disjonction des cellules endothéliales, ou l'hyperperméabilité médiée par une voie calcium dépendante.

Ø L'activation des cellules endothéliales

Le VEGF va exercer différents effets modifiant la morphologie des cellules endothéliales mais entraînant également une altération de leur cytosquelette et une stimulation de leur migration et de leur croissance. Le VEGF va également activer l'expression de gènes cellulaires endothéliaux comme des facteurs de pro-coagulation, l'activation de protéines fibrinolytiques comme l'urokinase, le plasminogène... [55].

Le VEGF va enfin induire une vasodilatation via la libération d'oxyde nitrique (NO) cellulaire endothéliale et de prostaglandines entraînant tachycardie et hypotension. Cet effet pourrait jouer un rôle dans l'hypertension occasionnée par les molécules anti-VEGF [44].

Ø Survie

Le VEGF a une activité d'inhibition de l'apoptose. Cette action inhibitrice de l'apoptose serait en rapport avec l'activation de la voie PI3K/AKT et de simulation de protéines anti-apoptotique comme BCL2 ou de freinage d'inhibiteurs de l'apoptose [56].

Ø Prolifération

Le VEGF est un mitogène des cellules endothéliales et entraîne une prolifération des cellules endothéliales par activation des kinases intracellulaires [57].

Ø Invasion et migration

Pour que l'invasion et la migration des cellules endothéliales se fassent, il est indispensable qu'il y ait une dégradation de la membrane basale.

Le VEGF induit la sécrétion d'un certain nombre d'enzymes protéolytiques et de protéines impliqués dans ce processus de dégradation notamment de la matrice extracellulaire via des métalloprotéinases.

Cette activation va permettre de faciliter la migration notamment des cellules endothéliales et le bourgeonnement vasculaire [58]. Un certain nombre de mécanismes impliqués dans la prolifération, la migration et l'invasion, seraient régulés par l'oxyde nitrique (NO) [57].

Ø Rôle du VEGF dans le recrutement des cellules endothéliales progénitrices (EPCs)

Il existe dans la moelle, à l'état physiologique, des cellules dont la régulation est en partie médiée par VEGF : cellules endothéliales, cellules souches hématopoïétiques (HSCs), ostéoblastes, ostéoclastes.

Les EPCs dérivent des HSCs. Sous certaines conditions, les EPCs peuvent proliférer et migrer de la moëlle dans la circulation : elles deviennent alors des EPCs circulants. Il existe néanmoins une controverse pour savoir si les mécanismes par lesquels les cellules dérivées de la moelle contribuent à l'angiogenèse et sur l'origine des cellules endothéliales.

Très récemment dans un article publié dans PNAS de mai 2008(Proceedings of the National Academy of Sciences), il semble que, à l'opposé de ce qui était jusque là prétendu, les EPCs ne contribueraient pas à l'endothélium vasculaire et qu'ils ne seraient pas nécessaires à la croissance tumorale.

Il n'en reste pas moins vrai, néanmoins, qu'un grand nombre de cellules périvasculaires dérivées de la moelle, seraient recrutées sur les sites d'angiogenèse notamment à la phase initiale et que ces cellules hématopoïétiques pro-angiogéniques pourraient libérer des facteurs d'angiogenèse créant les conditions favorables à l'angiogenèse et à la croissance tumorale [59].

Le VEGF aurait également un rôle dans la préparation des organes cibles à recevoir les métastases [60].

Ø Application au cancer du rein métastatique

Cette activation du VEGF et du processus angiogénique est particulièrement appliquée dans le cancer du rein métastatique car l'expression du VEGF y est majeure du fait de la très haute fréquence d'inactivation du gène VHL. Il n'est pas surprenant que les stratégies thérapeutiques anti-angiogéniques se soient focalisées sur l'inhibition du VEGF. Actuellement, il existe 3 types de molécules :

- les inhibiteurs de tyrosine kinase (TKI) (sunitinib et sorafenib) qui bloquent les récepteurs du VEGF qui sont à activité tyrosine kinase;
- les anticorps monoclonaux anti-VEGF (bevacizumab) ;

- les inhibiteurs de mTOR qui ne sont pas des anti-VEGF au sens propre. Ils ont néanmoins une action antiangiogénique [61].

La biologie des cancers du rein a permis d'identifier les protéines et les voies responsables de l'angiogenèse qui est une des principales clés de la croissance tumorale et de la dissémination métastatique.

De nombreuses molécules inhibant VEGF ou ses récepteurs sont maintenant largement prescrites mais encore insuffisamment actives.

VI-OBSERVATIONS :

Observation N°1 :

Il s'agit Mme F. k âgée de 52 ans, sans antécédents pathologiques notables, notamment pas de diabète ni HTA ni de cas similaires dans la famille, elle a été adressée dans notre formation pour une douleur lombaire droite en rapport avec une masse rénale droit associée à une hématurie macroscopique depuis 6 mois.

L'examen clinique trouve une masse rénale droite avec un contact lombaire. Sur le plan biologique on note : une légère anémie avec Hb à 10,7g/dl, une fonction rénale correcte, calcémie : normale, bilan hépatique : normal, et un examen cytobactériologique des urines négatif.

Une tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne (TDM), a été réalisée, et qui a montré l'existence d'un processus tumoral rénal droit mesurant 100*90*83 mm, envahissant la capsule rénale et des adénopathies du hile rénal droit et para-aortico-cave (figure N° : 7), sans métastases à distance, notamment pas de localisation secondaire hépatique ou thoracique.

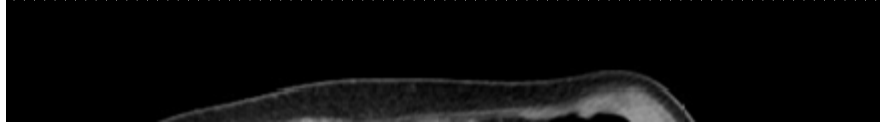


Figure N° 7: coupe scanographique mettant en évidence un processus tumoral du rein droit avec des adénopathies inter-aortico-cave (flèche rouge)

Après une réunion de concertation pluridisciplinaire, la décision du staff médical était de mettre la patiente sous sunitinib en traitement néoadjuvant, à raison de 3 cycles à la dose de 50 mg/ jour pendant 4 semaines avec une fenêtre thérapeutique de 2 semaines.

La TDM de contrôle réalisée à la fin du traitement a montrée une diminution de la taille avec une importante nécrose tumorale et une diminution des ADP surtout au niveau du hile rénal droit (figure N° :8)

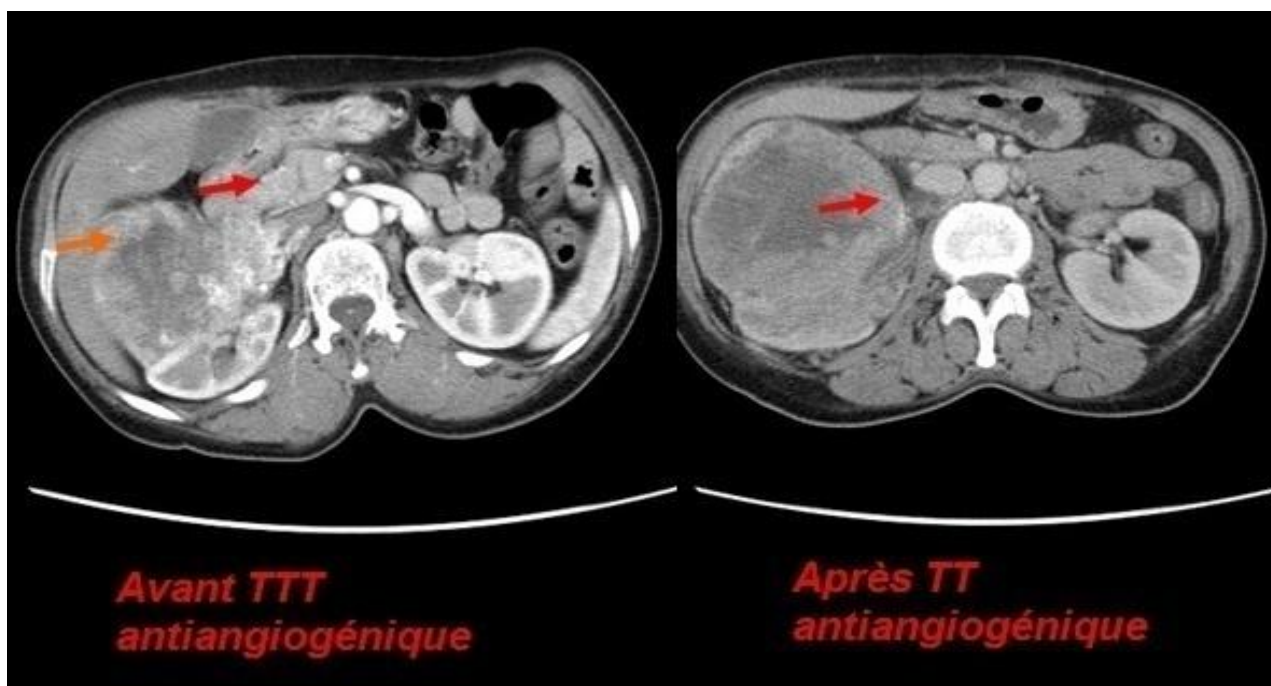


Figure N° 8 : coupes scanographiques montrant un processus tumoral du rein droit avec des adénopathies inter-aortico-cave initialement inextirpable chirurgicalement, traité par anti angiogénique en indication néo-adjuvante.

Une néphrectomie totale élargie avait été réalisée 4 semaines après l'arrêt du sunitinib.

Les suites postopératoires étaient simples.

Le sunitinib en adjuvant avait été réintroduit 4 semaines après l'intervention et poursuivait à la dose journalière de 50 mg/jour.

Quelques effets secondaires ont été rapportés par la patiente à type de : diarrhées, anorexie, asthénie et nausées.

Aucune récurrence locale ou à distance n'a été observée avec un recul de 30 mois.

Observation N°2 :

Il s'agit de Mr A.S, âgé de 63 ans sans antécédents pathologiques notables, notamment pas d'HTA ni diabète, pas de cas similaires dans la famille, et qui a consulté pour une hématurie macroscopique avec des douleurs lombaires gauche, et chez qui l'examen clinique ne trouve pas de masse palpable, ni de contact lombaire ni autres signes associés. Sur le plan biologique : Hb à 13g/dl, fonction rénale normale, calcémie : normale, bilan hépatique : normal, examen cytobactériologique des urines négatif.

Une tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne était réalisée qui a montré l'existence d'un processus tumoral du rein gauche avec une extension tumorale locorégionale sous forme d'adénopathies métastatiques lombo-aortiques multiples (figure N° :9).

Il n'y avait aucune localisation secondaire viscérale ou osseuse décelé.

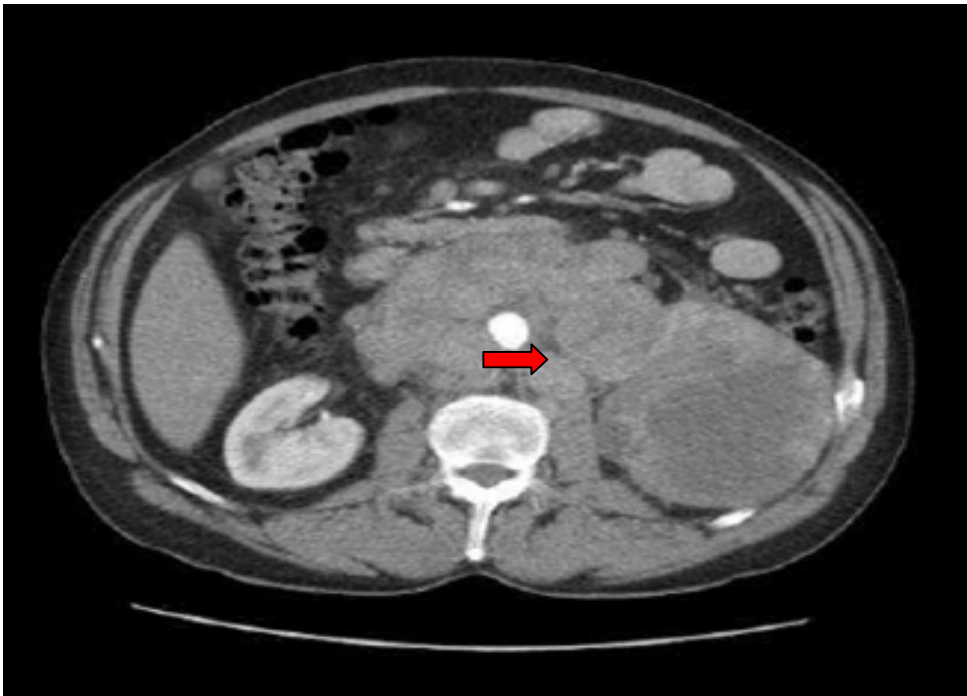


Figure N°9 : coupe scanographique montrant un processus tumoral gauche avec de multiples d'adénopathies métastatiques lombo-aortiques.

Malgré le caractère localisé de la tumeur, une néphrectomie totale gauche n'avait pas été réalisée du fait du volume tumoral et de l'importance extension lymphatique en particulier au niveau du pédicule rénale.

Une biopsie de la tumeur réalisée avant le début du traitement avait mis en évidence un carcinome rénal à cellules claires ; le patient avait reçu du Sunitinib en traitement néoadjuvant à la dose journalière de 50 mg /jour pendant 4 semaines avec fenêtre thérapeutique de deux semaines.

Sur la tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne de contrôle réalisée au cours du traitement, il existait une nécrose tumorale associée à une diminution de la masse tumorale et une diminution significative des ADP lombo-aortiques et au niveau du hile du rein gauche ce qui a permis de libérer l'artère rénale (Figure N° :10).

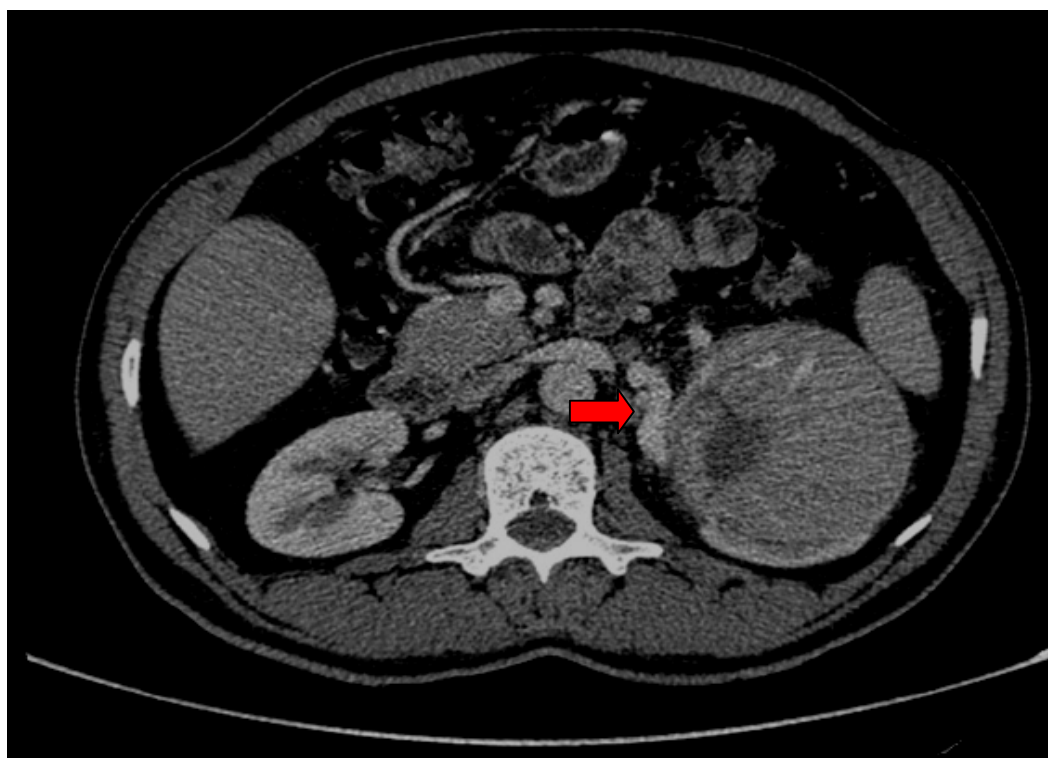


Figure N°10 : coupe scanographique réalisée après traitement antiangiogénique montrant l'existence d'une nécrose tumorale associée à une diminution significative des ADP lombo-aortiques et au niveau du hile rénal gauche.

Une néphrectomie totale élargie gauche avait été réalisée après une interruption du traitement antiangiogénique 4 semaines avant la chirurgie.

Les suites postopératoires étaient simples.

L'analyse anatomo-pathologique de la pièce opératoire, a montrée qu'il existait au niveau de la tumeur primitive et des ADP une importante nécrose au sein de laquelle persistaient des cellules tumorales actives.

Le Sunitinib en adjuvant avait été réintroduit 4 semaines après l'intervention et poursuivait à la dose journalière de 50 mg/jour.

Au cours du traitement, La patiente a présenté des effets secondaires digestifs minimes bien tolérés. Aucune récurrence locale ou à distance n'a été observé avec un recul de 24mois.

Observation N°3 :

Il s'agit de Mr A.M, âgé de 52 ans, fumeur, sans antécédents pathologiques notables notamment pas de diabète ni HTA, adressé pour prise en charge d'une masse rénale gauche de découverte fortuite lors d'une échographie réalisée par un gastro-entérologue.

Le malade ne présentait ni lombalgies, ni hématurie ni autres signes associés.

L'examen clinique ne trouve pas de masse palpable, pas de varicocèle, pas d'OMI ni autres signes associés.

Le patient est en bon état général et sur le plan biologique on note :
une Hb à 13g/dl, une fonction rénale : normale, une calcémie : 2mmol/l,
LDH : 280 UI/l, bilan hépatique : normal, examen cyto bactériologique des urines négatif.

Au cours de l'exploration étiologique, une tomodensitométrie (TDM) abdominale avait été réalisée, avait montrée une tumeur rénale gauche de 10cm sans ADP rétro- péritonéales décelables (figure N° :11)

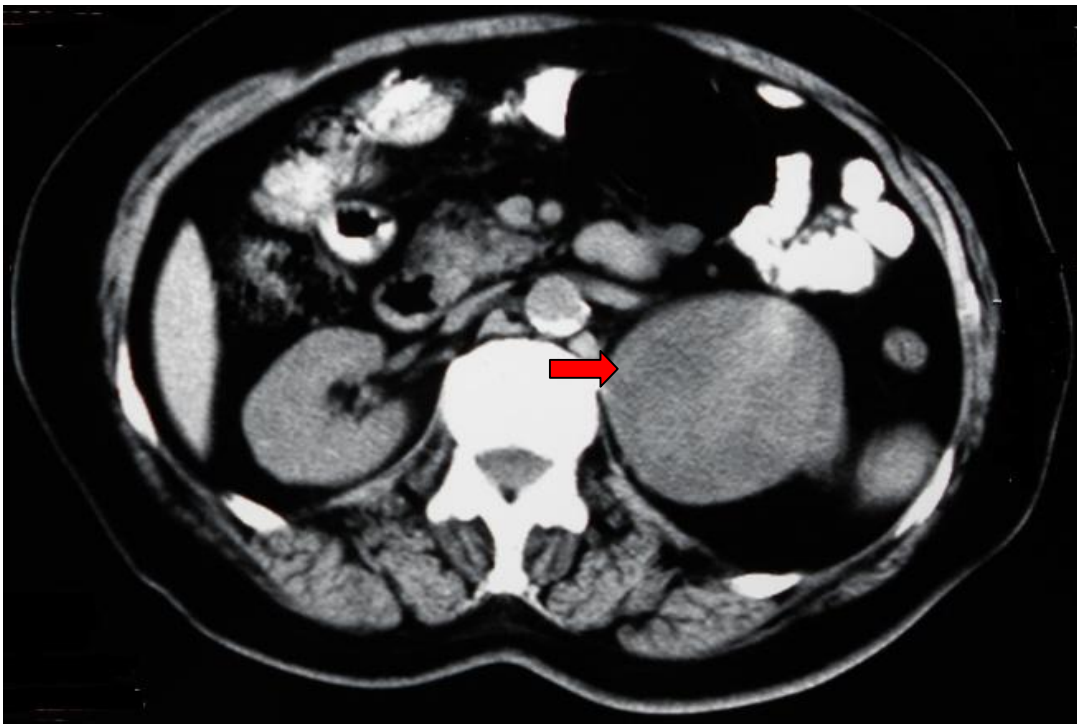


Figure N°11 : coupe scanographique mettant en évidence un processus tumoral du rein gauche

Le bilan d'extension a mis en évidence des ADP médiastinales et deux localisations pulmonaires de petites tailles. (Figure 12)

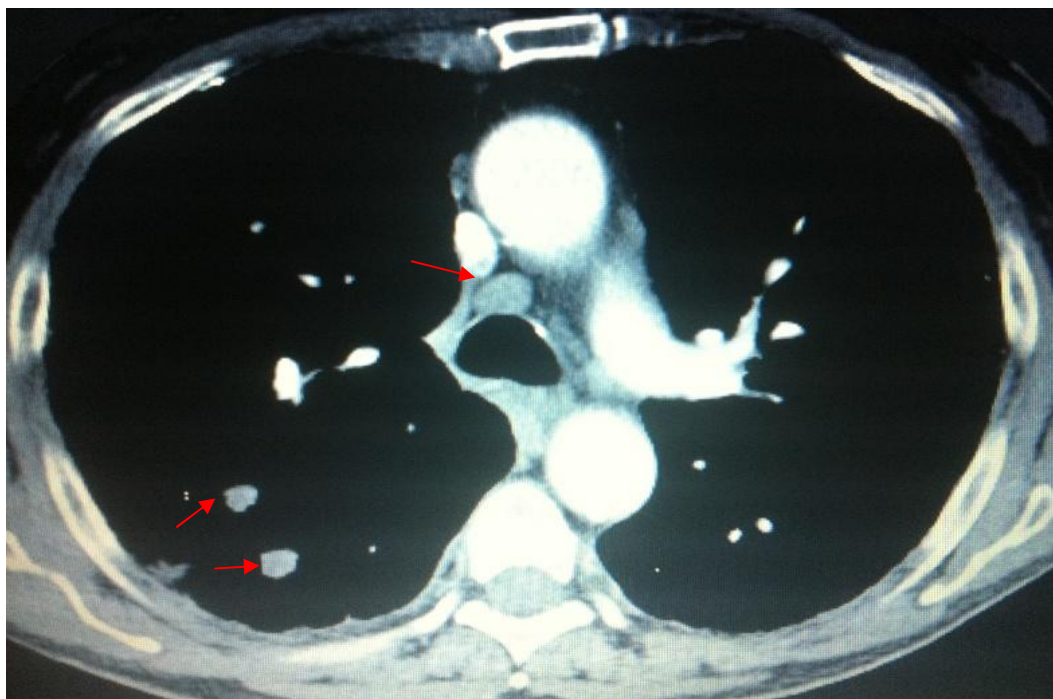


Figure N°12 : coupe scanographique montrant des métastases pulmonaires et des adénopathies médiastinales.

Dans un premier temps thérapeutique, une néphrectomie élargie est faite afin de réduire le volume tumoral.

L'étude anatomo-pathologique a révélé la présence d'un carcinome rénal à cellules claires pT₃ grade 3 de Führman.

L'évolution est marquée par l'apparition d'une masse d'allure tumorale dans la loge de néphrectomies évoquant une récurrence locale ce qui a conduit à l'initiation d'un traitement par sunitinib.

L'évaluation à 3mois puis à 6 mois a permis de mettre en évidence une modification favorable de la masse initiale avec l'apparition d'une nécrose de la métastase.

L'évolution est marquée par l'apparition des effets secondaires : asthénie, thrombocytopénie, et diarrhée, avec un recul de 15mois.

Ces effets secondaires avait nécessité une réduction de dose de 50 mg à 37,5 mg par jour.

Le patient est décédé 1mois plus tard par une détresse respiratoire due à une dissémination pulmonaire massive.

VII-DISCUSSION :

L'incidence du carcinome rénal ne cesse d'augmenter depuis 1970, aussi bien chez l'homme que chez la femme.

Aujourd'hui, le carcinome rénal compte pour environ 2,4% de l'ensemble des cas de cancer. Au moment du diagnostic, 30% des patients atteints d'un carcinome rénal ont déjà des métastases à distance. De plus, les patients présentant un carcinome rénal localisé ont 10-70% de risque de récurrence, suivant le stade initial. Au stade métastatique, le carcinome rénal a un mauvais pronostic [62,63].

Le carcinome rénal à cellules claires est la tumeur rénale la plus fréquente avec 73%, suivie du carcinome rénal papillaire (chromophile) et chromophobe.

L'inactivation du gène de von Hippel Lindau (VHL) est mise en évidence dans la majorité des cas de carcinome rénal à cellules claires (65-80%). L'évidence clinique et génétique montre que le VHL est un gène «tumor suppressor» clé, inactivé dès les stades précoces de la carcinogenèse des carcinomes rénaux à cellules claires.

Cette inactivation entraîne une surproduction de facteurs angiogéniques (par ex. le «vascular endothelial growth factor», VEGF) et certains facteurs de croissance oncogènes (par ex. le «platelet derived growth factor-a» [PDGF] et le TGF-a).

La bonne compréhension de cette angiogénèse a permis le développement de nouvelles drogues, les thérapies ciblées, qui ont révolutionné la prise en charge des tumeurs rénales métastatiques et localement avancées.

A. LES ANTIANGIOGENIQUES :

1. LES INHIBITEURS DE LA TYROSINE KINASE : TKI (FIGURE N°13)

a. Le SUNITINIB (SUTENT®)

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

C'est un médicament commercialisé au Maroc.

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

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

Nos 2 premières observations illustrent très bien ce propos, puisque le traitement antiangiogénique a rendu possible l'exérèse de la masse tumorale en diminuant sa taille, et en diminuant la taille des adénopathies, ce qui a permis l'abord facile du pédicule rénale ainsi que sa ligature.

On peut rapprocher nos deux premières observations (N°1 et N°2) avec celle de Karakiewicz et al [64]. Dans cet article, un traitement néo adjuvant par Sunitinib a permis de rendre accessible à la chirurgie la masse tumorale.

Dans la littérature récente, d'autres observations et analyses ont permis de confirmer nos observations en mettant en évidence l'intérêt des antiangiogéniques pour la réduction de la masse tumorale [62,63].

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

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

Le taux de réponse objectif est significativement supérieur dans le bras Sunitinib que dans le bras IFN alpha (31 contre 6%, $p < 0,001$). La survie sans progression est également plus longue sous Sunitinib que sous IFN alpha (11 contre 5 mois, $p < 0,001$). La différence en terme de survie globale est à la limite de la significativité (26,4 contre 21,8 mois, $p = 0,051$) [65-66].

b. SORAFENIB : (NEXAVAR ®)

Le Sorafenib est une inhibitrice orale multikinase.

Il inhibe le VEGFR 1, 2 et 3, le PDGFR β , Flt-3, c-Kit, RET et a une activité anti raf kinase [67-68]. C'est un médicament commercialisé au Maroc.

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

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

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

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

c. Pazopanib (VOTRIENT®) :

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

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

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

La survie sans progression est plus longue dans le bras Pazopanib que dans le bras placebo (9,2 contre 4,2 mois, $p < 0,001$) [69]

d. AXITINIB :

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

L'Axitinib a été comparé au Sorafenib dans une étude de phase III internationale chez les patients atteints d'un cancer du rein métastatique échappant après une première ligne de traitement par Sunitinib ou bevacizumab plus IFN alpha ou Temsirolimus ou cytokines [70].

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

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

Par contre après l'utilisation du Sunitinib la survie sans progression médiane est de 4,8 mois dans le bras Axitinib Versus 3,4 mois dans le bras Sorafenib (hazard Ratio 0,741; $p < 0,0107$).

2. LES ANTICORPS MONOCLONAUX HUMANISES : BEVACIZUMAB : (AVASTIN®) (FIGURE N° 14)

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

Il s'administre par voie intraveineuse tous les 15 jours à la dose de 10 mg/kg, en association à l'IFN alpha en sous-cutanée (9 millions d'unités 3 fois/semaine).

Dans 2 études de phase III, le bevacizumab associé à l'IFN alpha a été comparé à l'IFN alpha seul chez des patients ayant des cancers du rein à cellules claires métastatiques, qui n'avaient jamais été traités [71-72]. L'objectif principal dans les 2 essais était la survie globale. Les taux de réponse objective sont de 31% et de 25,5% dans les bras bevacizumab +IFN alpha contre 13% et 13,1 % dans les bras IFN alpha seul.

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

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

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

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

3. LES ANTI m-TOR : (FIGURE N°14)

a. TEMSIROLIMUS (TORISEL®) :

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

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

Dans un essai de phase III, chez des malades atteints d'un cancer du rein métastatique de mauvais pronostic selon la classification du MSKCC(Motzer), le Temsirolimus a été comparé à l'IFN alpha seul et à la combinaison Temsirolimus-IFN alpha [73]. L'objectif principal était la survie globale.

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

La survie globale médiane est de 7,3 mois dans le bras IFN alpha, de 10,9 mois dans le bras Temsirolimus et de 8,1 mois dans le bras IFN alpha plus Temsirolimus (Hazard Ratio 0,73; $p = 0.008$).

b. L'Everolimus (AFINITOR®) :

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

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

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

La seconde analyse intermédiaire ayant montré une différence significative en terme de survie sans progression de 1,8 mois dans le bras placebo versus 4 mois dans le bras Everolimus (hazard ratio 0,30 ; $p=0.0001$).

Les premiers résultats de la survie médiane globale ne montraient pas de différence significative entre les deux groupes de patients (hazard ratio 0,83, $p=0,23$) [74].

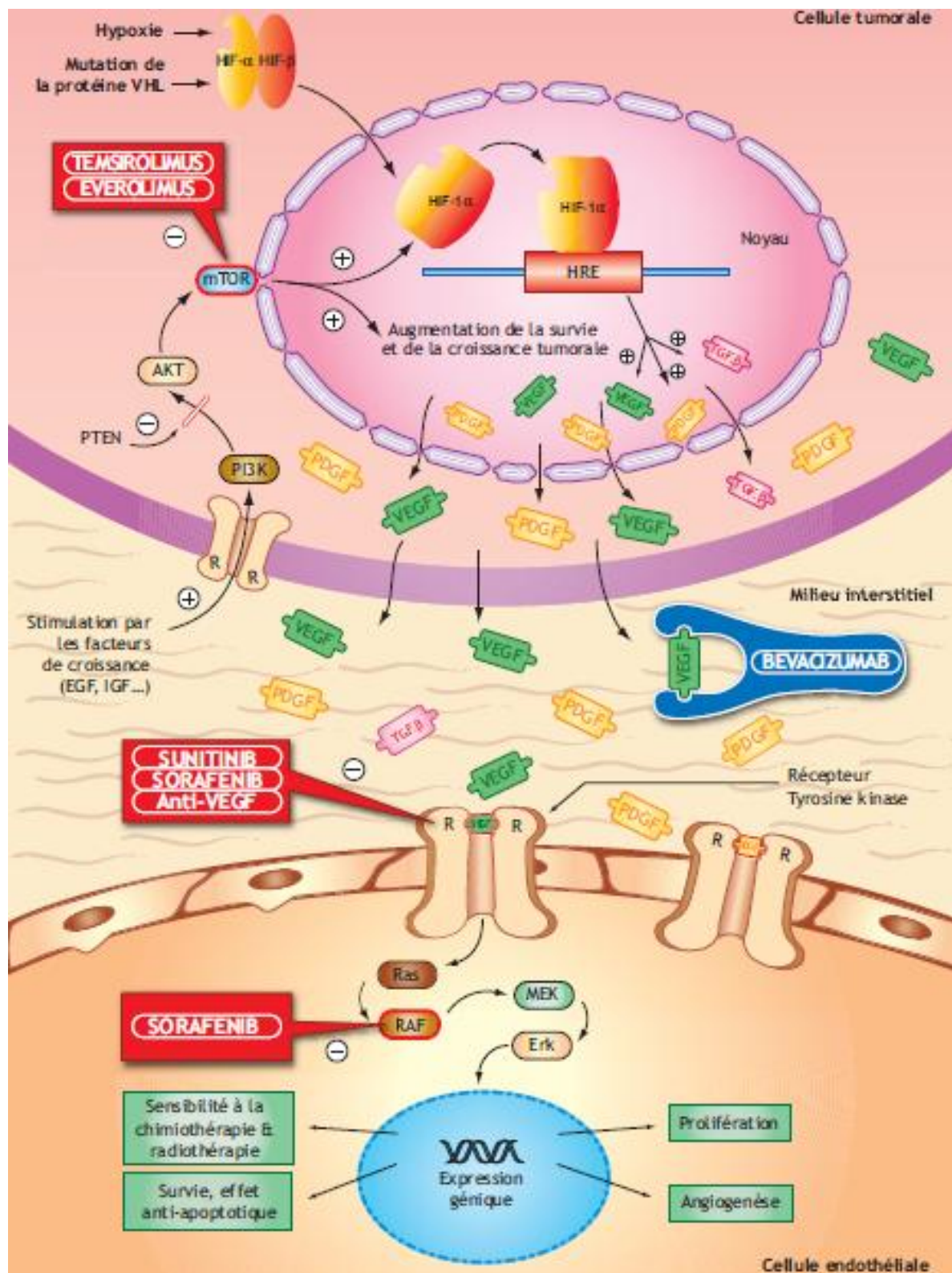


Figure N°13 : action des différentes molécules antiangiogéniques

B. LES COMPLICATIONS DES ANTIANGIOGENIQUES :

1. La toxicité cardio-vasculaire et l'HTA :

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

Sur le plan cardiaque le Sunitinib doit être arrêté si la fraction d'éjection ventriculaire gauche est inférieure à 40% ou si elle diminue de plus de 20% par rapport à la valeur de base, s'il existe des signes d'insuffisance cardiaque gauche ou s'il apparaît une micro-angiopathie thrombotique [75].

2. La toxicité neurologique :

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

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

3. La toxicité rénale :

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

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

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

4. Retentissement sur l'état général :

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

5. La toxicité gastro-intestinale :

Les diarrhées (d'une fréquence de l'ordre de 38% avec le Sunitinib et le Sorafenib) [76] sont invalidantes car répétées et impérieuses (4 à 8 selles par jour). Il faut se méfier du risque de déshydratation qui survient surtout après la troisième semaine et à n'importe quel moment du traitement.

Les diarrhées diminuent avec la diminution du traitement, mais ne réapparaissent pas toujours à sa reprise. C'est le cas de nos patients traités par le Sunitinib qui ont tous présenté une diarrhée d'intensité variable.

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

6. Le syndrome main-pieds : (FIGURE N°14)

Il est extrêmement fréquent, avec 3 grades :

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

- Grade 2 : érythème douloureux et œdème, avec inconfort limitant les activités normales. La prise en charge repose sur des mesures de prévention et de conseils dermatologiques.
- Grade 3 : desquamation humide, ulcération, phlyctène, douleurs importantes, avec un inconfort sévère qui empêche toutes activités normales.

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



Figure N° 14 : photographie des lésions dermatologiques observées dans le syndrome main pied. [77]

7. La toxicité muqueuse :

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

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

8. Toxicité hématologique :

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

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

9. La toxicité endocrinienne :

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

Ces anomalies biologiques peuvent apparaître très précocement. L'incidence de l'hypothyroïdie semble augmenter de façon proportionnelle à la durée du traitement par sunitinib [78-79].

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

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

C. PEC THERAPEUTIQUE DU CANCER DU REIN AU STADE LOCALEMENT

AVANCE :

Le cancer du rein localement avancé regroupe l'ensemble des cancers qui ne sont ni localisés intra capsulaires (Pt1, pt2), ni métastatiques (m+).

C'est le cas de nos deux premières observations (N°1 et N°2).

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

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

- Les stades pT3N0 pour lesquels on réalise une NTE par voie ouverte. la chirurgie conservatrice doit être limitée pour les indications absolues (IRC, rein unique, tumeur bilatérale)
- Les stades pT4 dont les cas sont rares et le suivi court, mais pour lesquels la thérapie ciblée est un atout ;
- Pour les tumeurs N+, il est parfois utile, en cas de volumineuse tumeur hypervascularisée ou en cas de thrombose dans la veine cave inférieure, afin de réduire le risque hémorragique veineux lié à la vascularisation collatérale, de pratiquer une embolisation sélective préopératoire de l'artère rénale.

En cas d'extension tumorale à la veine cave inférieure, il convient de retirer le thrombus en totalité quel que soit sa limite supérieure ou son degré d'envahissement pariétal [76].

En cas de thrombus cave remontant au delà du diaphragme (jusque dans l'oreillette droite) il convient alors de réaliser une voie thoracique associée afin de

contrôler l'extrémité sup du thrombus, voir d'utiliser les techniques de circulation extracorporelle.

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

L'absence d'amélioration en terme de survie globale apportée par le curage étendu plaide en faveur d'une lymphadenectomie réservée aux patients ayant une suspicion d'envahissement ganglionnaire en préopératoire [80].

1. Traitement adjuvant et néo-adjuvant

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

Traitement néo-adjuvant :

Le concept de traitement néo-adjuvant dans le cancer du rein s'adresse d'abord à certaines tumeurs localement avancées, avec pour objectif d'améliorer leur résécabilité, voire la survie des patients. Pour l'instant, seule l'amélioration de la résécabilité a été étudiée. [81]

Nombreuses sont donc les questions restant en suspens :

- Jusqu'à quel point cette réduction est-elle pertinente cliniquement ?
- Est-ce qu'il existe des situations urologiques spécifiques (rein unique, thrombus cave, large extension ganglionnaire) où un traitement néo-adjuvant par antiangiogéniques est particulièrement utile ?
- Quelles molécules sont les plus efficaces ?

- Quel est le calendrier d'administration optimal par rapport à la chirurgie?
- Quels sont les réels bénéfices et les complications rapportées de tels traitements ?

Un traitement néoadjuvant peut paraître particulièrement judicieux si :

- La tumeur est difficilement résécable, auquel cas un traitement néoadjuvant pourrait entraîner une fonte tumorale et la possibilité d'un traitement chirurgical ultérieur sans morbidité accrue.
- Le patient présente une volumineuse tumeur du rein sur rein unique ; une chirurgie conservatrice pourrait être proposée en cas de réponse objective au traitement néoadjuvant.
- Dans le cas d'un cancer du rein bilatéral sur maladie héréditaire, une stratégie néoadjuvante pourrait entraîner une réponse complète sur certaines masses tumorales rénales et autoriser une surveillance rapprochée de ces lésions en alternative à la néphrectomie partielle.
- Enfin, dans le cas d'un cancer du rein à haut risque de récurrence, il aurait l'avantage de préciser la sensibilité à l'agent antiangiogénique et guider ainsi le choix d'un traitement adjuvant éventuel.

Le traitement néoadjuvant peut améliorer les conditions d'exérèse chirurgicale en rendant extirpable une tumeur qui ne l'était initialement pas, le cas de nos deux premières observations (N°1 et N°2), où le Sunitinib nous a permis, non seulement une diminution de la taille tumorale, mais aussi une diminution des adénopathies surtout au niveau du hile rénal, ou en transformant une indication de néphrectomie totale en chirurgie conservatrice, avantage particulièrement pertinent en cas de rein fonctionnellement unique.

On peut également supposer qu'en détruisant le réseau vasculaire tumoral, un traitement néoadjuvant va potentiellement diminuer les saignements peropératoires

et donc faciliter le geste d'exérèse. Les études sur les stratégies néoadjuvantes dans le cancer du rein se sont ainsi multipliées ces dernières années, que ce soit dans les formes localement avancées ou métastatiques. [81]

Les principales séries sont présentées dans le *tableau N° 4*.

Les résultats sont concordants et apparaissent jusqu'ici relativement décevants, en ce sens que même si 50 à 70% des tumeurs primitives ont un certain degré de réduction tumorale après traitement, la réduction tumorale moyenne n'est que de 10 à 20 %. [81]

Huang et al suggèrent que le sunitinib agit principalement sur les cellules endothéliales plutôt que par ciblage direct des cellules tumorales, ce qui peut expliquer le faible taux de réduction tumorale [82].

Il semblerait que l'effet cytoréducteur d'un traitement néoadjuvant sur la tumeur primaire soit maximal dans la période allant du deuxième au troisième mois de traitement, suggérant que trois cycles de sunitinib avant la néphrectomie seraient suffisants.

Guix et al, quant à eux, démontraient que quelques jours de traitement par ITK suffisaient à induire de façon maximale une inhibition de la prolifération cellulaire et de l'apoptose [83].

La littérature fait état de quelques cas rapportant l'utilisation d'un traitement anti-angiogénique en néoadjuvant permettant de réduire la taille d'une métastase ganglionnaire c'est le cas de notre première observation où on a remarqué une nette diminution de la taille des ADP métastatiques. Ce qui a permis une résection chirurgicale complète de ces lésions.

Tableau N° 4: principales séries de traitement anti-angiogénique.

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

Traitement adjuvant :

Le traitement adjuvant du cancer du rein a pour but théorique :

- la destruction de micro-métastases
- la prévention de survenue de récives
- Et l'obtention de la guérison des patients.

Il est admis que 30 à 40 % des patients opérés d'une tumeur rénale progresseront à distance de la chirurgie même s'il n'y avait pas de métastase décelable au moment du diagnostic [81].

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

Pour l'instant, aucun traitement n'a été validé en situation adjuvante dans le cancer du rein. La négativité des études peut suggérer certes l'inefficacité du traitement mais également la sélection insuffisamment appropriée des populations à risque, le nombre insuffisant de patients inclus ou d'évènements dans la période analysée, ou un objectif de gain de survie peu réaliste.

Toutefois, l'utilisation de certains antiangiogéniques peut s'avérer néfaste en induisant une altération du microenvironnement de l'hôte et en facilitant le développement de métastases très résistantes.

Deux études récentes chez la souris ont montré que la croissance tumorale primaire diminuait sous inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK), mais que parallèlement, la capacité de prolifération des tumeurs et des métastases était accrue [84,85].

C'est pour cette raison que, chez les patients non métastatiques, seuls ceux considérés comme à haut risque de récurrence ne devraient recevoir des thérapies ciblées en adjuvant dans le cadre d'un essai clinique.

Aucun traitement adjuvant n'a pour l'heure démontré de bénéfice pour les patients en terme de survie sans récurrence.

Aucun traitement adjuvant n'a pour l'heure démontré de bénéfice pour les patients en terme de survie sans récurrence.

Certaines équipes ont rapporté les résultats de l'utilisation des traitements antiangiogéniques en adjuvant [86]. Plusieurs essais de phase III, actuellement en cours d'inclusion, ont pour but d'étudier l'efficacité et la tolérance des ITK en traitement adjuvant chez les patients non métastatiques à haut risque et sans traitement préalable autre que la néphrectomie. L'ensemble de ces essais de phase III est rapporté dans le tableau N° :5.

Les résultats de ces essais ne seront connus que dans quelques années et pourraient révolutionner la prise en charge des formes localement avancées.

Tableau N°5 : essai de phase III du traitement adjuvant
(CRL : cancer rénal localisé)

| ESSAI | CONTEXTE CLINIQUE | PROTOCOLE | n | FIN D'INCLUSION |
|---------|---|---|------|-----------------|
| ASSURE | CRL (cellules claires ou non) à risque intermédiaire et élevé, R0 | Sorafénib vs Placebo 1an | 1923 | 2015 |
| AVEREST | CRL (cellules claires ou non) à risque intermédiaire et élevé, R0 | Everolimus vs placebo 1an | 1218 | 2021 |
| SCORE | CRL (cellules claires ou non) à risque intermédiaire et élevé (SSIGN), R0 | Sorafénib 3ans vs sorafénib 1an puis placebo 2ans vs placebo 3ans | 1656 | 2012 |
| S-TRAC | CRL (cellules claires ou non) à haut risque (UISS), R0 | Sunitinib vs placebo 1an | 600 | 2011 |
| PROTECT | CRL (cellules claires uniquement) à risque intermédiaire et élevé, R0 | Pazopanib vs placebo 1an | 1500 | 2017 |

2. La surveillance après traitement local :

Le suivi du traitement chirurgical du cancer du rein a pour but de détecter les événements carcinologiques, de suivre l'évolution de la fonction rénale et de la cicatrisation pariétale pour augmenter la quantité et/ou la qualité de vie.

Le suivi après chirurgie est réalisé sur la base du score UISS pour déterminer la fréquence et les examens à effectuer selon le groupe pronostique du patient [87].

La surveillance est basée sur l'examen clinique, les examens biologiques (créatininémie), le scanner thoraco-abdomino-pelvien et le scanner cérébral ou la scintigraphie osseuse en cas de signe d'appel (Figure N° 15).

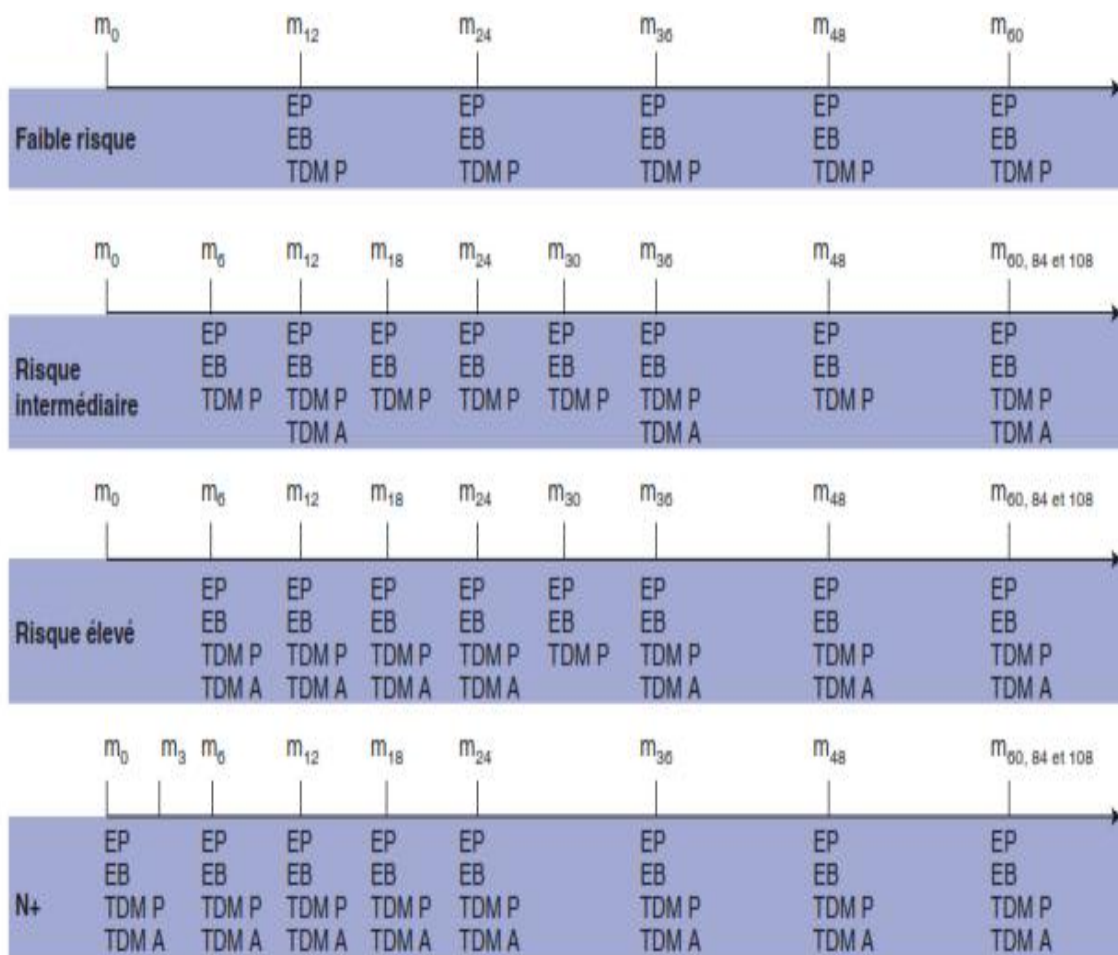


Figure N° 15 : protocole de surveillance basé sur les groupes de risque définis par UISS (University of California Los Angeles Integrated Staging System) (EP : examen physique ; EB : examen biologique ; TDM p : pulmonaire ; TDM a : abdominal)

D. PEC des tumeurs rénales au stade métastatiques :

– Avènement des thérapies ciblées :

Les thérapies ciblées ont révolutionnées la prise en charge des carcinomes rénaux métastatiques à cellules claires. Le Sunitinib a été utilisés chez notre troisième patiente (observation N°3), après la réalisation d'une néphrectomie à titre palliative.

Le résultat était marqué par la modification favorable de la masse initiale avec l'apparition d'une nécrose de la métastase.

– avant l'ère des thérapeutiques ciblées :

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

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

Seulement, la médiane de survie globale était semblable (17 mois pour la combinaison, 12 mois pour l'IL 2 seule et 13 mois pour l'IFN alpha) et la toxicité plus importante [88].

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

Dans le premier essai, les patients ayant été opérés, avaient une survie médiane plus longue en comparaison des malades n'ayant eu qu'une immunothérapie (11.1 mois contre 8.1 mois (p=0,05)).

La différence était indépendante du performans status, du site métastatique et de l'existence ou non d'une maladie mesurable [89-90].

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

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

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

En première ligne, le traitement à initier dépend du groupe pronostique du patient déterminé selon les critères de MOTZER [91] :

- Absence de néphrectomie élargie première ;
- Délai entre le diagnostic et l'évolution métastatique inférieur à 1an ;
- Indice de Karnofsky inférieur 80%(mauvais état général) ;
- LDH supérieure à 1,5 fois la normale ;
- Calcémie corrigée supérieure à 10 mg/dl ;
 - Bon pronostic =0 critère
 - Pronostic intermédiaire= 1 ou 2 critères
 - Mauvais pronostic=trois critères ou plus.

Ou par les critères de la classification française du groupe d'immunothérapie

[92] :

- Bon pronostic : performance status=0, un site métastatique ;
- Pronostic intermédiaire : autres patients ;
- Mauvais pronostic : performance status supérieur ou égal à 1, métastase(s) hépatique(s), deux sites métastatiques ou plus, délai d'apparition de métastases inférieur à 1an.

On deuxième ligne, le traitement recommandé dépend du traitement reçu en première ligne ;

Tableau N° 5 : résumés des recommandations de traitements antiangiogénique de première ligne et deuxième ligne thérapeutique dans le cancer du rein métastatique

| Type | Première ligne | Deuxième ligne |
|-----------------------------|--|---|
| Cellules claires | | |
| Groupe favorable | Sunitinib Bevacizumab +IFN Pazopanib IL-2 haute dose* | Everolimus (après TKI) Sorafenib (après cytokines) Sunitinib (après cytokines) Pazopanib (après cytokines) |
| Groupe intermédiaire | Sunitinib Bevacizumab +IFN Pazopanib IL-2 haute dose* | Everolimus (après TKI) Sorafenib (après cytokines) Sunitinib (après cytokines) Pazopanib (après cytokines) |
| Mauvais pronostic | Temsirolimus Sunitinib (option) | |
| Non cellules claires | Temsirolimus (Sunitinib) | |

* Cas sélectionnés

– La néphrectomie palliative :

La néphrectomie peut être justifiée dans certaines indications limitées, chez le patient métastatique :

§ En cas de symptômes sévères comme les syndromes hémorragiques majeurs, les douleurs mal contrôlées, les syndromes paranéoplasiques, la compression des viscères voisins, pour autant l'état général le permet ;

§ en cas de métastases uniques ou pauci polaires (pulmonaires) extirpables, là encore en fonction de l'état général ;

– La surveillance :

Le comité de cancérologie de l'association française d'urologie (CC-AFU)^[93] propose un protocole de suivi basé sur des groupes de risque selon le score University Of California Los Angeles Integrated Staging System(UISS) (intégrant les stades TNM , le grade de Fuhrman et le score Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status [ECOG PS] avec un examen clinique régulier ,des contrôles biologiques (bilan hépatique ; et une surveillance toute particulière portée sur la fonction rénale) (figure N°15).

VIII-CONCLUSION :

Les résultats disponibles avec les molécules antiangiogéniques ont révolutionné les stratégies thérapeutiques dans la prise en charge du cancer du rein. Ces nouvelles molécules, n'en sont qu'à une phase préliminaire de leur développement, et tout laisse à penser qu'elles montreront bientôt d'autres atouts susceptibles de modifier et d'élargir leur utilisation dans le traitement du cancer du rein. De nombreux essais thérapeutiques complémentaires sont déjà en cours. Concernant les molécules déjà référencées, à savoir le sunitinib, le sorafénib, le témsirolimus et le bevacizumab, les essais cliniques se focalisent actuellement sur l'amélioration de leur efficacité, les relations effets-dose, les données de survie globale, les critères de réponse (critères de réduction tumorale, rémission partielle ou complète) et la toxicité. Les associations des molécules sont également en cours d'exploration.

Les anti-angiogéniques ont également conduit à repenser la prise en charge initiale globale du cancer du rein. Ces traitements sont entrain d'être testés en situation adjuvante à la néphrectomie élargie, mais aussi en alternative à la néphrectomie, ou encore en situation néo-adjuvante. La place de la néphrectomie dans la séquence thérapeutique du cancer du rein localement avancé et/ou métastatique est aujourd'hui discutée. La bonne coordination entre urologue et oncologue s'avère fondamentale pour optimiser la prise en charge des patients au quotidien et pour mener de nouvelles études cliniques capables de répondre aux questions actuelles.

RESUME :

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

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

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

A partir d'une étude préliminaire de trois cas pris en charge dans le service d'urologie CHU HASSAN II de FES, et de l'analyse de la littérature, nous essayerons de :

- Démontrer l'efficacité des thérapies ciblées en situation néoadjuvante à la chirurgie radicale dans les cancers du rein localement avancés et en adjuvant dans les cancers métastatiques.
- Démontrer un gain en survie spécifique et globale après la chirurgie radicale et les thérapies ciblées néoadjuvantes.
- Décrire les principales complications des thérapies ciblées.

Nous présentons dans cette thèse trois cas cliniques montrant l'efficacité des anti-angiogéniques en situation localement avancée ou métastatique, où une importante nécrose tumorale a modifié la prise en charge de la maladie, notamment la prise en charge chirurgicale.

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

SUMMARY:

Kidney cancer represents 2% to 3% of malignant tumors of the adult, it is the 3rd urological cancer after prostate and bladder. In 70% of cases, it is a clear cell tumor.

It is one of the cancers that have benefited during the last decades of progress made in the field of radiological scans, genetics and therapeutic support. The treatment of clear cell renal carcinoma has also evolves considerably with the development of laparoscopy, mini-invasive techniques (radiofrequency and cryotherapy) and the recent placing on the market of antiangiogenic treatment. That overall, survival and progression-free survival was elongated in patients with metastatic renal cell carcinoma.

From a preliminary review of three cases handled in the department of Urology CHU HASSAN II FES, and the analysis of the literature, we will try to:

- Demonstrate the effectiveness of therapies targeted in situation neoadjuvant to radical surgery in locally advanced kidney and adjuvant cancer metastatic cancers.
- Demonstrate a specific and overall survival after radical surgery gain and neoadjuvantes targeted therapies.
- Describe the major complications of therapies targeted.

We describe in this thesis, three clinical cases showing the efficacy of antiangiogenic agent in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma. In these cases the surgical management has been altered in front of an important tumor necrosis provided by this treatment.

The role of antiangiogenic agents as adjuvant or neo adjuvant therapy has not yet been defined precisely. However, these new molecules open new perspectives in the therapeutic field of metastatic renal cell carcinoma notably in case of bulky tumors which appeared difficult to remove surgically at first look or in case of early recurrence after radical nephrectomy.

ملخص

يمثل سرطان الكلي نسبة ٢ إلى ٣٪ من الأورام الخبيثة عند الإنسان. وهو ثالث أورام المسالك البولية بعد سرطان البروستاتة و المثانة . ٧٠٪ من الحالات هي عبارة عن أورام ذات خلايا واضحة.

خلال السنوات العشر الأخيرة، استفاد سرطان الكلي، على غرار أورام أخرى، من التطور في مجال التصوير الإشعاعي، و المجال الجيني، و كذلك التقنيات العلاجية. إذ عرف علاج سرطان الكلي ذو الخلايا الواضحة تطورا كبيرا وذلك عبر تطوير تقنيات الجراحة بالمنظار، و الجراحة الجزئية و كذا تقنيات بأقل تدخل جراحي (خصوصا الترددات الإشعاعية، و العلاج بالتبريد)، و حديثا الأدوية التي تستهدف كبح عملية تجديد الأوعية الدموية، التي بفضلها لوحظ ارتفاع في نسبة البقاء على قيد الحياة الإجمالي و كذا دون تقدم في المرض و خصوصا عند المرضى الذين يعانون من سرطان الكلي المنتشر.

من خلال دراسة أولية لثلاث حالات سريرية بمصلحة جراحة الكلي و المسالك البولية بالمركز الاستشفائي الحسن الثاني بفاس، و كذا المعطيات المتوفرة، نحاول من:

– إثبات فعالية العلاجات المستهدفة قبل الجراحة الجذرية للأورام المتقدمة محليا، و كذلك الأورام المنتشرة.

– إثبات الربح في الرفع من المعدل الخاص للبقاء على قيد الحياة و كذا الإجمالي بعد الاستئصال الجذري و العلاجات المستهدفة.

– وصف أهم مضاعفات العلاجات المستهدفة.

تقدم هاته الأطروحة ثلاث حالات سريرية توضح فعالية الأدوية التي تستهدف كبح عملية تجديد الأوعية الدموية في حالات متقدمة محليا أو منتشرة، حيث مكنت هاته العلاجات من إحداث نخر كبير للورم نتج عنه تغيير في إستراتيجية علاج المرض بما في ذلك الجراحة.

لا تزال مكانة العلاجات المستهدفة في إطار العلاجات المساعدة غير محددة بصفة دقيقة،
غير أنها فتحت الباب أمام علاجات أخرى حقيقية من اجل استئصال أورام، في البداية غير قابلة
للاستئصال، أو في حالة رجوع الورم في وقت مبكر بعد الجراحة.

REFERENCES :

- [1] : Département de médecine. Unité d'anatomie université de Fribourg. M.Adé-Damilano: 2005-2006.
- [2]: SAMPAIO FJ.Renal anatomy.*UrolClin N Am* 2000;27:585-607.
- [3] : HENRY N., SEBE P.Anatomie des reins et de la voie excrétrice supérieure.EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Néphrologie, 18-001-C-10, 2008.
- [4]: ASSOUAD J, RIQUET M, FOUCAULT C, HIDDEN G, DELMAS V. Renal lymphatic drainage and thoracic duct connections: implications for cancer spread.*Lymphology*2006;39:26-32.
- [5]: TOUCHARD G. Histologie fonctionnelle du rein. Encyclopédie médico-chirurgicale1996 ; [18-016-A-10.
- [6] : Peycelon M, Renard – Penna R ,Rouprêt M.tumeur du rein EMC(Elsevier Masson SAS,paris),traité de medecine AKOS,5-0620,2011.
- [7] :Jemal A ,ward E,Haouy,Xuj,murray T ,Thun MJ ,cancer statistics 2008 CA cancer J clin 2008;58:71-96.
- [8]:Belot A,Grosclaude P ,Bossard,Njougla E,Delafosse P ,et al. cancer incidence and mortality in france over the the periode 1980 – 2005 rev,epidemiol santé publique 2008,56:159-75.
- [9]:Pavlovich CP,Schmidt LS;searching for the hereditary causes of renal cell carcinoma;nat.rev cancer 2004;4:381-93.
- [10]:Villeneuve PJ,schaubel DE.fenton SS,shepherd FA,Jiang Y Maoy.cancer incidence among canadian kidney transplant 2007 ;7 :941-8.
- [11]:Weikert S,Boeing H, Pischon T,weikert C,Olsen A,Tjonneland A,et al .blood pressure and risk of renal cell carcinoma in the European prospective investigation into cancer and nutrition.Am J epidemiol 2008;167:438-46.

- [12]:Inoue M,Iwasaki M ,outani T ,sasazuki S,noda M, Tsugane S .diabetes mellitus and Risk of cancer:results from a large scale population based cohort study in japan.archintern Med 2006 ;166:1871-7.
- [13]: Chow WH,devesa SS.contemporary epidemiology of renal cell carcinoma .cancer J 2008;14:288-301.
- [14]:Kabat GC,Silvera SA,Miller AB ,Rohan TE ; a cohort study of reproductive and hormonal factors and renal cell carcinoma risk in women.Br J cancer 2007 ;96 :845-9.
- [15]:Weikert S ,Boeing H ,Pischon T,Olsen A,Tjonneland A ,overvad K ,et al .fruits and vegetables and renal cell carcinoma :finding from the European prospective investigation into cancer and nutrition.int J cancer 2006;118:3133-9.
- [16]:Lee JE ,Hunter DJ,spiegelman D,Adami HO,Bernsteinl ,Van den braudt PA et al.Intakes of renal celle cancer in a pooled analysis of 13 prospective studies.int J cancer 2007;121:2246-53.
- [17]:Lee JE,hunter DJ .spieglman D ,Adami Ho, Albanes D,Bernstein L ,et al.alcool intake and renal cell cancer in a pooles analysis of 12 prospective studies.J Nat cancer inst 2007;99:801-10.
- [18]: Kunkle DA ,egleston BL,Uzzo RG,Excise,Ablate or Observe :the small renal mass dilemma,a meta-analysis and review .J.urol 2008;179:1227-33(discussion 33-4).
- [19]: BOSTWICK DG, EBLE JN, MURPHY GP. Conference summary: diagnosis and prognosis of renal cell carcinoma.Cancer, 1997, 5 : 975-997
- [20] : DUPRE F, GUYETANT S, CHAUTARD D et coll. Valeur pronostique du grade de Fuhrman dans le carcinome à cellules rénales. Ann Pathol, 1998, 18 : 88-97

- [21]: MOLINIE V, COCHAND-PRIOLLET B, STAROZ F, VIEILLEFOND A. Classification des tumeurs primitives du rein de l'adulte. *Ann Pathol*, 1998, 18 : 29-47
- [22]: Greene FL, Gospodarowicz M, Wittekind C, et al. American joint committee on cancer (AJCC) staging manual. 7th Edition. Philadelphia: Springer; 2009.
- [23]: Siemer S, Lehmann J, Loch A, Becker F, Stein U, Schneider G, et al. Current TNM classification of renal cell carcinoma evaluated: revising stage T3a. *J Urol* 2005; 173:33-7.
- [24]: Ficarra V, Novara G, Iafrate M, Capellaro L, Bratti E, Zattoni F, et al. Proposal for reclassification of the TNM staging system in patients with locally advanced (pT3-4) renal cell carcinoma according to the cancer-related outcome. *Eur Urol* 2007; 51:722-9.
- [25]: Wagner B, Patard JJ, Mejean A, Bensalah K, Verhoest G, Zigeuner R, et al. Prognostic value of renal vein and inferior vena cava involvement in renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2009; 55:452-9.
- [26]: Terrone C, Cracco C, Porpiglia F, Bollito E, Scoffone C, Poggio M, et al. Reassessing the current TNM lymph node staging for renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2006; 49:324-31.
- [27]: Dall'oglio MF, Antunes AA, Sarkis AS, Crippa A, Leite KR, Lucon AM, et al. Microvascular tumour invasion in renal cell carcinoma: the most important prognostic factor. *BJU Int* 2007; 100:552-5.
- [28]: Raj GV, Thompson RH, Leibovich BC, et al. Preoperative nomogram predicting 12-year probability of metastatic renal cancer. *J Urol* 2008 Jun; 179(6):2146-51; discussion 2151.

- [29]: LAM JS, KLATTE T, KIM HL, PATARD JJ, BREDA A, ZISMAN, A et al. Prognostic factors and selection for clinical studies of patients with kidney cancer. *Crit Rev OncolHematol* 2008;65:235-62.
- [30]: KARAKIEWICZ PI, SUARDI N, CAPITANIO U, JELDRES C, FICARRA V, Cindolo L, et al. A preoperative prognostic model for patients treated with nephrectomy for renal cell carcinoma. *EurUrol* 2009;55:287-95.
- [31]: Karakiewicz PI, suardi N, Jeldres C, Audet P, Ghosn P, petard JJ, et al. neoadjuvant sudent induction therapy may effectively downstage renal cell carcinoma atrial thrombi. *Eur urol* 2007;53:845-8.
- [32]: LAM JS, KLATTE T, KIM HL, PATARD JJ, BREDA A, ZISMAN, A et al. Prognostic factors and selection for clinical studies of patients with kidney cancer. *Crit Rev OncolHematol* 2008;65:235-62.
- [33]: ISBARN H, KARAKIEWICZ PI. Predicting cancer-control outcomes in patients with renal cell carcinoma. *CurrOpinUrol* 2009;19:247-57.
- [34]: KARAKIEWICZ PI, SUARDI N, CAPITANIO U, JELDRES C, FICARRA V, Cindolo L, et al. A preoperative prognostic model for patients treated with nephrectomy for renal cell carcinoma. *EurUrol* 2009;55:287-95.
- [35] Loeb LA. Mutator phenotype may be required for multistage carcinogenesis. *Cancer Res* 1991; 51(12):3075-9.
- [36] Hahn WC, Weinberg RA. Rules for making human tumor cells. *N Engl J Med* 2002;347(20):1593-603.
- [37] Latif F, Tory K, Gnarr J, Yao, et al. Identification of the von Hippel-Lindau disease tumor suppressor gene. *Science* 1993;260(5112):1317-20.
- [38] Gnarr JR, Tory K, Weng Y, Schmidt L, Wei MH, Li H, Latif F, Liu S, Chen F, Duh FM, et al. Mutations of the VHL tumour suppressor gene in renal carcinoma. *Nat Genet* 1994;7(1):85-90

- [39] Kondo K, Klco J, Nakamura E, Lechpammer M, Kaelin WG Jr. Inhibition of HIF is necessary for tumor suppression by the von Hippel-Lindau protein. *Cancer Cell* 2002;1(3):237-46.
- [40] Rini BI, Rathmell WK. Biological aspects and binding strategies of vascular endothelial growth factor in renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 2007;13(2 Pt 2):741s-6s.
- [41] Patel PH, Chadalavada RS, Chaganti RS, Motzer RJ. Targeting von Hippel-Lindau pathway in renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 2006;12(24):7215-20.
- [42] Kim WY, Kaelin WG. Role of VHL gene mutation in human cancer. *J Clin Oncol* 2004;22(24):4991-5004.
- [43] Kamura T, Sato S, Iwai K, Czyzyk-Krzeska M, Conaway RC, Conaway JW. Activation of HIF1alpha ubiquitination by a reconstituted von Hippel-Lindau (VHL) tumor suppressor complex. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000;97(19):10430-5.
- [44] Ferrara N, Gerber HP, LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors. *Nat Med* 2003; 9(6):669-76.
- [45] Tischer E, Mitchell R, Hartman T, Silva M, Gospodarowicz D, Fiddes JC, Abraham JA. The human gene for vascular endothelial growth factor. Multiple protein forms are encoded through alternative exon splicing. *J Biol Chem* 1991;266(18):11947-54.
- [46] Senger DR, Galli SJ, Dvorak AM, Perruzzi CA, Harvey VS, Dvorak HF. Tumor cells secrete a vascular permeability factor that promotes accumulation of ascites fluid. *Science* 1983;219(4587):983-5

- [47] Dvorak HF. Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor: a critical cytokine in tumor angiogenesis and a potential target for diagnosis and therapy. *J Clin Oncol* 2002;20(21):4368 -80.
- [48] Bergers G, Brekken R, McMahon G, Vu TH, Itoh T, Tamaki K, Tanzawa K, Thorpe P, Itohara S, Werb Z, Hanahan D. Matrix metalloproteinase-9 triggers the angiogenic switch during carcinogenesis. *Nat Cell Biol* 2000;2(10):737-44
- [49] Brown LF, Yeo KT, Berse B, Yeo TK, Senger DR, Dvorak HF, van de Water L. Expression of vascular permeability factor (vascular endothelial growth factor) by epidermal keratinocytes during wound healing. *J Exp Med* 1992; 176(5):1375-9.
- [50] Carmeliet P, Moons L, Luttun A, et al. Synergism between vascular endothelial growth factor and placental growth factor contributes to angiogenesis and plasma extravasation in pathological conditions. *Nat Med* 2001;7(5):575-83
- [51] Cao Y. Opinion: emerging mechanisms of tumour lymphangiogenesis and lymphatic metastasis. *Nat Rev Cancer* 2005;5(9):735-43
- [52] Achen MG, Mann GB, Stacker SA. Targeting lymphangiogenesis to prevent tumour metastasis. *Br J Cancer* 2006 May 22;94(10):1355-60.
- [53] Ogawa S, Oku A, Sawano A, Yamaguchi S, Yazaki Y, Shibuya M. A novel type of vascular endothelial growth factor, VEGF-E (NZ-7 VEGF), preferentially utilizes KDR/FIk-1 receptor and carries a potent mitotic activity without heparin-binding domain. *J Biol Chem* 1998;273(47):31273-82.
- [54] Soker S. Neuropilin in the midst of cell migration and retraction. *Int J Biochem Cell Biol* 2001;33(4):433-7.

- [55] Zachary I. Signaling mechanisms mediating vascular protective actions of vascular endothelial growth factor. *Am J Physiol Cell Physiol* 2001;280(6):C1375-86.
- [56] Ferrara N. Vascular endothelial growth factor and the regulation of angiogenesis. *Recent Prog Horm Res* 2000;55:15-35.
- [57] Meadows KN, Bryant P, Pumiglia K. Vascular endothelial growth factor induction of the angiogenic phenotype requires Ras activation. *J Biol Chem* 2001; 276(52):49289-98.
- [58] Zachary I, Glikli G. Signaling transduction mechanisms mediating biological actions of the vascular endothelial growth factor family. *Cardiovasc Res* 2001;49(3):568-81.
- [59] Purhonen S, Palm J, Rossi D, Kaskenpää N, Rajantie I, YläHerttuaS, Alitalo K, Weissman IL, Salven P. Bone marrowderived circulating endothelial precursors do not contribute to vascular endothelium and are not needed for tumor growth. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008;105(18):6620-5.
- [60] Kaplan RN, Riba RD, Zacharoulis S, et al. VEGFR1-positive haematopoietic bone marrow progenitors initiate the pre-metastatic niche. *Nature* 2005;438(7069):820-7.
- [61] Brugarolas JB, Vazquez F, Reddy A, Sellers WR, Kaelin WG Jr. TSC2 regulates VEGF through mTOR-dependent and independent pathways. *Cancer Cell* 2003;4(2):147-58.
- [62]:Escudier B. traitement du cancer du rein : les resultats cliniques de Nexavar, *prog Urol* 2007 ;17 :150-3.
- [63] :Tinh QD , Cardinal E ,Gallina A, Perrotte P , Saad F , Karakiewicz PI, sunitinib relieves renal cell carcinoma spinal cord compression. *Eur Urol* 2007;51:1741-3.

- [64] : Karakiewicz PI, Suardi N, Jeldres C, Audet P, Ghosn P, Patard JJ, et al. Neoadjuvant Sunitinib Induction Therapy May Effectively Down-Stage Renal Cell Carcinoma Atrial Thrombi. *Eur Urol* 2007;53:845-8. Epub 2007 Nov 20.
- [65]: Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2009;27:3584-90.
- [66]: Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol.* 2010;28:1061-8.
- [67]: Hudes G, Carducci M, Tomczak P et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2007; 356:2271-81.
- [68]: Escudier B, Eisen T, Stadler WM et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2007;356:125-34.
- [69]: Escudier B, Eisen T, Stadler WM et al. Sorafenib for treatment of renal cell carcinoma: Final efficacy and safety results of the phase III treatment approaches in renal cancer global evaluation trial. *J Clin Oncol.* 2009; 27:3312-8.
- [70]: Campbell SC, Novick AC, Bukowski RM. Treatment of locally advanced renal cell carcinoma. In *Campbell-walsh.Urology (vol2)* Philadelphia:sauuder Elsevier 2007p:1619-22.
- [71]: Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE et al. Bevacizumab plus interferon alfa compared with interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: CALGB 90206. *J Clin Oncol.* 2008;26:5422-8.
- [72] : Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2007;356:115-24.

- [73]: Motzer RJ, Escudier B, Oudard S et al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet*. 2008;372:449-56.
- [74]: Rini BI, Escudier B, Tomczak P et al . Axitinib versus sorafenib as second-line therapy for metastatic renal cell carcinoma (mRCC): Results of phase III AXIS trial. *J Clin Oncol* 2011;29(suppl; abstr 4503).
- [75]: Levy BI. Microvascular plasticity and experimental heart failure. *Hypertension* 2006;47:827-9.
- [76]: Vandeput F, Perpete S, Coulonval K, Lamy F, Dumont JE. Role of the different mitogen-activated protein kinase subfamilies in the stimulation of dog and human thyroid epithelial cell proliferation by cyclic adenosine 5' monophosphate and growth factors. *Endocrinology* 2003; 144:1341-9.
- [77]: Progrès en Urologie - FMC Vol. 20 - Mars 2010 - No 1.
- [78]: Rini BI, Tamaskar I, Shaheen P, et al. Hypothyroidism in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99:81-3.
- [79] Faris JE, Moore AF, Daniels GH. Sunitinib (sutent)-induced thyrotoxicosis due to destructive thyroiditis: a case report. *Thyroid* 2007; 17:1147-9.
- [80]: Blom JH. Van poppel H, Marchal JM, Jacqmin D, Schroder FH, DE Prijck. et al . radical nephrectomy with and without lymph. Node dissection: final results of EORTC Randomized phase 3 trial 30881 Editorial by Urs E. Studer and Frederic D. Birkhauser on pp, X-Y of this issue. *EUR Urol* 2009;55:28-34.
- [81]: N°53 - Tome 9 - mai/juin 2012 - Réflexions en Médecine Oncologique
- [82]: Huang D, Ding Y, Li Y, et coll. Sunitinib acts primarily on tumor endothelium rather than tumor cells to inhibit the growth of renal cell carcinoma. *Cancer Res* 70:1053-62.

- [83] :Guix M,Granja N de M, Meszoely I,et coll. Short preoperative treatmentwith erlotinib inhibits tumor cell proliferation in hormone receptor-positive breast cancers.
J Clin Oncol 2008;26:897–906.
- [84] : Ebos JM, Lee CR, Cruz-Munoz W, et coll. Accelerated metastasis after short-term treatment with a potent inhibitor of tumorangiogenesis. *Cancer Cell* 2009;15:232–9.
- [85]: Paez-RibesM,Allen E,Hudock J, et coll. Antiangiogenic therapy elicitsmalignant progression of tumors to increased local invasion and distantmetastasis. *Cancer Cell* 2009;15:220–31 ;
- [86]: Haas NB,Uzzo R. Adjuvant therapy for renal cell carcinoma. *Curr Oncol Rep* 2008;10:245–52.
- [87]:Skolarikos A, Alivizatos G, Laguna P, de la Rosette J. a review onfollow-up strategies for renal cell carcinoma after nephrectomy.*Eur Urol* 2007 ;51 :1490–500(discussion 501).
- [88]: Negrier S, Escudier B, Lasset C et al. Recombinant human interleukin-2, recombinant human interferon alfa-2a, or both in metastatic renal-cell carcinoma. Groupe Français d'Immunothérapie. *N Engl J Med*. 1998;338:1272–8.
- [89] :Flanigan RC, Salmon SE, Blumenstein BA, et al.Nephrectomy followed by interferon alfa2a compared with interferon alfa 2b alone for metastatic renal cell carcinoma.*N Eng J med*.2001;345:1655–9.
- [90]: Mickisch GH, Garin A, van Poppel H, de Prijck L, Sylvester R; European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Genitourinary Group. Radical nephrectomy plus interferon-alfa-based immunotherapy compared with interferon alfa alone in metastatic renal-cell carcinoma: a randomised trial. *Lancet* 2001;358:966–70.

- [91]: Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik, Berg W, Amsterdam A, Ferrara J. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. *J clin oncol* 1999;17:2530-40.
- [92]: Negrier S, Escudier B, Gomez F, Pouillard JY, Ravaud A, Cheveau C, et al. Prognostic factors of survival and rapid progression in 782 patients with metastatic renal cell carcinoma treated by cytokines : a report from the groupe francais d'immunotherapie. *Ann oncol* 2002 ;13 :1460-8.
- [93]: Patard JJ, Baumert H, Corréas JM, Escudier B, Lang H, Long JA et al. Recommandations en Onco-Urologie 2010 : Cancer du rein. *Prog Urol* 2010;20(suppl3):19-39.

ANNEXES

ANNEXE N° 1 :

Indice de Karnofsky

- 100 % Etat général normal, aucune symptomatologie.
- 90 % Symptomatologie minime.
- 80 % Activité normale avec quelque effort.
- 70 % Incapable d'avoir une activité normale mais peut se soigner seul.
- 60 % A besoin d'aide de temps en temps, est capable de subvenir à la plupart de ses besoins. Au lit ou en fauteuil moins de la moitié de la journée.
- 50 % A besoin de beaucoup d'aide. Au lit ou en fauteuil plus de la moitié de la journée. Fait sa toilette seul.
- 40 % Ne peut plus se soigner seul. Nécessite une aide et des soins spéciaux.
- 30 % Hospitalisation nécessaire, incapable de faire sa toilette, mange seul.
- 20 % Traitement intensif nécessaire, doit être nourri.
- 10 % Le processus fatal progresse rapidement, moribond.

ANNEXE N°2 :

Performans status (maintenant plus utilisé bien que moins précis)

- 0 Capable d'une activité identique à celle précédant la maladie sans aucune restriction.
- 1 Activité physique diminuée mais malade ambulateur et capable de mener un travail. Toute activité physique pénible est exclue.
- 2 Malade ambulateur et capable de prendre soin de lui-même mais incapable de travailler. Alité ou en chaise moins de 50 % de son temps de veille.
- 3 Capable seulement de quelques soins, alité ou en chaise de plus de 50 % de son temps de veille.
- 4 Incapable de prendre soin de lui-même, alité ou en chaise en permanence.

ANNEXE N° 3 :

Résumé des principaux systèmes pronostiques dans le cancer du rein :

| | Modèles cancer du rein localisé | | | Modèles cancer du rein métastatique | |
|--------------------------------------|---------------------------------|-------|----------------------------|-------------------------------------|----------------|
| | UISS | SSIGN | Nomogrammes de Karakiewicz | Modèle du MSKCC (2002) | Modèle de Heng |
| Stade TNM | + | + | + | | |
| ECOG ou Karnofsky | + | | | + | + |
| Symptômes liés au cancer | | | + | | |
| Grade Führman | + | + | + | | |
| Nécrose tumorale | | + | | | |
| Taille tumorale | | + | + | | |
| Délai entre diagnostic et traitement | | | | + | + |
| LDH | | | | + | |
| Calcium corrigé | | | | + | + |
| Hémoglobine | | | | + | + |
| Polynucléaires neutrophiles | | | | | + |
| Plaquettes | | | | | + |
| Précision pronostique | 0,81 | 0,82 | 0,86 | ND | 0,73 |

ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; LDH = lactate dehydrogenase; MSKCC = Memorial Sloan Kettering Cancer Center; SSIGN = Stage Size Grade Necrosis; TNM = tumour node metastasis; UISS = University of California Los Angeles integrated staging system.