



PLAN

INTRODUCTION	5
RAPPELS ET GENERALITES	7
I. Rappel anatomique	8
II. Rappel histologique	14
III. Angiogenèse du cancer du rein	17
IV. Epidémiologie	22
A. Epidémiologie descriptive	22
B. Epidémiologie analytique.....	24
V. Anatomopathologie	28
VI. Diagnostic	38
A. Manifestations cliniques.....	38
B. Biologie.....	40
C. Imagerie	41
D. Place de la biopsie	49
VII. Bilan d'extension	50
VIII. Pronostic	52
IX. Prise en charge thérapeutique	57
A. Buts.....	57
B. Moyens	58
C. Indications.....	103
MATERIELS ET METHODES.....	104
I. Matériels	106
A. Type de l'étude.....	106
B. Durée et lieu de l'étude	106
C. Sélection des patients	106
II. Méthodes.....	107

A. Recueil des données	107
B. Saisie et analyse des données.....	107
C. Considérations éthiques.....	107
RESULTATS.....	108
I. Caractéristiques épidémiologiques.....	109
A. Age	109
B. Sexe.....	110
C. Facteurs de risque	111
II. Données cliniques.....	112
A. Circonstances de découverte.....	112
B. Symptomatologie	112
III. Données paracliniques	113
A. Biologie	113
B. Radiologie.....	114
C. Anatomopathologie	115
IV. Classification pronostique.....	116
V. Prise en charge thérapeutique.....	117
A. Chirurgie	117
B. Traitement médical	117
VI. Survie	120
DISCUSSION.....	121
I. Caractéristiques épidémiologiques.....	122
A. Age	122
B. Sexe.....	122
C. Facteurs de risque	123
II. Données cliniques.....	124

A. Circonstances de découverte.....	124
B. Symptomatologie	124
III. Données paracliniques	126
A. Radiologie	126
B. Anatomopathologie.....	127
IV. Prise en charge thérapeutique et survie	128
A. Chirurgie	128
B. Traitement médical : thérapie ciblée	129
V. Limites et difficultés de l'étude	131
CONCLUSION.....	132
ANNEXES	135
RESUMES	142
BIBLIOGRAPHIE	148

INTRODUCTION

Le cancer du rein est le troisième cancer urologique. Il est deux fois plus fréquent chez l'homme avec un pic de fréquence entre 60 et 70 ans. Le carcinome à cellules rénales représente plus de 85% de tous les cancers du rein. La plupart des diagnostics de cancers rénaux sont fortuits lors d'une échographie ou d'un scanner abdominal, avec 30 % de formes d'emblée métastatiques. Environ 30 à 40 % des patients développent des métastases après néphrectomie pour un stade localisé, avec un délai médian d'apparition des métastases de 15 mois [1].

Le cancer du rein métastatique a longtemps été synonyme de pronostic sombre du fait d'une résistance primaire aux chimiothérapies classiques. En effet les chimiothérapies cytotoxiques ne montraient pas ou peu de bénéfices cliniques et les cliniciens se trouvaient assez rapidement en situation d'impasse thérapeutique.

Les récents progrès réalisés en biologie moléculaire ont permis une réelle progression dans la compréhension des mécanismes à l'origine de l'oncogénèse rénale et ainsi une meilleure compréhension des anomalies moléculaires en cause.

Suite à ces récentes découvertes, de nouvelles thérapies ciblant précisément un élément ou une étape de ces mécanismes ont été développées, révolutionnant ainsi la prise en charge du cancer du rein métastatique. C'est ce que l'on appelle les thérapies ciblées. La meilleure connaissance des voies de signalisation moléculaires impliquées dans la carcinogénèse rénale et le développement de thérapies ciblant ces voies font du cancer du rein un modèle d'avancée thérapeutique en cancérologie. Ce modèle est actuellement en développement dans d'autres cancers afin de permettre une prise en charge toujours meilleure de la maladie, quel que soit l'organe atteint [2].

L'objectif principal de notre étude est d'évaluer, au sein de l'hôpital militaire Moulay Ismail à Meknès, les résultats des thérapies ciblées chez des patients traités pour un cancer du rein métastatique, à travers une étude rétrospective étalée sur une période de 06 ans, depuis janvier 2011 jusqu'au décembre 2017.

RAPPELS ET GENETALITES

I. RAPPEL ANATOMIQUE [3-5]

Le rein est un organe pair, situé au niveau de l'étage sous diaphragmatique, en rétro-péritonéal, de part et d'autre de la colonne vertébrale.

Il a la forme d'un haricot convexe en dehors, et mesure 12 cm de longueur, 6cm de largeur, et 3 cm d'épaisseur. Chaque rein mesure 150 à 200 grammes.

Les reins sont mobiles et leur position change pendant la respiration. Le rein droit est généralement plus bas situé que le gauche dû à la masse du foie.

La projection des reins sur la colonne vertébrale est comme suit :

§ Rein droit : Du bord inférieur de la onzième vertèbre thoracique (T11) au bord inférieur du processus transverse de la troisième vertèbre lombaire (L3).

§ Rein gauche : Du bord supérieur de la onzième vertèbre thoracique (T11) au bord supérieur du processus transverse de la troisième vertèbre lombaire (L3).

A. LA CAPSULE PROPRE DU REIN

Elle est lisse, clivable du parenchyme, résistante et peu extensible, et se continue au niveau du sinus avec la tunique conjonctive des calices et des vaisseaux.

Elle est entourée d'une couche de graisse protectrice : la graisse péri-rénale. Une autre couche de tissu conjonctif appelée fascia de Gerota encapsule le rein avec la graisse péri-rénale et la glande surrénale.

B. LE HILE RENAL

Sur la partie médiale du rein, on retrouve une dépression située au tiers moyen : le hile rénal. C'est à travers cette cavité que les vaisseaux sanguins, nerfs, et lymphatiques ont accès au rein. C'est aussi le point d'émergence de l'uretère.

Près du hile, l'uretère et vaisseaux du rein forment ensemble le pédicule ; à l'intérieur duquel la veine rénale est antérieure, l'uretère est postérieur et l'artère rénale est plus ou moins centrale.

Le hile mène dans une cavité appelée le sinus rénal qui contient le système pyélo-caliciel et la division des vaisseaux sanguins.

C. LE PARENCHYME RENAL

Chaque rein est composé de deux couches : l'une fine et claire c'est la corticale, et l'autre plus foncée c'est la médullaire.

§ La médullaire: centrale, elle forme 8 à 10 pyramides de Malpighi, simples ou composées, coniques et à sommet proéminent dans le sinus, formant les papilles.

§ La corticale : périphérique, elle entoure les pyramides de Malpighi et se compose de deux parties :

- Les pyramides de Ferrein, finement striées, très nombreuses, au niveau des bases 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 constituant entre les pyramides de Malpighi, les colonnes de Bertin.

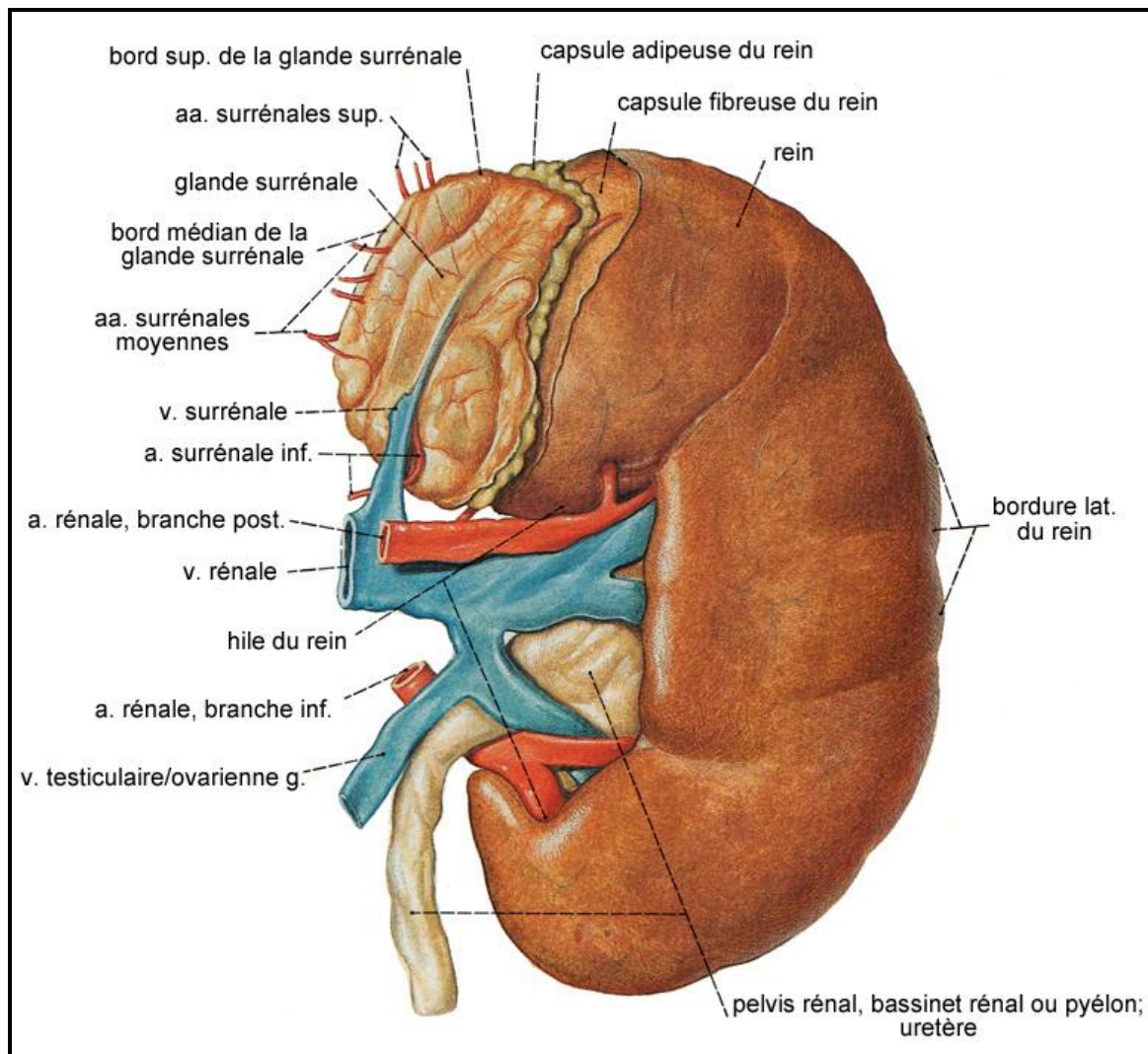


Figure1 : Vue externe du rein [6].

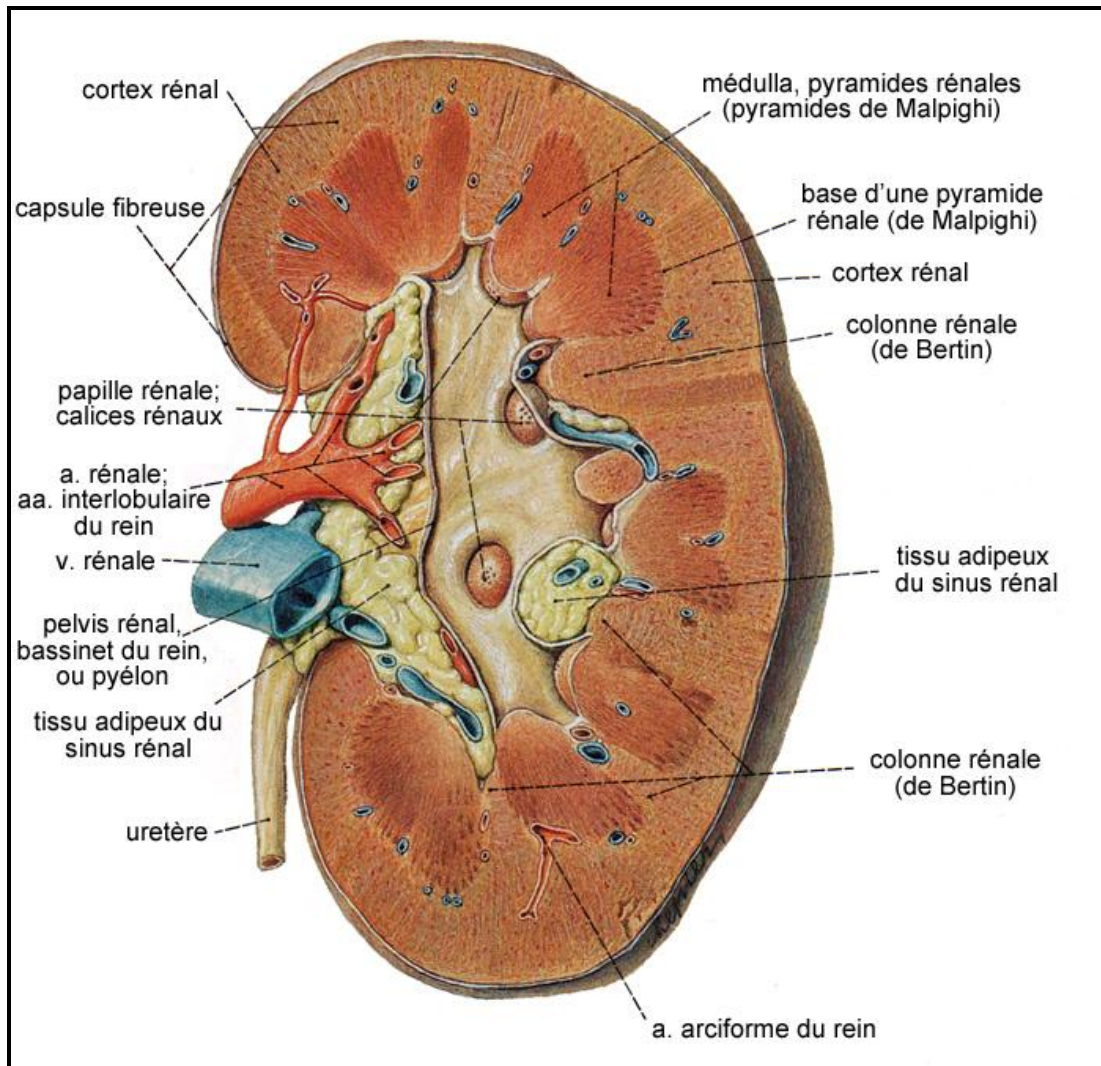


Figure 2 : vu en coupe du rein [6].

D. LES RAPPORTS

Les rapports des reins se font par l'intermédiaire de la capsule adipeuse et du fascia péri rénal.

§ La face postérieure : les reins ont en arrière, les mêmes rapports à droite et à gauche. On leur distingue deux segments, un segment diaphragmatique, et un segment lombaire.

- Segment diaphragmatique : il répond au diaphragme, au récessus pleural costodiaphragmatique et au douzième et onzième côtes et au onzième espace intercostal.
- Segment lombaire : il est en rapport avec les parties molles de la fosse lombaire comprise entre la colonne vertébrale, la douzième côte et la crête iliaque. On trouve la graisse para-rénale, les fascias des muscles psoas, et carré des lombes, le muscle transverse de l'abdomen.

§ La face antérieure : les rapports sont différents à droite et à gauche.

- Rein droit : est en rapport avec l'angle colique droit, la deuxième portion du duodénum et le foie.
- Rein gauche : la face antérieure du rein gauche présente trois segments:
 - Segment supérieur : la rate, la face postérieure de l'estomac, le pancréas.
 - Segment moyen : la racine du méso côlon transverse et l'extrémité gauche du côlon transverse.
 - Segment inférieur : les anses grêles.

§ Le bord latéral : Le bord latéral du rein droit répond au foie alors que le bord latéral du rein gauche répond à la rate dans sa moitié supérieure et au colon descendant dans sa moitié inférieure.

§ L'extrémité supérieure : elle est en rapport avec la glande surrénale.

§ L'extrémité inférieure : elle est à distance des crêtes iliaques à 4 cm à droite et 5 cm à gauche

E. LA VASCULARISATION ET L'INNERVATION

1. Les artères rénales

Les artères rénales droite et gauche, branches collatérales de l'aorte abdominale pénètrent chacune le hile correspondant. Leur diamètre est considérable (6 à 8 mm) et leur longueur varie de 3 à 4cm à gauche et 5 à 6cm à droite.

Chaque artère rénale se divise au niveau du hile en deux branches terminales: Le tronc primaire antérieur et le tronc primaire postérieur, ce mode de division est très variable il peut exister un tronc primaire inférieur.

Les troncs primaires antérieur et postérieur, se subdivisent plusieurs fois au niveau du sinus, et forment deux arborisations, l'une antérieure prépyélique, l'autre rétropyélique.

Ce sont ces artères là qui assurent la vascularisation du parenchyme rénal, et qui vont aboutir à la formation de la circulation fonctionnelle du rein.

2. Les veines rénales

Les veines inter-lobulaires reçoivent les veines sous capsulaires anastomosées avec les veines de la capsule du rein et se drainent dans un réseau veineux sus pyramidal, celui-ci reçoit les veines droites et se continue par les veines péri pyramidales, ces dernières convergent vers le sinus du rein pour former les troncs d'origine de la veine rénale, celle-ci se jette dans la veine cave inférieure.

3. L'innervation

L'innervation du rein provient du plexus coeliaque, des plexus aortico-rénaux et des nerfs splanchniques.

II. RAPPEL HISTOLOGIQUE [7,8]

A. LE NEPHRON

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 (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. LES GLOMERULES :

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.

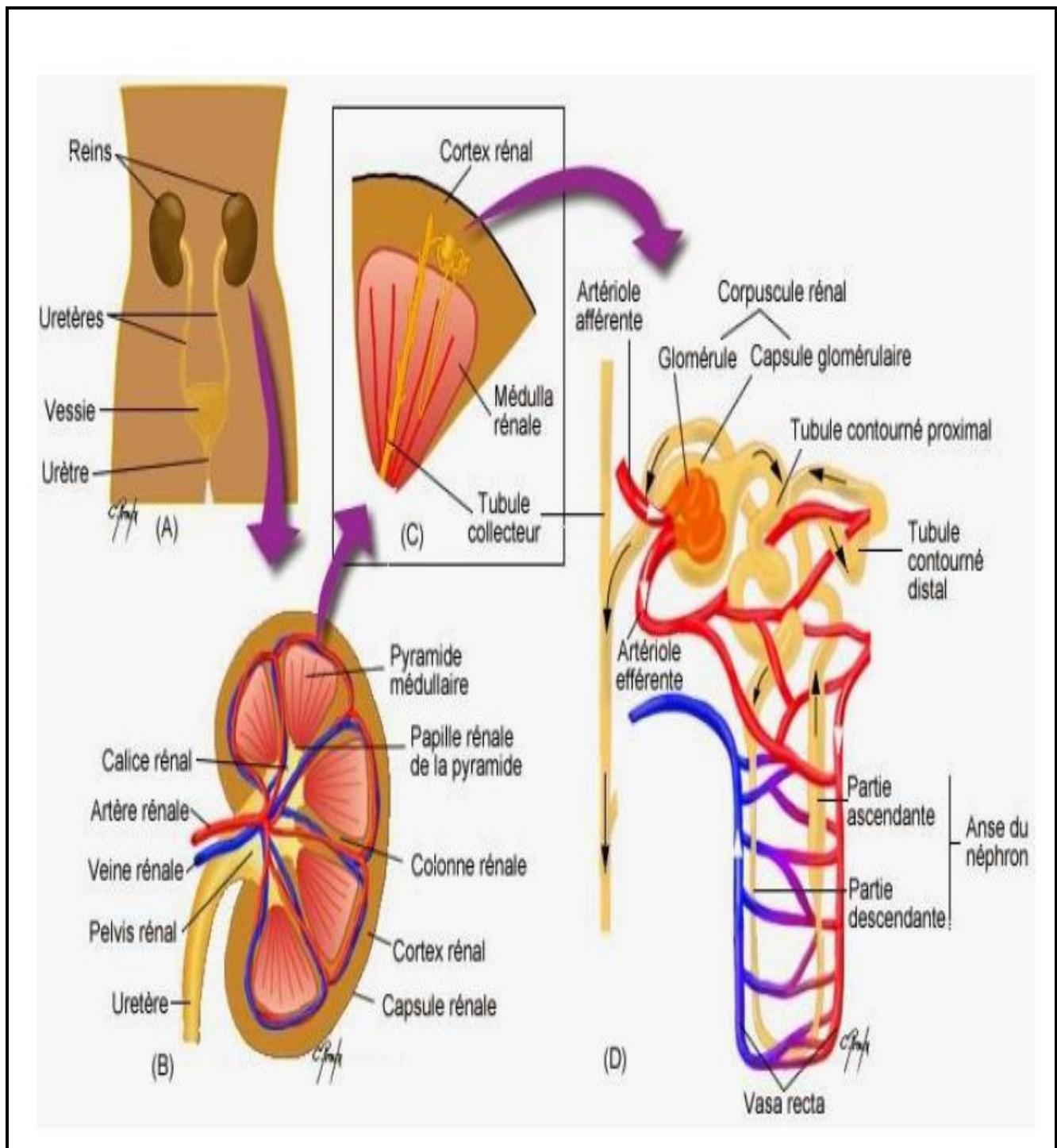


Figure 3 : le néphron [7].

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. LE TUBULE

1. Le 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. L'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. Le 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. Le 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. Le tube collecteur

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. Les 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.

III. ANGIOGENESE DU CANCER DU REIN [9,10]

Un exemple très démonstratif et largement publié dans la littérature d'angiogenèse tumorale est celui du cancer du rein métastatique. 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. Un des évènements initiaux fondamentaux du développement du cancer du rein est la perte de fonction du gène Von Hippel Lindau (VHL).

A. LE GENE VHL

Le gène VHL est un gène suppresseur de tumeur. Il a été identifié par Latif en 1993 dans la maladie de VHL. 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 % des cas, et une mutation de l'allèle restant est observée dans à peu près 50 % des cas. Enfin, il peut exister dans 10 % des cas une inactivation du gène VHL.

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 (Hypoxiainducible factor) : HIF-1 α , HIF 2 α et HIF-3 α : en situation de normoxie, HIF1 α 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- α 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. 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 élément) induisant une séquence de transcription de gènes induit par l'hypoxie :

- § VEGF-A (vascular endothelial growth factor) → angiogenèse.
- § EGFR (Epithelial Growth Factor Receptor) type 1 → croissance cellulaire tumorale.
- § PDGF β (platelet-derived growth factor).
- § Glut1 (transporteur de glucose).
- § TGF α .
- § CA9.
- § Erythropoïétine.

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 :

- § Angiogenèse.
- § Augmentation de la croissance cellulaire et survie en condition d'hypoxie.
- § Adaptation à un pH bas.
- § Environnement pauvre en nutritif.
- § Finalement, développement de métastases.

B. LE VEGF (vascular endothelial growth factor)

Le VEGF et ses récepteurs jouent un rôle absolument déterminant sur l'angiogenèse normale et pathologique. Le VEGF se lie pour accomplir ses effets angiogéniques à différents récepteurs. A 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).

Après activation du HRE (HIF-responsive élément), VEGF est secrété dans le milieu extracellulaire. Il peut agir par voie paracrine (signalisation cellulaire par laquelle un facteur secrété 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.

C. LES APPLICATIONS AU CANCER DU REIN METASTATIQUE

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 (Figure 3).

Actuellement il existe 3 types de molécules :

- § Les inhibiteurs de tyrosine kinase (TKI) (sunitinib et sorafénib) 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.

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.

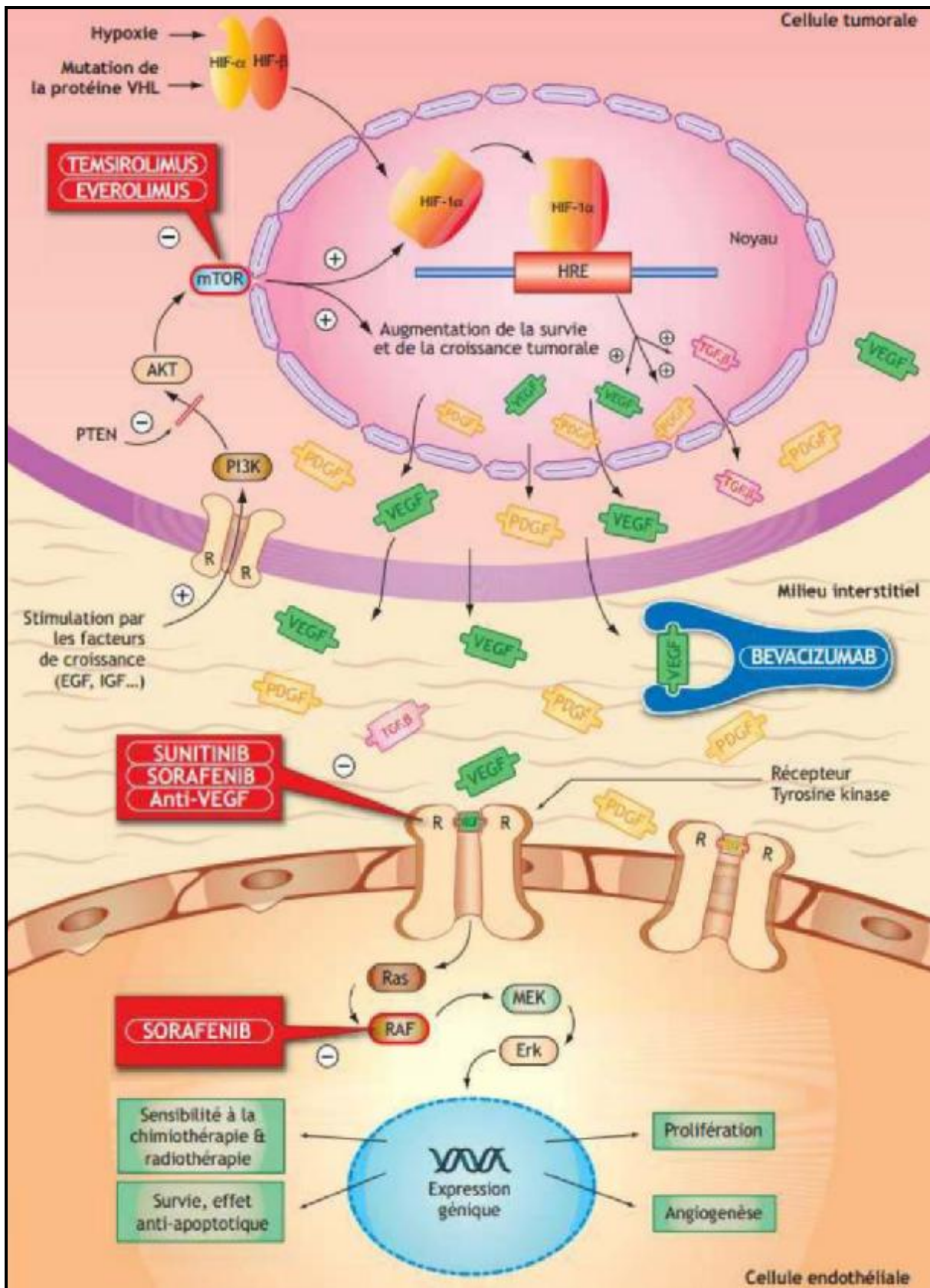


Figure 4 : Action des thérapies ciblées [9].

IV. EPIDEMIOLOGIE

A. L'EPIDEMIOLOGIE DESCRIPTIVE [11-18]

Le cancer du rein est le troisième cancer le plus frayant de l'appareil urogénital, après ceux de la prostate et de la vessie. Il représente 3% des cancers solides de l'adulte, et est la sixième cause de décès par cancer dans les pays industrialisés. Son incidence est 12.2 pour 100 000 habitants chez l'homme et de 5,7 pour 100 000 chez la femme dans les pays industrialisés, soit 150 000 nouveaux cas de patients atteints de cancer du parenchyme rénal découverts chaque année. L'incidence du cancer du rein est jusqu'à dix fois plus importante en Amérique du nord et en Europe qu'en Asie et en Afrique. Au Maroc Le cancer du rein représentait 32,7% des cancers de l'appareil urinaire, ces derniers représentant 2,4 % de l'ensemble des cancers enregistrés entre 1985 et 2002 au service d'épidémiologie de l'Institut National d'Oncologie à Rabat. Le Registre du centre hospitalier Hassan II de Fès : Le cancer du rein représentait environ 18,5 % de l'ensemble des cancers de l'appareil urinaire enregistrés entre 2004 et 2007. Registre du centre hospitalier d'oncologie de Marrakech : parmi les 1700 cas enregistrés pendant l'année 2007, les proportions du cancer du rein étaient d'environ 1,00 % chez les hommes et 0,78 % chez les femmes. L'incidence standardisée selon le sexe : l'incidence du cancer du rein était un peu plus élevée chez les hommes que chez les femmes (1,6 pour 100 000 hommes/an versus 1,3 pour 100 000 femmes/an). L'incidence standardisée estimée du cancer du rein chez les hommes au Maroc était comparable à celle estimée en Algérie et un peu moins que celle en Tunisie (1,6 versus 1,3 et 2,3 pour 100 000 hommes/an respectivement). Elle restait faible par rapport à celle estimée dans d'autres pays comme la France avec 10,4 pour 100 000 hommes/an. Alors que chez les femmes,

cette incidence était similaire à celle observée en Algérie et en Tunisie (1,3 versus 1,2 et 1,4 pour 100 000 femmes/an, respectivement), et elle était plus faible que celle estimée dans d'autres pays comme le Canada avec 5,8 pour 100 000 femmes/an. Le sexe ratio est d'environ deux hommes pour une femme. L'âge médian au diagnostic est de 67 ans chez les hommes et de 70 ans chez les femmes. Près de 80 % des cancers du rein sont des carcinomes à cellules rénales(CCR). La taille des CCR au moment du diagnostic a beaucoup diminué du fait de l'augmentation de 70% des découvertes fortuites grâce aux échographies et tomodensitométries (TDM) réalisées pour d'autres motifs, passant de 4,1% à 3,6 cm en moyenne entre 1993 et 2004 (données de l'institut national du cancer américain). 20 à 30 % des tumeurs non métastatiques lors du diagnostic progresseront à distance de la chirurgie vers un stade métastatique. La survie après le diagnostic à 5 ans s'accroît de façon régulière, et est légèrement moins bonne chez les hommes (52%) que chez les femmes (56%). la mortalité par cancer du rein représente 3600 décès en France (2300 hommes et 1300 femmes), et est en légère augmentation depuis 20 ans.

B. L'ÉPIDÉMIOLOGIE ANALYTIQUE [19-30]

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

1. Les Facteurs liés au patient

a. L'insuffisance rénale chez les patients dialysés

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

b. Les patients transplantés

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

c. L'hérédité

Les formes héréditaires du cancer du rein restent rares (1 à 2% des cas) mais méritent d'être connues pour adapter le dépistage et orienter vers un conseil génétique. Des gènes de prédisposition ont été retrouvés pour certains syndromes.

Il existe différents syndromes héréditaires :

§ Mutations du gène Von Hippel-Lindau (VHL) : Elles représentent 1 à 2% des cancers du rein. Il est possible de distinguer la maladie de Von Hippel-Lindau qui est rattachée à un syndrome clinique et le cancer du rein familial commun lié à une mutation du gène VHL mais sans syndrome clinique.

§ Maladie de Von Hippel-lindau : Il s'agit d'une phacomatose héréditaire à transmission autosomique dominante atteignant une incidence de 1/36000 naissances. Un seul gène est en cause : le gène VHL situé sur le bras court du chromosome 3. Ce syndrome associe des hémangioblastomes de la rétine et du cervelet (60 à 80% des cas), des carcinomes à cellules claires du rein et des kystes du rein (30 à 60 % des cas), des kystes et des tumeurs pancréatiques (30 à 70% des cas), des phéochromocytomes (10 à 20% des cas) et des tumeurs du sac endolymphatique (2 à 11% des cas). Le cancer du rein est la cause principale des décès chez les patients porteurs de cette affection. L'âge de survenue est plus précoce (35 ans en moyenne). Les lésions sont volontiers bilatérales, multifocales, synchrones ou différées. Le diagnostic est porté sur l'association de 2 localisations de la maladie ou en cas d'un antécédent familial avec une localisation de la maladie. La mutation du gène VHL est identifiable chez ces sujets dans quasiment 100% des cas (niveau de preuve IV-1). Elle survient sur le gène VHL (3p25-p26) qui est un gène suppresseur de tumeur par régulation négative du VEGF (vascular endothelial growth factor). Plus de 150 mutations ont été répertoriées. Le diagnostic génétique est possible. En cas d'altération du gène VHL, le pronostic est meilleur avec un potentiel métastatique moindre (niveau de preuve IV-1).

§ Cancer du rein commun familial : Ces cancers ont en commun la survenue précoce avant 45 ans, la bilatéralité, la multifocalité et les récurrences fréquentes. Il existerait une prédisposition génétique à transmission autosomique dominante à pénétrance variable en fonction de l'âge. Certaines anomalies cytogénétiques ont été mises en évidence dont des translocations. La recherche de mutations du gène VHL et un caryotype, peut être proposée.

§ Autres syndromes :

- Le syndrome de Birt-hogg dube : Il donne préférentiellement des carcinomes chromophobes ainsi que des adénomes oncocytaires. Des lésions cutanées (fibrofolliculomes), ainsi que des pneumothorax spontanés et des kystes rénaux sont associés. Un gène prédisposant (BHD) a été retrouvé.
- La sclérose tubéreuse de Bourneville : Elle est associée à des lésions rénales dans 57,5% des cas, dont des cancers dans 4,2%. Les lésions les plus fréquentes sont les angiomyolipomes qui peuvent être géants et multiples. Un retard mental, des hamartomes multiples sont associés.
- La léiomyomatose cutanée familiale : Elle est liée à une mutation du gène FH (fumarate hydralase). Elle est associée à des carcinomes tubulo-papillaires de type 2 agressifs avec risque de métastases précoces.

d. L'hypertension artérielle

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

Le mécanisme liant HTA et cancer du rein n'est pas clair. L'hypothèse serait une hypersensibilité des tubules aux carcinogènes en rapport avec des altérations métaboliques et fonctionnelles. L'hypothèse d'une augmentation de l'incidence dans cette population par une sur-détection des cancers dans cette population surveillée n'a pas été retenue.

e. L'obésité

L'obésité est reconnue comme étant un facteur de risque tant chez l'homme que chez la femme (niveau de preuve III-2). Chez l'homme une obésité de type

androïde serait plus néfaste qu'une obésité de type gynoïde. L'augmentation du risque serait liée à un mécanisme de peroxydation des lipides et dans les modifications hormonales (augmentation de l'IGF1, des hormones stéroïdiennes).

f. La race

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

2. Facteurs environnementaux

a. Le tabagisme

Le tabagisme est un facteur de risque admis de cancer du rein (niveau de preuve III-2). Le risque relatif (1,38 plus marqué chez l'homme) est dose dépendant et s'infléchit après une période de sevrage de 10 ans. Le risque relatif est de 2,03 chez l'homme et de 1,58 chez la femme en cas de consommation de plus de 1 paquet par jour. Le tabagisme passif est également impliqué.

b. L'alcool

Il ne semble pas augmenter le risque de cancer du rein et semblerait même associé à une diminution de l'incidence de cancer du rein.

c. L'exposition professionnelle

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

V. ANATOMOPATHOLOGIE [31 - 38]

Les tumeurs rénales chez l'adulte sont représentées pour près de 90 % par le carcinome à cellules rénales (CCR) et par quelques tumeurs bénignes telles que l'oncocytome et l'angiomyolipome. L'examen pathologique de la pièce est essentiel dans l'identification de ces tumeurs. Cet examen, qui suit les recommandations internationales, est réalisé à partir des pièces de néphrectomie totale ou partielle. Il est basé sur une première étape macroscopique suivie de prélèvements de la tumeur et des tissus environnants (tissu rénal non tumoral, sections chirurgicales vasculaires et de l'uretère, surrénale, ganglions, etc.) qui permettront de porter un diagnostic histologique de la tumeur et de préciser les facteurs pronostiques histopathologiques.

Les tumeurs rénales primitives sont classées selon leur origine tissulaire. Cette classification par origine initialement proposée en 1997 à Heidelberg par les experts de l'Union internationale contre le cancer (UICC) et l'American Joint Committee (AJC) a été détaillée dans la classification de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) en 2004 (Annexe 1). La classification OMS 2004 a été revue par les membres de l'ISUP en 2012 et une nouvelle version a été publiée début 2016 (Annexe 2).

A. CARCINOME A CELLULES RENALES [32 - 36]

C'est la tumeur rénale de l'adulte la plus fréquente, représentant environ 80% à 85% de toutes les tumeurs rénales. Les CCR sont subdivisés selon leurs caractéristiques histologiques, cytogénétiques et évolutives en quatre principaux types :

1. Carcinome à cellules rénales claires ou conventionnelles

C'est le type histologique le plus fréquent, représente près de 80% de CCR, prenant son origine à partir du tube contourné proximal.

a. Aspect macroscopique

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

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

b. Aspect microscopique

L'architecture est le plus souvent acineuse (en grappes), tubuleuse (alvéolaire), kystique ou solide avec un stroma pauvre mais grande richesse en vaisseaux fins et anastomosés. Les cellules ont un cytoplasme riche en lipides et en glycogène, expliquant la couleur la couleur jaune de la tumeur à la macroscopie. Ce contenu lipidique du cytoplasme est dissout par les techniques histologiques, donnant un aspect clair, << vide >>, au cytoplasme, surligné par une membrane cytoplasmique bien visible (figure 3E) Le glycogène n'est pas identifiable en coloration standard (hématoxyline-éosine (HE)). Ces cellules claires sont associées à des cellules éosinophiles (apparaissant rouges en HE) en abondance variable. Le noyau est de taille et forme variable selon les tumeurs, permettant d'établir un grade nucléaire de Furhman, articulé sur quatre grades et représentant un paramètre pronostique.

c. Génétique

L'identité génétique qui caractérise les carcinomes à cellules claires est la délétion du bras court du chromosome 3 (-3q), présente dans 95 % des cas. Cette délétion constitue un événement génétique précoce dans la tumorigénèse. Le gène suppresseur de tumeur de la maladie de Von Hippel-Lindau est situé sur le segment 3p (3p 25-26). Ce gène code pour une protéine qui intervient dans le mécanisme complexe de la transcription. Ce gène du VHL est mute dans 75 à 80 % des cas de cancers familiaux et dans 40 à 50 % des cancers sporadiques.

2. Carcinome à cellules rénales papillaires (tubulopapillaire)

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

a. Aspect macroscopique

Il s'agit d'une tumeur mesurant au moins 0.5cm de diamètre, ce qui le différencie d'un adénome papillaire cortical dont l'aspect microscopique est superposable. Cette tumeur, de situation périphérique, souvent localisée à un pôle et confinée au cortex, est limitée par une pseudocapsule épaisse. Elle est de couleur jaune beige, de consistance souple, veloutée. Les remaniements hémorragiques ou nécrotiques sont cependant fréquents (figure 3B). Comparé aux autres types tumoraux, le CCR papillaire est souvent multifocal (39%), voire bilatéral (4%), et souvent associé à des adénomes papillaires corticaux.

b. Aspect microscopique

Le diagnostic de CCR papillaire repose sur la présence d'une architecture à prédominance papillaire ou tubulo-papillaire, sans cellules claires. Les papilles sont constituées d'axes conjonctivaux vasculaires fins souvent distendues par des amas de macrophages spumeux et des calcifications, tapissées de cellules

carcinomateuses. On distingue deux types morphologiques parmi les carcinomes papillaires. Le type 1 a des papilles tapissées d'une couche unistratifiée de petites cellules au cytoplasme étroit et au noyau de petite taille. Le type 2 a des papilles tapissées de cellules plus larges, éosinophiles, pseudostratifiées, avec un noyau assez volumineux à nucléole proéminent (grade nucléaire de Fuhrman plus élevé) (figure 3F et 3G). Sur le plan immunohistochimique, l'expression de la cytokératine 7 est plus fréquente dans les types 1 que les types 2.

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

c. Génétique

On ne retrouve pas la délétion du bras court du chromosome 3 associée aux carcinomes à cellules claires. Par contre, il existe une trisomie 7 et une trisomie 17 associées à une perte de l'Y (-Y) dans les adénomes tubulo-papillaires et les petites tumeurs de bas grade. De plus, les tumeurs les plus agressives comportent souvent une trisomie 16, 12 et 20 et une délétion du 14 (carcinomes tubulo-papillaires et tumeurs invasives de haut grade).

3. Carcinomes à cellules chromophobes

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

a. Aspect macroscopique

Souvent unilatérale, cette tumeur est bien limitée, de couleur beige à brun clair, parfois grisâtre ou jaune, souvent homogène, sans grand remaniement nécrotique ou hémorragique, pouvant atteindre une taille tumorale considérable, de 2 à 22 cm (en moyenne 8 cm) (figure 3C).

b. Aspect microscopique

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

Les cellules ont un aspect particulier, avec une variation de teinte du cytoplasme liée au rapport entre la quantité en microvésicules et en mitochondries, avec des limites bien définies lui donnant un aspect de cellules végétales (figure 3H).

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

c. Génétique

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

4. Carcinome des tubes collecteurs de Bellini

Ce carcinome est rare (moins de 1%) ; il dérive de la partie distale du néphron, plus précisément du tube collecteur. Ses aspects morphologiques sont extrêmement variables, rendant son diagnostic difficile. Il se caractérise sur le plan clinique comme une tumeur agressive, souvent métastatique au moment de sa découverte et

d'évolution rapide, avec une nette prédominance masculine, survenant en général plus tôt que les autres types de CCR, entre 45 et 55 ans.

a. Aspect microscopique

Le CCR des tubes collecteurs est constitué par des structures tubulaires, plus ou moins dilatées, parfois papillaires, tapissées d'une couche de cellules larges, acidophile avec un noyau proéminent en « clou de tapissier », atypique. Ces structures viennent infiltrer le tissu rénal en produisant le développement d'une stroma réaction desmoplasique, tout en laissant cependant persister quelques tubes rénaux et glomérules (figure 3 I). L'existence d'une dysplasie du revêtement des canaux collecteurs tout comme les données immunohistochimique (positivité des anticorps dirigés contre les marqueurs des tubes collecteurs : kératine de haut poids moléculaire (CK 19 et 3 β E12), antigène de membrane épithéliale EMA, pectines UEA1 et PNA).

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

b. Génétique

Les quelques études réalisées ont montré des anomalies génétiques variables dans les CCR collecteurs et une monosomie du chromosome 1 est assez fréquemment retrouvée dans les stades avancés. Cependant, compte tenu du faible nombre de cas de CCR des tubes collecteurs, aucune anomalie génétique n'apparaît caractéristique de ce type tumoral ou de sa variante médullaire.

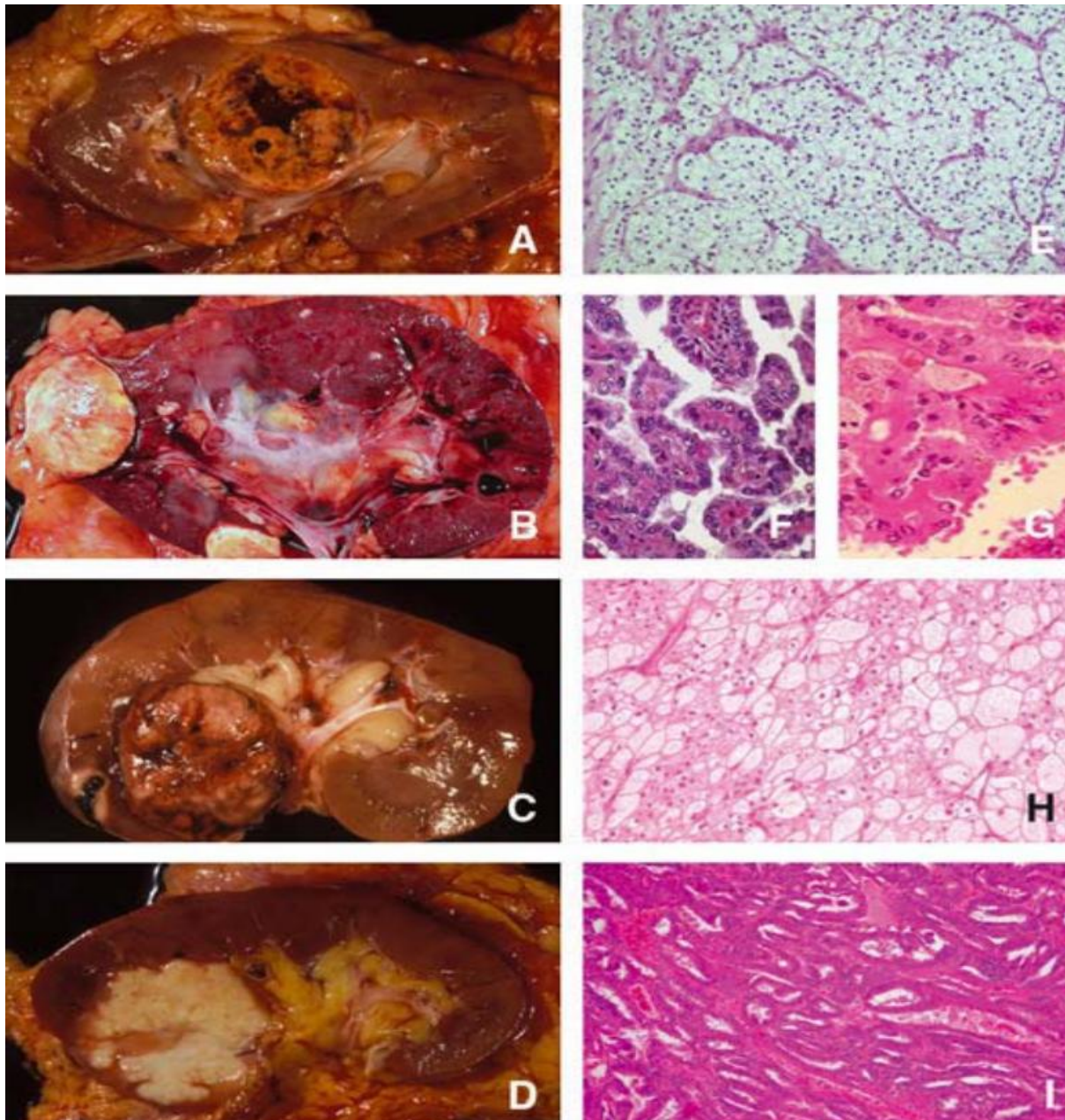


Figure 3: Aspects macroscopiques des principaux types histologiques de carcinome à cellules rénales (CCR) (A à D). Aspects microscopiques (hématoxyline-éosine [HE]) (E à I).

A. CCR conventionnelles du segment moyen du rein : la tumeur, de couleur jaune d'or, est bien limitée et est le siège de remaniements hémorragiques. B. CCR papillaire : la tumeur est ici multifocale, de couleur plus crème, mais bien limitée, souvent de consistance molle. C. CCR chromophile : la tumeur, bien limitée, est de couleur plus brune avec quelques accidents hémorragiques. D. CCR des tubes collecteurs de Bellini : la tumeur est de couleur blanche, mal limitée et nécrotique. E. CCR conventionnelles, aux cellules d'architecture acineuse (HE, $\times 20$). F. CCR papillaire de type 1, aux papilles bordées de cellules unistratifiées étroites peu atypiques (HE, $\times 40$). G. CCR papillaire de type 2, aux papilles bordées par plusieurs assises de cellules atypiques, au cytoplasme large, éosinophile (HE, $\times 40$). H. CCR chromophile, dont les cellules prennent un aspect végétal (HE, $\times 20$). I. CCR des tubes collecteurs de Bellini, constitué de structures glanduliformes au noyau atypique et proéminent (HE, $\times 20$).

B. AUTRES TYPES DE CARCINOMES RENAUX [34,38]

1. Carcinome kystique multiloculaire à cellules claires

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

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

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

a. Aspect macroscopique

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

b. Aspect microscopique

L'architecture est de type papillaire, ou en nids ou alvéoles, avec des cellules claires et des calcifications. Les noyaux vésiculeux correspondent à un grade 2 à 3 de Fuhrman. Le diagnostic repose sur la recherche immunohistochimique et/ou moléculaire de l'expression nucléaire de TFE3.

c. Génétique

Les formes les plus fréquentes sont liées à deux types de translocations. La translocation t (X ; 17) (p11.2 ; q25) entraînant une fusion des gènes TFE3 et ASPL (alveolar soft part sarcoma), correspondant à des tumeurs souvent volumineuses,

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

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

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

a. Aspect macroscopique

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

b. Aspect microscopique

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

4. Carcinome rénal associé au neuroblastome

Il s'agit d'une rare associant un carcinome rénal survenant dans l'évolution d'un neuroblastome souvent traité. L'étiologie et la pathogénie ne sont pas claires et il semble exister une susceptibilité d'ordre génétique. Il n'y a pas de sexe ratio. La tumeur mesure 4cm en moyenne, d'évolution péjorative, métastatique. Le pronostic de ces tumeurs rénales repose sur les critères classiques de stade et de grade.

5. Carcinome à cellules rénales non classé

C'est un diagnostic que l'on pose lorsque la tumeur ne répond pas aux critères macroscopiques et microscopiques des autres types histologiques. Il représente environ 4 % à 5 % des carcinomes à cellules rénales et apparaît de pronostic péjoratif.

6. Différenciation sarcomatoïde

Cette différenciation peut être présente dans n'importe quel type de CCR, raison pour laquelle elle ne représente plus un type particulier de CCR dans la nouvelle classification mais indique plutôt le caractère agressif, de mauvais pronostic, du carcinome dont elle dérive. Elle constitue des territoires blanchâtres, nécrotico-hémorragiques et mal limités. À l'échelon microscopique, les cellules néoplasiques, le plus souvent atypiques, comportent un cytoplasme fusiforme, rappelant celui des sarcomes. Ces cellules conservent cependant un caractère immuno- histochimique de type épithélial, qui permet leur diagnostic différentiel avec un sarcome. De plus, la réalisation de prélèvements multiples de la tumeur permet le plus souvent de retrouver des zones de transition avec des territoires carcinomateux. Il est important que le pathologiste évalue le pourcentage de différenciation sarcomatoïde par rapport au volume tumoral global.

VI. DIAGNOSTIC

A. LES MANIFESTATIONS CLINIQUES [39-45]

Le plus souvent, le cancer du rein est découvert par hasard au cours d'une échographie ou d'un scanner de l'abdomen réalisé pour une autre raison. Dans les autres cas, il peut être révélé par des symptômes ou par la découverte de métastases. Plus rarement, il est décelé dans le cadre d'un dépistage proposé aux membres d'une famille concernée par une forme héréditaire de cancer du rein.

1. La symptomatologie

La triade classique (hématurie, douleur et masse lombaire) est rarement présente, elle est souvent associée à un stade avancé.

En général un ou deux de ces signes sont présents, le plus souvent c'est l'hématurie et la douleur. L'hématurie est macroscopique, totale, spontanée et capricieuse, peut être isolée dans 20 % des cas. La douleur lombaire peut être liée à des hémorragies intra tumorales, à des compressions, à une migration d'un caillot dans l'uretère ou à des envahissements nerveux.

L'hématome spontané rétro péritonéal doit faire évoquer systématiquement un cancer du rein.

Des signes généraux sont également observés, notamment l'altération d'état général y compris l'asthénie, l'amaigrissement, la fièvre et les sueurs nocturnes, mais ils restent non spécifiques du cancer rénal.

2. Les manifestations liées à une localisation secondaire

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

3. Les syndromes paranéoplasiques

Dans 20 % des cancers du rein, il existe une ou plusieurs manifestations de ce type, qui régressent à l'ablation de la tumeur et réapparaissent en cas de récurrence. Ces syndromes sont la conséquence, soit d'une production d'hormones spécifiques par la tumeur, soit de la réponse immunitaire de la tumeur.

- § L'hypercalcémie est liée à la production de substance parathormone like par la tumeur primitive ou par des sites métastatiques. En dehors du syndrome paranéoplasique, elle peut être secondaire à une atteinte métastatique osseuse.
- § L'hypertension artérielle peut être secondaire au carcinome rénal, soit par compression de l'artère rénale ou de ses branches, soit par sécrétion tumorale de rénine.
- § La polyglobulie est liée à la production accrue de l'érythropoïétine, soit par la tumeur, soit par le tissu rénal sain, en réponse à l'hypoxie induite par la tumeur. On la retrouve dans 15% des cas. Il s'agit en fait d'un érythrocytose puisqu'il n'y a ni élévation des globules blancs, ni élévation des plaquettes.
- § Le syndrome de Stauffer se caractérise par une atteinte de la fonction hépatique (élévation des phosphatases alcalines, de l'alpha-2-globuline, et des transaminases) associée à des plages de nécrose intrahépatiques non métastatiques, de la fièvre, une leucopénie. Sa présence signe un pronostic très défavorable. C'est une éventualité à connaître pour ne pas faire récuser un traitement chirurgical sur la constatation d'une hépatomégalie diffuse.
- § La fièvre au long cours est un signe très important. Elle se situe entre 37°5 et 38°, et peut être due à une sécrétion de substances pyrogènes par la tumeur ou à une réponse immunitaire par la libération de cytokines. On la retrouve dans 5% à 20 % des cas. Elle est le seul signe chez 2 % des malades.

§ L'anémie est retrouvée chez 40 % des patients, probablement dû à une sécrétion par la tumeur, soit d'une substance toxique, entraînant une sidération médullaire, soit d'anticorps anti érythrocytaire.

§ Les autres syndromes paranéoplasiques comportent :

- Des formes neurologiques à type de poly neuropathie.
- D'autres formes endocriniennes : hypersécrétion de gonadotrophine, d'ACTH, ou de prolactine.
- Un syndrome inflammatoire chronique.

B. LA BIOLOGIE [9]

Il n'existe pas de marqueurs sériques pouvant être utilisé comme marqueur tumoral. Cependant certains paramètres sont intéressants à doser.

§ Une NFS à la recherche d'anémie et de polyglobulie.

§ Le dosage de la calcémie à la recherche d'une hypercalcémie, qui est due à la production par la tumeur, de parathormone -like ou de prostaglandine.

§ Un bilan hépatique contenant les phosphatases alcalines et les gamma-glutamyl transpeptidase. Ce sont des paramètres intéressants à doser dans la mesure où toute augmentation doit faire suspecter une métastase hépatique.

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

C. L'IMAGERIE

Actuellement, l'échographie et la tomodensitométrie (TDM) sont à l'origine de la découverte de la majorité des tumeurs du rein.

1. L'échographie [46-54]

Il s'agit d'une imagerie très performante pour l'étude des tumeurs du rein. Cet examen doit analyser l'ensemble du parenchyme (l'échogénicité du parenchyme rénal est comparée à celle du foie et de la rate), les contours du rein et la graisse péri-rénale.

L'échographie a une sensibilité de 85% pour les lésions de plus de 3 cm, de 60% pour les tumeurs inférieures à 3 cm, mais une faible spécificité.

a. Les tumeurs de grande taille (> 3 cm)

Il s'agit d'une masse tissulaire déformant l'architecture rénale, généralement isoéchogène ou discrètement hyperéchogène par rapport au parenchyme rénal.

Les tumeurs de grande taille (> 5 cm) sont hétérogènes et contiennent souvent des plages hypoéchogènes correspondant à des zones de nécrose.

b. Les tumeurs de petite taille (< 3 cm)

Les petites tumeurs solides représentent une proportion croissante des découvertes fortuites (25%). Dans ce groupe de tumeurs de taille inférieure à 3 cm, la fréquence des tumeurs bénignes est importante (15 à 20%).

L'aspect échographique des petits cancers peut être atypique: lésion nodulaire hypoéchogène ou franchement hyperéchogène (32% des tumeurs < 3 cm) évoquant un angiomyolipome.

c. Les cancers kystiques

Le diagnostic du cancer kystique repose essentiellement sur l'utilisation de la TDM. Cependant, il existe certains paramètres échographiques qui font suspecter un cancer kystique :

- § L'existence de cloisons épaisses.
- § L'existence de calcifications.
- § La paroi épaisse.
- § La présence ou la disparition du renforcement postérieur.

Cependant l'échographie peut être réalisée en deuxième intention après la TDM devant une lésion atypique indéterminée de catégorie III selon la classification de Bosniak. Elle montrera alors, un contenu échogène hétérogène et parfois une paroi épaisse et irrégulière non vue à la TDM.



Figure 4 : Echographie rénale qui montre Une grande masse de tissu mou semble provenir du pôle inférieur du rein gauche.

2. La Tomodensitométrie (TDM) [47-61]

La TDM avec acquisition spiralée et injection de produit de contraste est la méthode idéale, à la fois pour la détection et la caractérisation d'une tumeur rénale, mais aussi pour le bilan d'extension. L'exploration rénale nécessite un temps sans injection, un temps après injection, ainsi que des coupes aux temps tardifs, dits urinaires.

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

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

§ La phase corticomédullaire (70 secondes après le début de l'injection) apporte l'élément clé de la caractérisation tumorale qu'est le rehaussement, considéré comme significatif au-delà de 12 UH par rapport à la phase sans injection. Classiquement, les CCR conventionnelles se rehaussent de façon intense, hétérogène dans cette phase, en raison de l'hypervascularisation. Une lésion hypovasculaire, homogène, oriente vers une tumeur papillaire, moins vascularisée. Cette séquence permet également l'analyse de la veine rénale et de la veine cave inférieure.

- § La phase parenchymateuse ou néphrographique (de 90 à 120 secondes) durant laquelle le parenchyme devient homogène est la plus sensible dans la détection des petites lésions hypodenses. L'étude hépatique et thoracique est également réalisée dans cette phase.
- § La phase excrétoire (à partir de 300 secondes) a un intérêt particulier si une néphrectomie partielle est envisagée, mettant en évidence les rapports de la tumeur avec les cavités pyélocalicielles. Dans cette phase, la masse devient hypodense par rapport au parenchyme rénal.

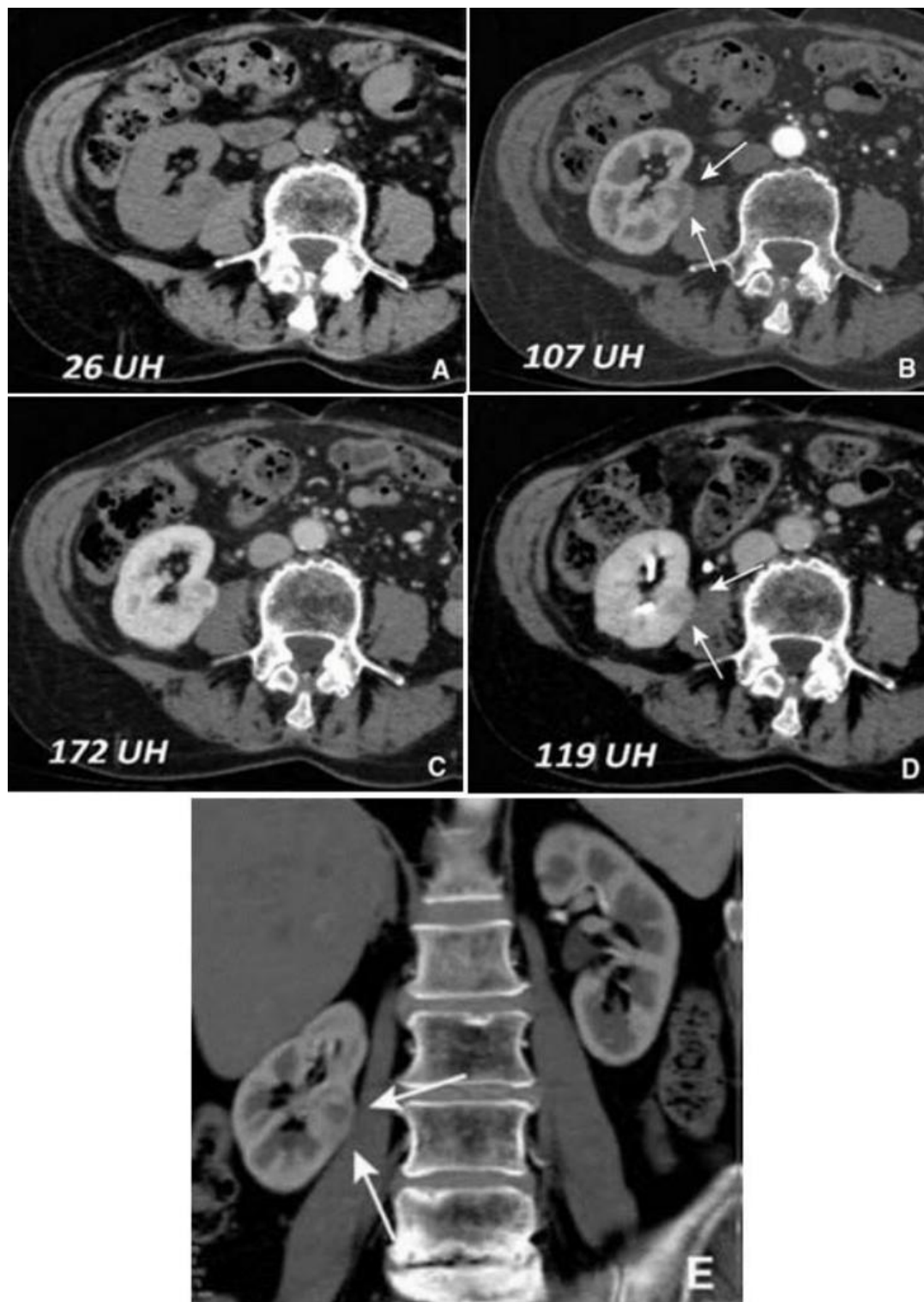


Figure 5 : Carcinome à cellules rénales conventionnelles rénal droit.

(A) : Sans injection ; (B) : temps artériel précoce elle montre la prise de contraste intense et hétérogène (flèches) ; (C) : temps parenchymateux ; (D) : temps excréteur, la masse est hypodense par rapport au parenchyme (Flèches) ; (E) : Tomodensitométrie, reformation frontale du temps artériel précoce. Elle montre la localisation de la lésion (flèches).

3. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) [62-65]

L'IRM n'a pas d'indication dans les formes typiques du cancer du rein. Les indications de cette technique d'imagerie sont représentées par les contre-indications à l'injection des produits de contraste et la grossesse. Par ailleurs, elle est intéressante dans le cadre des petites lésions (tumeurs homogènes < 3 cm) et des lésions hypo vasculaires. Elle permet aussi une excellente différenciation tissulaire (cortex, médullaire, cavités) et une analyse du rétro péritoine et des axes vasculaires. Elle peut participer au bilan d'extension veineuse et locorégionale.

Le cancer rénal se présente en IRM :

§ En imagerie T1 :

- La tumeur a le même signal ou légèrement inférieur au cortex rénal (hypo signal ou iso signal en T1).
- En cas de lésions hémorragiques, il existe un hyper signal en T1.
- Les zones liquidiennes ont un hypo signal.

§ En imagerie T2 :

- La tumeur est intense et souvent hétérogène correspondant à des zones de nécrose (hyper signal en T2).
- Les phénomènes hémorragiques sont en hyper signal.
 - Les zones liquidiennes ont un hyper signal.

§ Après injection de gadolinium :

- Les tumeurs vascularisées présentent un hyper signal précoce puis un aspect hétérogène du signal.

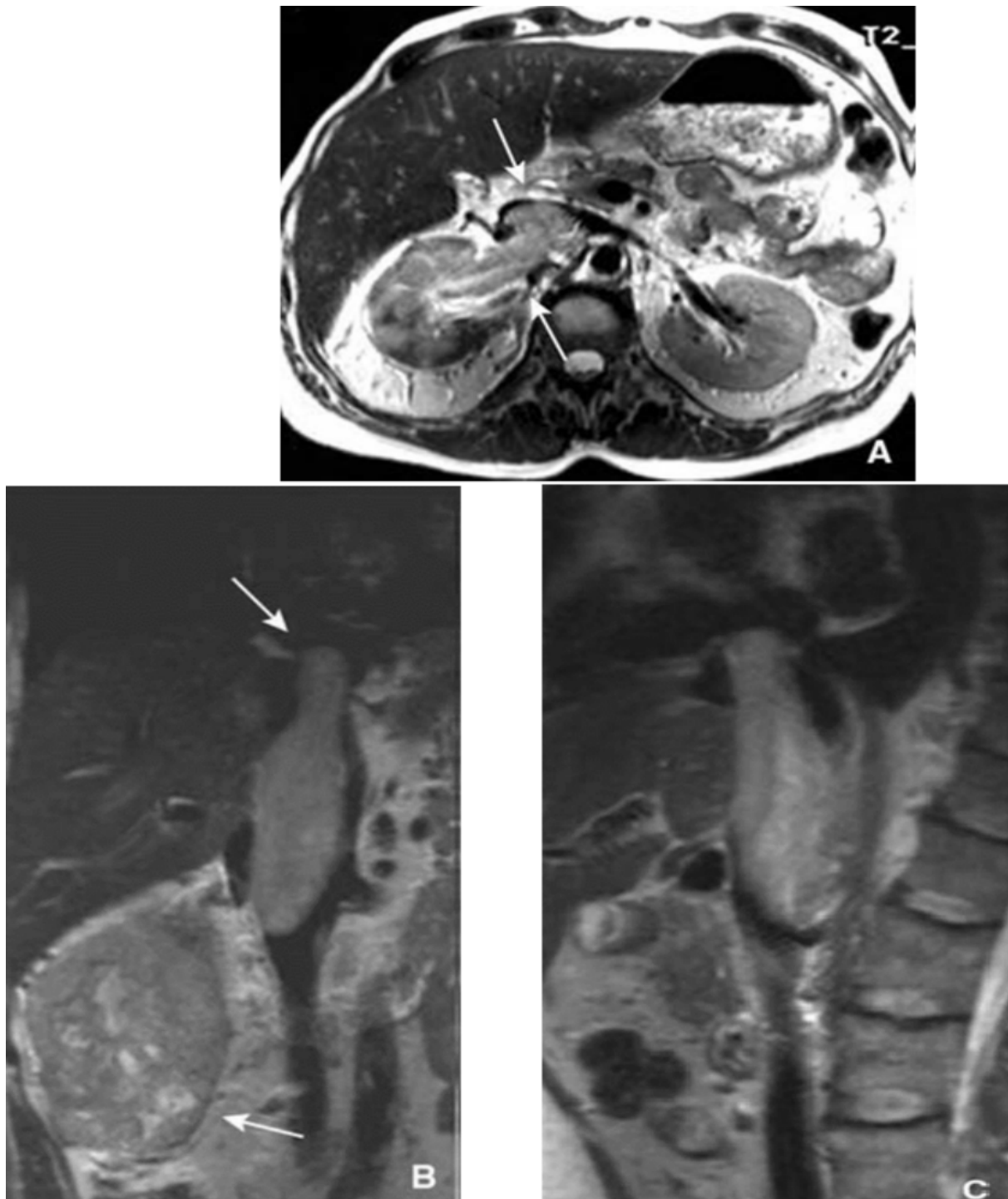


Figure 6 : Volumineux carcinome à cellules rénales droit avec thrombus cave.

Imagerie par résonance magnétique, séquence pondérée en T.

A. Coupe axiale. Le volumineux thrombus s'étend de la veine rénale à la veine cave inférieure (flèches). B, C. Coupes frontale et sagittale : le thrombus atteint l'oreillette droite et la veine cave inférieure sousrénale est libre (flèches). Le signal du thrombus est identique à celui de la tumeur.

4. L'échographie doppler [46]

Elle n'est pas réalisée de façon systématique. Mais c'est une technique intéressante, pour apprécier l'état du pédicule vasculaire rénal. Elle peut aussi étudier la vascularisation d'une image atypique (sensibilité de 70%). Elle permet également de préciser l'intégrité de la veine cave inférieure. La sensibilité du Doppler couleur rend cet examen complémentaire de la TDM et/ou de l'IRM pour apprécier la perméabilité de la veine rénale.

5. L'artériographie [46]

L'artériographie a deux indications essentielles :

- § la cartographie artérielle en cas de chirurgie conservatrice ou de variation anatomique.
- § l'embolisation artérielle, préopératoire ou à visée palliative.

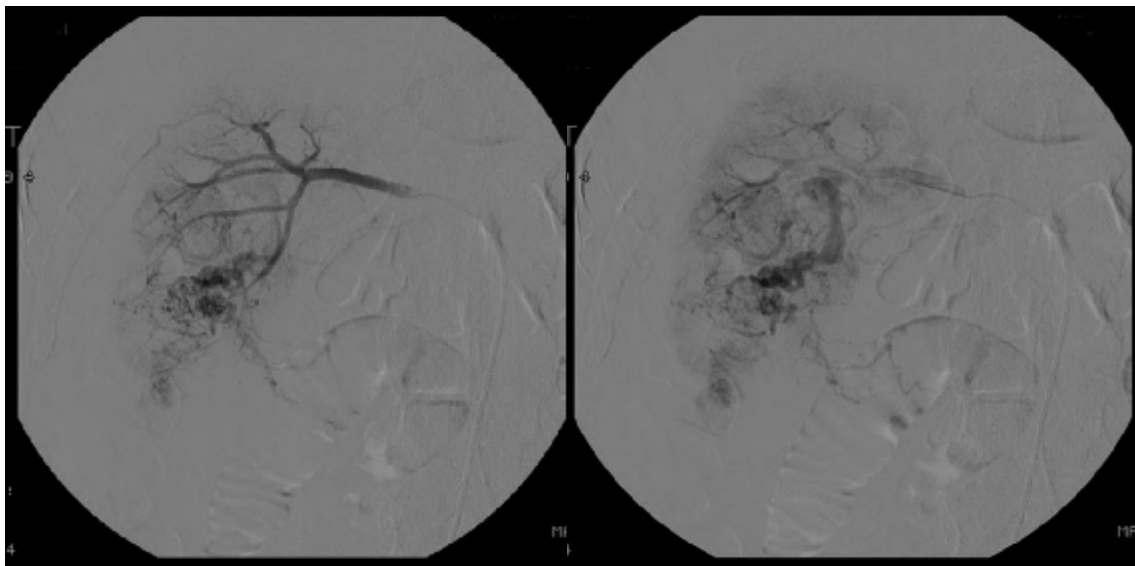


Figure 7: Angiographie du rein droit démontre la vascularisation bizarre typique d'un carcinome à cellules rénales.

D. LA PLACE DE LA BIOPSIE [62]

Actuellement la ponction biopsie rénale n'est pas systématique, elle reste débattue pour les petites tumeurs rénales solides. Elle est indiquée devant :

§ Les indications de nécessité:

- Les tumeurs inextirpables afin d'obtenir un diagnostic histologique précis avant le traitement.
- La suspicion d'une métastase rénale d'un cancer connu
- Les masses rénales chez les sujets à fortes comorbidités.

§ Les indications de principe :

- Les masses rénales sur rein unique, la PBP permet alors le diagnostic d'une tumeur bénigne.
- L'existence de tumeurs bilatérales en dehors d'un contexte de maladie héréditaire.
- La découverte d'une tumeur de moins de 4cm évitant ainsi un traitement chirurgical pour une tumeur bénigne.
- Les formes métastatiques étendues.

Elle est contre indiquée devant :

- § Une infection urinaire.
- § Un trouble de la coagulation.
- § Un déséquilibre tensionnel

VII. BILAN D'EXTENSION [66-69]

Le bilan d'extension du cancer rénal repose essentiellement sur la tomodensitométrie.

A. L'EXTENSION LOCALE

Recherche d'une infiltration néoplasique de la loge rénale, de la surrénale, de la graisse du sinus rénal.

1. L'EXTENSION LYMPHATIQUE

Les adénopathies siègent par ordre de fréquence dans le hile rénal, puis sur les chaînes latéro et inter-aortico-caves. Les adénopathies au-delà de 10 mm sont visibles au scanner mais ne sont pas toujours signe d'envahissement (ganglions inflammatoires).

2. L'EXTENSION VEINEUSE

L'existence d'un thrombus dans la veine cave inférieure existe dans 5 à 10 % des cas. Il est plus fréquent dans les tumeurs du rein droit et dans les tumeurs de plus de 5 cm. Il conditionne la voie d'abord chirurgicale. Il est mieux diagnostiqué et apprécié par l'IRM et le Doppler que par le scanner.

3. L'EXTENSION A LA SURRENALE

L'incidence de l'atteinte surrénalienne est de 4 %. Il s'agit d'une atteinte directe ou d'une atteinte vasculaire métastatique. Elle est plus fréquente en cas de tumeur volumineuse ou du pôle supérieur du rein. L'atteinte surrénalienne transforme le pronostic en classant la tumeur en T4.

B. L'EXTENSION A DISTANCE

Il sera adapté à chaque patient.

§ Poumons : L'atteinte se fait par voie hématogène ou lymphatique. La tomodensitométrie thoracique remplace progressivement la radiographie thoracique.

§ Os : La scintigraphie osseuse est indiquée en cas de doute clinique, radiologique ou biologique.

§ Foie : L'exploration du foie est assurée par le scanner et l'échographie.

§ Cerveau : Le scanner cérébral est indiqué en cas de signes cliniques et est systématique avant immunothérapie.

VIII. PRONOSTIC [70-83]

A. LES FACTEURS PRONOSTIQUES

Les facteurs pronostiques sont des facteurs indispensables qui permettent de prévoir l'évolution de la maladie et l'efficacité du traitement. Ils témoignent de l'agressivité de la maladie et de son extension. Ils sont étudiés lors du bilan initial et les plus pertinents d'entre eux servent à adapter le traitement. Ils sont essentiellement cliniques et histologiques. De nombreux facteurs biologiques, sériques et tissulaires ont été rapportés mais n'ont pas fait la preuve de leur utilité en pratique clinique.

1. Les facteurs pronostiques cliniques

L'altération du performance status (ECOG, Karnofsky) (annexe 3 et 4), la présence de symptômes locaux, d'une cachexie ou d'anémie sont des facteurs péjoratifs de survie.

2. Les facteurs pronostiques histologiques

a. La classification TNM

L'examen anatomopathologique permet d'établir un stade p (pour pathological) TNM (tumor, node, metastasis) du CCR. L'utilisation de la classification TNM 2009 est recommandée pour la pratique clinique et scientifique.

Tableau 1 : Classification pTNM 2009.

Classification pTNM 2009.
T – Tumeur
Tx : Non évaluable T0 : Tumeur primitive non retrouvée T1 : Tumeur ≤ 7 cm, limitée au rein T1a : ≤ 4 cm T1b : > 4 cm et ≤ 7 cm T2 : Tumeur > 7 cm, limitée au rein T2a : > 7 cm et ≤ 10 cm T2b : > 10 cm T3 : Tumeur avec thrombus veineux ou infiltrant le tissu adipeux proche sans atteinte de la glande surrénale ou du fascia de Gérota homolatéral T3a : Envahissement du tissu adipeux péri-rénal et/ou le tissu adipeux hilair mais pas le fascia de Gérota et/ou thrombus macroscopique dans la VR ou dans l'une de ses branches (avec présence d'une paroi musculaire) T3b : Thrombus dans la veine cave inférieure sous diaphragmatique T3c : Thrombus dans la veine cave inférieure sus-diaphragmatique ou infiltration de sa paroi musculaire T4 : Tumeur infiltrant le fascia de Gérota et/ou envahissant par contiguïté la surrénale
N – Métastase Ganglionnaire
Nx : Non évaluable N0 : pas d'atteinte ganglionnaire métastatique régionale N1 : Atteinte ganglionnaire métastatique régionale
M – Métastase à distance
Mx : Non évaluable M0 : Pas d'atteinte métastatique à distance M1 : Atteinte métastatique à distance

b. Le Grade nucléaire

Le grade nucléaire de Fuhrman (Annexe 5) (grade 1 à 4) 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-ci n'est présent que focalement. Il représente un critère pronostique indépendant du stade clinique, en particulier dans les stades peu avancés (T1 et T2). On note néanmoins que la gradation selon Furhman est sujette à des variations inter et intraobservateurs, ce qui a fait proposer l'utilisation d'un système plus simple, binaire (bas grade / haut grade ; bas grade regroupant les grades 1 et 2 et grade élevé regroupant les grades 3 et 4).

c. Le type cellulaire

L'agressivité des CCR apparaît décroissante dans l'ordre suivant : canal collecteur, cellules claires (et/ou acidophiles), papillaire, chromophobe, en soulignant cependant le caractère péjoratif d'une éventuelle composante sarcomatoïde associée ainsi que la nécessité de diviser les carcinomes papillaires en types 1 et 2 (le type 2 étant associé à un pronostic plus péjoratif). Ce schéma est très vraisemblablement valable en cas de forme localisée, mais dans les stades extrarénaux le pronostic de ces différents types histologiques se rejoint et le type histologique n'apparaît plus comme un facteur pronostique indépendant.

d. La micro-angio-invasion

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

e. La nécrose tumorale

La présence de nécrose tumorale au sein de la tumeur serait un facteur prédictif de décès, particulièrement dans les CCR conventionnelles et chromophobes. La nécrose entre dans le cadre du système pronostique de la Mayo Clinic (SSIGN pour stage, size, grade, necrosis).

B. LES SYSTEMES PRONOSTIQUES

De nombreux modèles pronostiques ont été publiés pour le cancer du rein localisé ou métastatique. Ils sont surtout utilisés lors de la sélection des patients pour les études cliniques. En pratique quotidienne, les modèles du MSKCC et de l'IMDC (ou modèle de Heng) doivent être utilisés pour établir le pronostic des patients qui ont un CRM et choisir la thérapeutique adaptée.

Le modèle de Motzer (ou modèle du MSKCC), qui était utilisé pour définir les groupes pronostiques des patients métastatiques traités par immunothérapie, a été validé et mis à jour chez les patients traités par thérapies ciblées. En parallèle, la classification de Heng, développée par l'IMDC, a été établie et régulièrement mise à jour. Elle s'impose désormais comme l'outil le plus utilisé en pratique clinique. La classification de l'IMDC a aussi été validée en deuxième ligne et dans les carcinomes non à cellules claires. Les médianes de survie globale sont respectivement de 43, 23 et 8 mois dans ces trois groupes.

Tableau 2 : Classification de Motzer ou du MSKCC.

Classification MSKCC	
Index de Karnofsky (performance status)	Inférieur à 80 %
Intervalle libre entre le diagnostic et le traitement systémique	Inférieur à 1 an
Hémoglobinémie	Inférieure à la normale
Calcémie corrigée	Supérieure à la normale
LDH	Supérieure à 1,5 fois la normale

Tableau 3 : La classification de Heng.

Classification de HENG	
Index de Karnofsky (performance status)	Inférieur à 80 %
Intervalle libre entre le diagnostic et le traitement Systémique	Inférieur à 1 an
Hémoglobinémie	Inférieure à la normale
Calcémie corrigée	Supérieure à la normale
Thrombocytémie	Supérieure à la normale
Neutrophilie	Supérieure à la normale

Selon ces critères les patients sont classés en 3 catégories :

- § Bon pronostic (0 critère présent).
- § Pronostic intermédiaire (1 ou 2 critères présents).
- § Mauvais pronostic (3, à 5 critères présents).

IX. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE [2]

Le traitement du cancer rénal métastatique (CRM) a été pendant longtemps exclusivement basé sur l'immunothérapie. Ces dernières années, l'émergence des thérapies ciblées a transformé sa prise en charge. De nouvelles molécules ont trouvé leur place dans l'arsenal thérapeutique et les multiples essais cliniques conduits ces dernières années permettent aujourd'hui de proposer des arbres décisionnels pour les premières et deuxièmes lignes de traitement en fonction des critères pronostiques précédemment cités. La stratégie thérapeutique est mise en place en accord avec le patient et en lien avec le médecin traitant sur la base du compte rendu de la RCP. Elle diffère selon que le cancer est localisé ou métastatique.

Nous nous concentrerons dans ce travail sur la prise en charge du cancer du rein métastatique. La prise en charge du CRM a fortement évolué depuis l'introduction des thérapies ciblées. De nombreuses études menées ces cinq dernières années ont redéfini les bases de traitement même si la chirurgie et l'immunothérapie conservent leur place dans les recommandations.

A. LES BUTS

Le cancer du rein est le plus souvent traité par la chirurgie lorsqu'il est localisé ou localement avancé. Lorsqu'il est arrivé au stade métastatique, le traitement repose sur l'immunothérapie et les thérapies ciblées, associés ou non à la chirurgie. Ces traitements peuvent avoir pour objectif, selon les cas :

- § Supprimer la tumeur et/ou les métastases.
- § Ralentir le développement de la tumeur ou des métastases.
- § Traiter les symptômes engendrés par la maladie.

B. LES MOYENS

1. La chirurgie

Malgré les récents progrès réalisés dans le traitement médical du cancer du rein, sa prise en charge demeure encore très basée sur la chirurgie. Qu'il s'agisse du stade localisé ou métastatique. Dans le cas du CRM, la néphrectomie reste indiquée dans la plupart des cas.

a. La chirurgie du site primaire

La chirurgie consiste en l'ablation de la tumeur rénale. L'objectif de toute chirurgie oncologique est d'exciser la tumeur avec une marge de sécurité suffisante. Il y a deux types de néphrectomie : la néphrectomie élargie ou radicale et la néphrectomie partielle. On distingue également deux voies d'accès : la voie ouverte et la voie laparoscopique.

La néphrectomie reste, chez les patients atteints de CRM, un standard lorsqu'elle demeure possible. Cela depuis les travaux de Robson et al et depuis les résultats de deux études réalisées au moment où l'immunothérapie était le traitement de référence. Ces études ont montré qu'une néphrectomie première en situation de maladie métastatique suivie d'immunothérapie améliorerait la survie des patients (versus immunothérapie seule).

La néphrectomie cytoréductrice, dans le CRM est basée sur des cas de régression spontanée des métastases après excision de la tumeur primitive. Un mécanisme immunologique est suspecté. Le bénéfice en survie après opération de la tumeur primitive chez des patients atteints de CRM et sous immunothérapie a été démontré par plusieurs essais. Cependant il est essentiellement marqué chez les patients présentant un bon état général (performance status élevé). La néphrectomie permet également, dans certains cas, une amélioration de la qualité de vie des patients.

Ce principe auparavant admis est actuellement remis en cause du fait de l'arrivée des thérapies ciblées notamment des antiangiogéniques. CARMENA est un

essai académique, prospectif, multicentrique, de phase III randomisé, mené à large échelle avec l'aide de l'unité de recherche clinique de Necker-Cochin AP-HP, qui a débuté en 2009. Au total, 450 patients ont été inclus dans cet essai. Ils ont été traités soit par chirurgie puis sunitinib, soit par sunitinib seul (Figure 8); le critère principal était la survie globale et les critères secondaires étaient la survie sans progression, le taux de réponse objective, le bénéfice clinique et la tolérance.

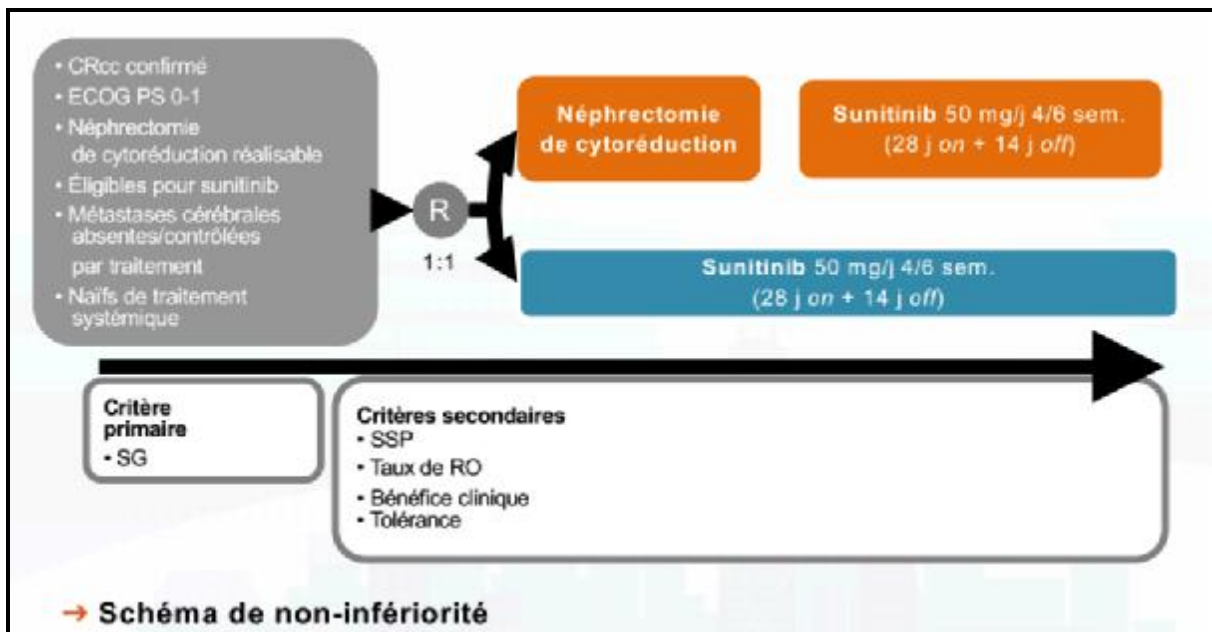


Figure 8: Schéma de l'étude CARMENA.

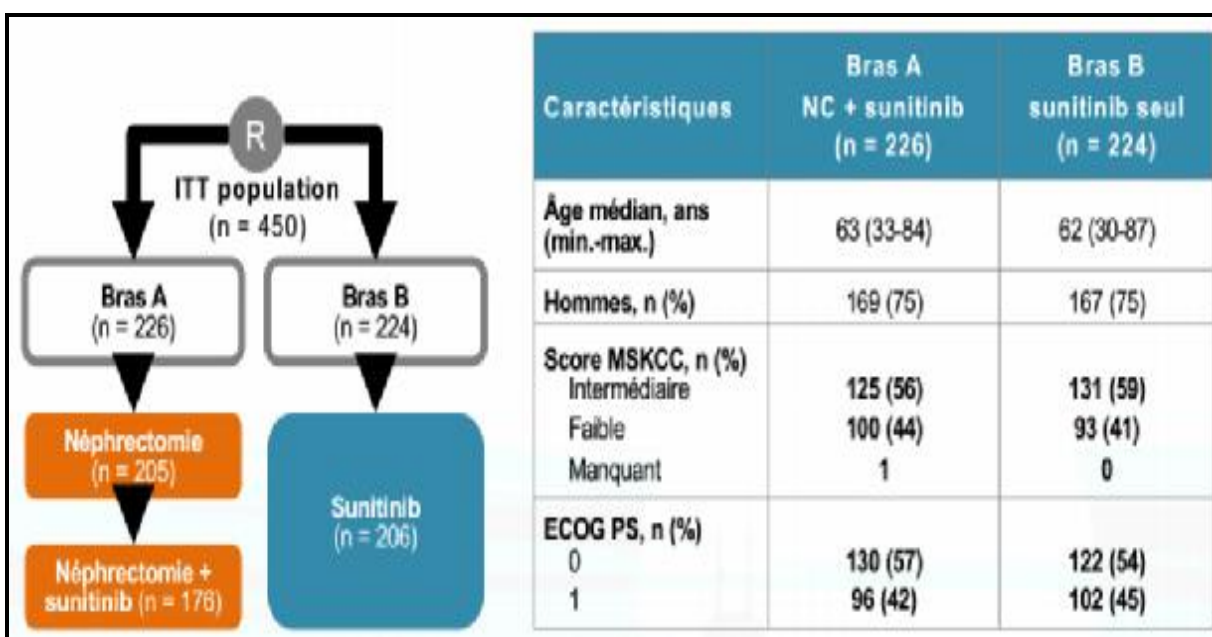


Figure 9: Population de l'étude CARMENA.

Les résultats viennent d'être présentés au dernier ASCO 2018. Après un suivi médian de 50,9 mois, la survie globale était meilleure dans le groupe traité par sunitinib seul vs chirurgie+sunitinib, avec des médianes de survie globale de 18,4 mois dans le groupe traité par sunitinib seul versus 13,9mois dans le groupe traité par chirurgie et sunitinib.

Ces résultats étaient similaires qu'il s'agisse de la population globale ou chez les patients à risque intermédiaire ou à risque élevé.

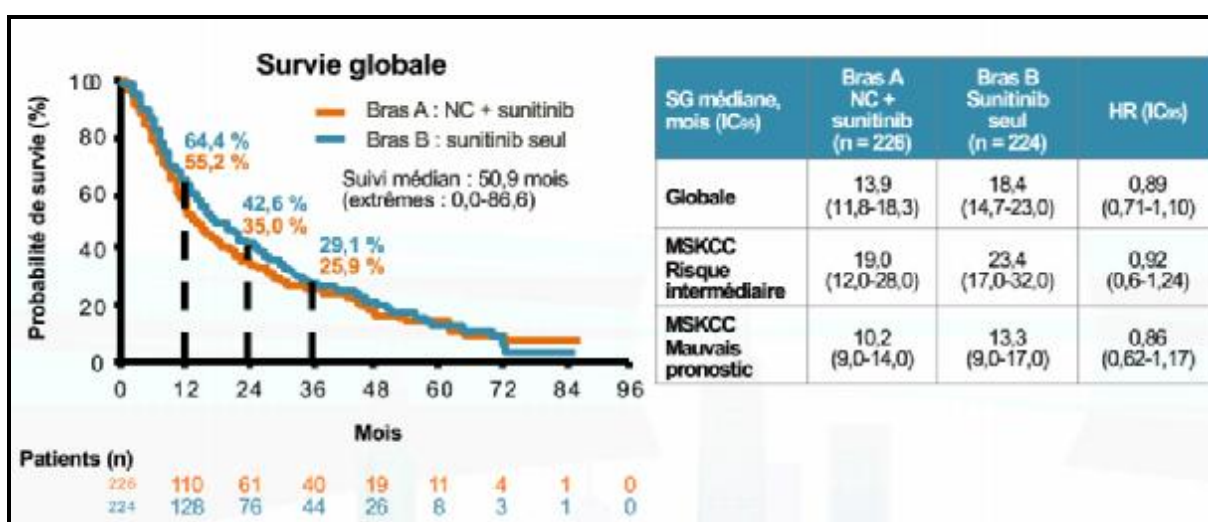


Figure 10: Résultats de survie globale de l'étude CARMENA.

Le taux de survie sans progression à 36 mois était meilleur dans le groupe traité par sunitinib seul.

Tableau 4: Résultats de la survie sans progression de l'étude CARMENA.

Survie sans progression	Bras A Néphrectomie + sunitinib (n = 226)	Bras B Sunitinib seul (n = 224)
Médiane, mois (IC₉₅)	7,2 (6,5-8,5)	8,3 (6,2-9,9)
HR (IC₉₅)	0,82 (0,67-1,00)	

Tableau 5: Résultats des taux de réponse de l'étude CARMENA.

Taux de réponse	Bras A Néphrectomie + sunitinib (n = 186)	Bras B Sunitinib seul (n = 213)
Taux de réponse objective (RC + RP), % (IC ₉₅)	27,4 (21-34)	29,1 (23-36)
Taux de bénéfice clinique (RC + RP + stabilisation), % (IC ₉₅)	61,8 (54-69)	74,6 (68-80)

Le bénéfice clinique (défini par un contrôle de la maladie au-delà de 12 semaines), était de 47,9% chez les patients traités par sunitinib seul versus 36,6% dans le groupe chirurgie + sunitinib.

Les données de CARMENA démontrent chez des patients atteints d'un cancer du rein métastatique de risque intermédiaire ou élevé que l'efficacité antitumorale d'une thérapie ciblée seule par sunitinib n'est pas inférieure à celle d'un traitement associant chirurgie et sunitinib.

D'un point de vue pratique, les résultats de cette étude constituent une avancée majeure puisqu'ils permettent d'envisager une approche stratégique plus adaptée en fonction de la situation clinique de chaque patient et de proposer un traitement médical seul, sans chirurgie, aux patients en bon état général porteurs d'une tumeur du rein avec des métastases [84].

b. La chirurgie des métastases

La chirurgie des métastases, lorsqu'elle est possible, augmente la survie de manière significative. Les localisations accessibles les plus fréquentes sont les métastases pulmonaires et surrenaliennes. Certains cas d'exérèse complète de métastases pulmonaires permettent d'atteindre des taux de survie à cinq ans d'environ 40%. Des taux de survie à cinq ans plus faibles, de l'ordre de 10-15% sont retrouvés lors de l'exérèse des métastases osseuses et cérébrales. Néanmoins la

métastasectomie reste un facteur pronostic fort chez les patients atteints de CRM. Avec l'arrivée des antiangiogéniques, de nouvelles études rapportent des cas de rémissions complètes grâce à la chirurgie des masses résiduelle tumorales après un traitement par sunitinib. La chirurgie garde donc toute sa place au sein de la prise en charge du CRM.

La chirurgie peut être recommandée en cas de métastase unique, ou en cas de bonne réponse après traitement antiangiogénique, sur des masses résiduelles de faible volume et accessibles à un geste chirurgical.

2. LES CHIMIOOTHERAPIES CLASSIQUES

Les chimiothérapies cytotoxiques classiques n'ont pas montré d'efficacité dans le traitement du cancer du rein. Il en est de même pour l'hormonothérapie et la radiothérapie. Cependant la radiothérapie est parfois utilisée à des fins antalgiques et/ou symptomatiques en cas de métastases osseuses ou cérébrales.

3. L'IMMUNOTHERAPIE

a. Généralités

L'immunogénicité joue un rôle important dans le développement du cancer du rein. L'utilisation des cytokines dans les protocoles d'immunothérapie, notamment l'interleukine 2 (IL2) à fortes doses et l'interféron alpha (IFN α), est aujourd'hui le seul traitement permettant d'obtenir des rémissions complètes à long terme dans le CCRC.

L'immunothérapie n'est malheureusement active que chez une très faible proportion de patients. L'immunothérapie est également un traitement présentant une forte toxicité ce qui nécessite des équipes et des centres spécialisés. A ce titre l'immunothérapie est recommandée uniquement chez les patients de bon pronostic en excellent état général (PS = 0/1) avec un seul site métastatique pulmonaire. Le

mécanisme d'action des cytokines est mal connu. Des recherches sont en cours afin d'explorer les mécanismes impliqués. Les effets observés sont :

- § Immunomodulation,
- § Activité antiproliférative,
- § Activité antiangiogénique.

b. L'immunothérapie classique

Il existe aujourd'hui deux molécules disponibles : l'aldesleukine et l'IFN α 2a.

i. L'aldesleukine

L'aldesleukine est une cytokine recombinante dont l'activité biologique est comparable à l'IL2 humaine. Elle diminue la croissance et la dissémination métastatique. Le mécanisme impliqué est inconnu à l'heure actuelle. L'aldesleukine est administrée par voie intraveineuse en perfusion continue ou en bolus ou encore par voie sous-cutanée.

ii. L'interféron alpha 2a

L'IFN α 2a est un analogue de l'IFN α humain produit par la technique de l'ADN recombinant dans les cellules d'Escherichia coli. Il possède de nombreuses propriétés biologiques de l'IFN humain et exerce principalement des effets antiviraux en conférant aux cellules une capacité de résistance à l'infection. Le mécanisme par lequel l'IFN exerce un effet anti-tumoral est inconnu à l'heure actuelle. In vivo on constate une action antiproliférative, probablement due à une diminution de la synthèse d'ARN, ADN, et protéines dans les cellules tumorales. Dans le cadre du cancer du rein il est administré en injections sous-cutanées en association au bévacizumab qui est un agent antiangiogénique et anciennement à la vinblastine.

c. Les nouvelles immunothérapies [85]

i. Les inhibiteurs des points de contrôle immunitaire

Une meilleure compréhension de l'échappement immunitaire des cellules cancéreuses a conduit au développement d'une nouvelle classe de traitements : les inhibiteurs des points de contrôle immunitaires qui ont modifié le pronostic d'un grand nombre de cancers.

i.1. Les inhibiteurs PD1

Le récepteur PD-1 est un régulateur négatif de l'activité des cellules T, impliqué dans le contrôle de la réponse immunitaire des cellules T. La liaison du PD-1 avec les ligands PD-L1 et PD-L2, qui sont exprimés sur les cellules présentatrices d'antigène et peuvent être exprimés par les cellules tumorales ou par d'autres cellules du microenvironnement tumoral, entraîne une inhibition de la prolifération des cellules T et de la sécrétion de cytokines (Figure 8) [86].

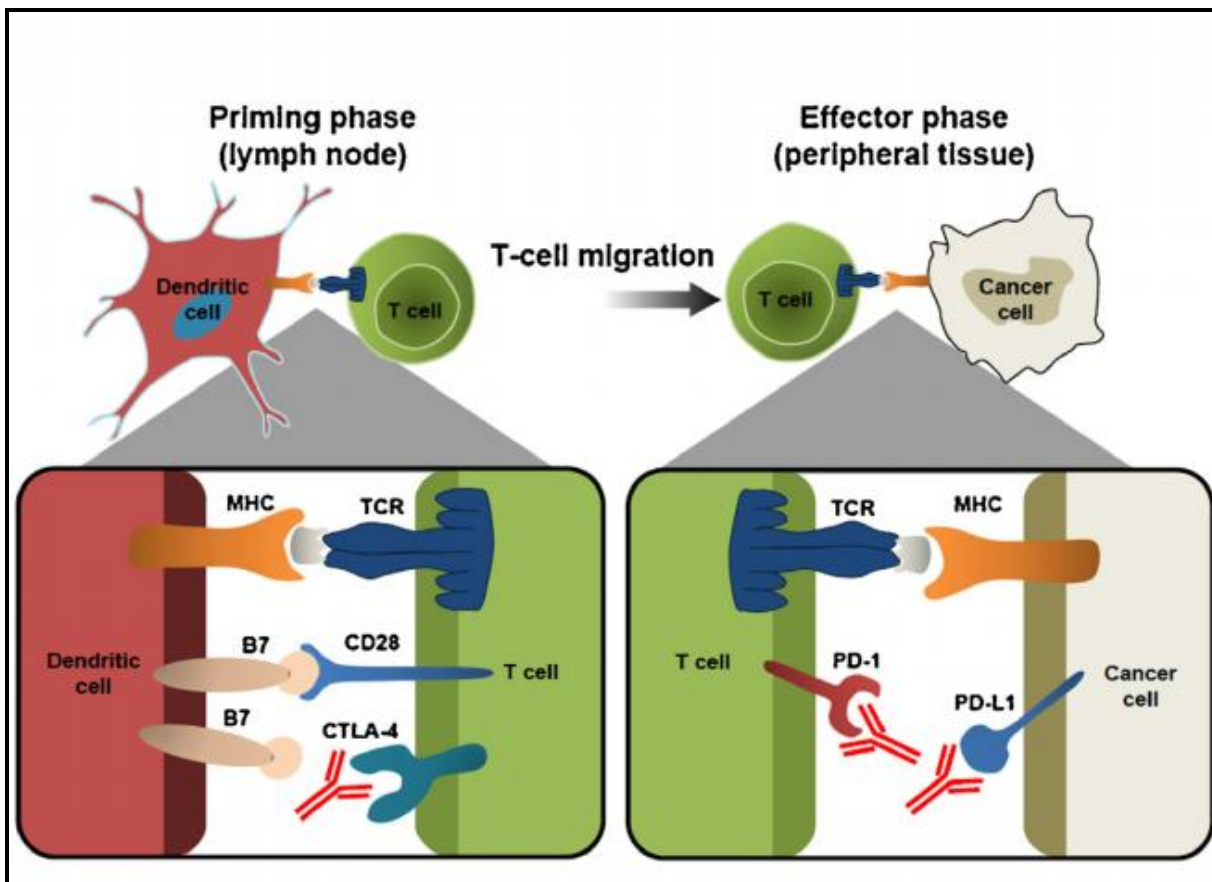


Figure 8 : Inhibiteurs des points de contrôle immunitaire CTLA-4 et PD-1/L1 [86].

Le nivolumab est un anticorps monoclonal humain de type immunoglobuline G4, qui se lie au récepteur PD-1 et bloque son interaction avec PD-L1 et PD-L2. Dans une étude de phase III, CheckMate 25, 821 patients atteints d'un CRCC et progressant après une ou deux thérapies anti-angiogéniques ont été randomisés entre le nivolumab 3 mg/kg en IV toutes les 2 semaines et l'évérolimus 10 mg/jour par voie orale. L'essai a atteint son critère de jugement principal en améliorant significativement la médiane de survie, celle-ci passant de 19,6 mois (IC 95 % : 17,6 à 23,1) dans le groupe évérolimus à 25 mois dans le groupe nivolumab (IC 95 % : 21,8 à SG non atteinte) (HR 0,73, IC 98,5 % : 0,57 à 0,93, $p = 0,002$) (Figure 9).

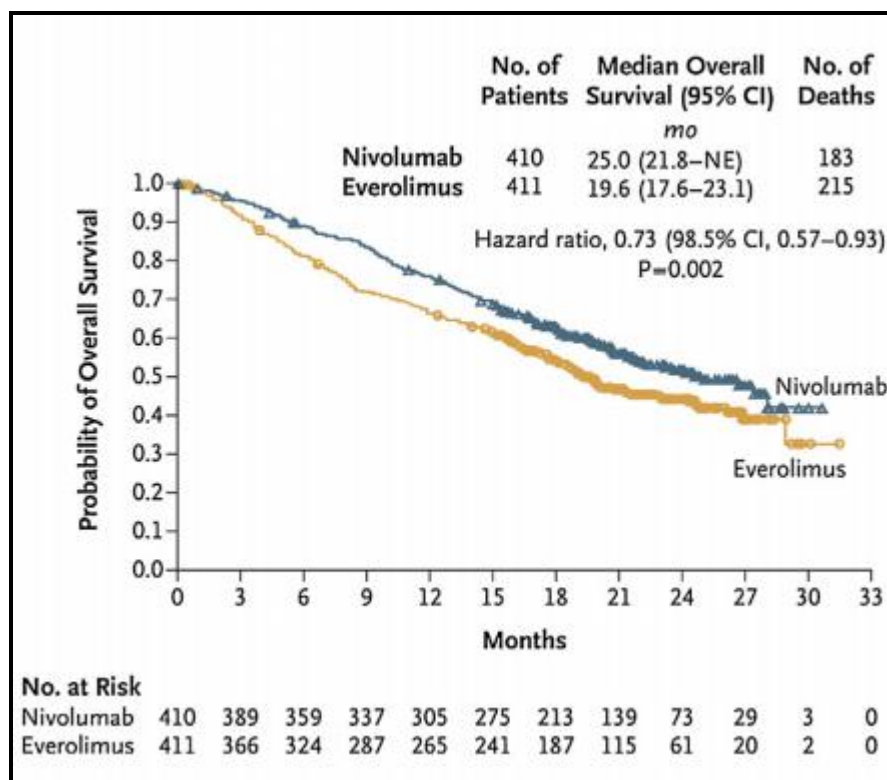


Figure 9 : Étude CheckMate 25 : courbe de survie médiane du nivolumab versus sunitinib dans le cancer du rein avancé [87].

L'avantage en médiane de survie a été observé indépendamment du groupe MSKCC et du nombre de traitements anti-angiogéniques antérieurs. Le taux de réponse objective (RO) était également significativement plus important avec le nivolumab qu'avec l'évérolimus (25 % vs. 5 % ; OR 5,98 ; IC 95 % : 3,68 à 9,72 ; $p <$

0,001). Il n'existait pas de différence en survie sans progression (SSP) : 4,6 mois (IC 95 % : 3,7 à 5,4) avec le nivolumab et 4,4 mois (IC 95 % : 3,7 à 5,5) avec l'évérolimus (HR 0,88 ; IC 95 % : 0,75 à 1,03 ; $p = 0,11$). Le bénéfice observé avec le nivolumab était retrouvé aussi bien chez les patients présentant une tumeur exprimant PDL1 que chez ceux PD-L1 négatifs. Ce biomarqueur semble jouer un rôle plus pronostique que prédictif. Il y a eu moins d'évènements indésirables de grade 3/4 avec le nivolumab comparé à l'évérolimus (19 % et 37 % respectivement). Les évènements indésirables (EI) les plus fréquents avec le nivolumab étaient la fatigue (33 %), les nausées (14 %) et le prurit (14 %) [87]. Les données de qualité de vie mesurée par le FKSI-DRS, un questionnaire d'évaluation de l'impact du traitement sur les symptômes liés au cancer du rein, ont été recueillies chez 88 % des patients traités par nivolumab et 84 % des patients traités par évérolimus. La qualité de vie a été significativement améliorée avec le nivolumab par rapport à l'évérolimus ($p < 0,001$). La durée médiane de l'amélioration de la qualité de vie était plus courte chez les patients traités par nivolumab que chez ceux traités par évérolimus. Une corrélation positive entre la survie globale et la qualité de vie FKSI-DRS (HR = 0,27 ; $p \leq 0,001$) a été observée [88].

En novembre 2015 et en février 2016, le nivolumab a été approuvé par la FDA et l'EMA, respectivement, dans le traitement des patients atteints d'un CRC avancé pré-traités [87].

Malgré les excellents résultats observés dans l'étude pivot de la phase III du nivolumab, une proportion significative de patients ne bénéficiera pas du traitement et la plupart des patients développeront finalement une maladie progressive. Pour qu'une destruction des cellules cancéreuses soit efficace, une série d'évènements sont nécessaires pour entraîner une réponse immunitaire anticancéreuse ce qui correspond au cycle cancer immunité décrit par Chen et Mellman [89] (Figure 10).

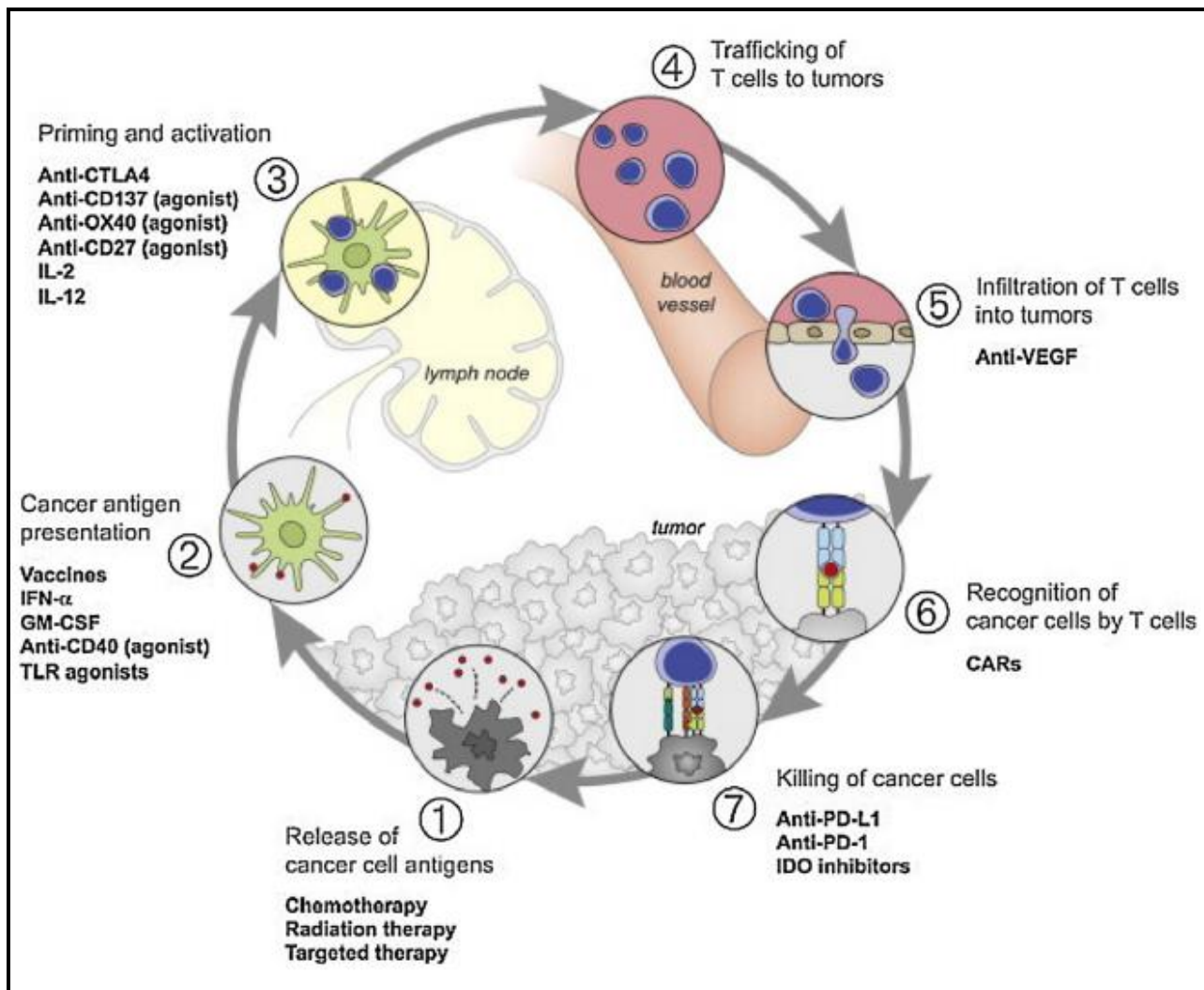


Figure 10 : Le cycle cancer-immunité [89].

L'association d'agents ciblant différentes parties du cycle peut entraîner des effets synergiques et améliorer les résultats des patients [89]. Plusieurs essais utilisant différentes combinaisons sont actuellement à l'étude.

i.2. Les inhibiteurs PD-L1

L'atézolizumab, un anticorps monoclonal anti-PD-L1, a été étudié dans un essai de phase I, qui comprenait 70 patients atteints de CRCC métastatique, 57 % des patients avaient reçu deux lignes ou plus de traitements antérieurs. La durée médiane du traitement était de 8 mois (intervalle de 1,0 à 35 mois). La SSP médiane était de 5,6 mois (IC 95 % 3,9 à 8,2 mois), et la survie médiane était de 28,9 mois (95 % IC 20,0 mois à non atteint). Le taux de RO était de 15 % (95 % IC 7 % à 26 %) dans l'ensemble du groupe avec une durée médiane de réponse de 17,4 mois. Chez les patients qui exprimaient PD L1, la RO était de 18 % contre 9 % chez les patients PD-L1 négatifs. Il est intéressant de noter que le taux de RO pour les cancers du rein sarcomatoïde ou de grade 4 de Fuhrman était de 22 % (95 % IC 6 % à 48 %) [90].

ii. Les Inhibiteurs de CTLA-4

L'antigène 4 des lymphocytes T cytotoxiques (CTLA 4) est un régulateur majeur de l'activité des cellules T. Les inhibiteurs du point de contrôle immunitaire CTLA-4 bloquent les signaux inhibiteurs des cellules T induits par la voie du CTLA-4, en augmentant le nombre de cellules T-effectrices réactives qui se mobilisent pour augmenter la réponse immunologique des cellules T contre les cellules tumorales. Le blocage du CTLA-4 peut également réduire la fonction des cellules T régulatrices, ce qui peut contribuer à une réponse immunitaire antitumorale (Figure 10).

iii. Les associations des inhibiteurs de CTLA-4 avec des inhibiteurs de PD-1 ou de PD-L1

Suite à la phase I de l'étude CheckMate-016 montrant un taux de survie globale à 2 ans de 67,3 % dans le bras du nivolumab 3 mg/kg plus ipilimumab 1 mg/kg (N3 + I1), et de 69,6 % dans le bras nivolumab 1 mg/kg plus ipilimumab 3 mg/kg chez les patients atteints d'un CRC en première (53 % des patients) ou

deuxième ligne (47 % des patients) [91], un essai de phase III CheckMate 214 comparant le nivolumab plus ipilimumab versus le sunitinib a été réalisé en première ligne. L'étude a inclus 1096 patients naïfs pour un CRC métastatique. Cinq cents cinquante patients ont reçu du nivolumab IV : 3 mg/kg IV plus ipilimumab : 1 mg/kg IV toutes les 3 semaines pour 4 doses suivi du nivolumab IV : 3 mg/kg IV toutes les 2 semaines et 546 patients ont reçu du sunitinib à la dose de 50 mg pendant 4 semaines suivi de deux semaines de repos jusqu'à progression. L'objectif principal de cette étude était une association de 3 critères : le taux de réponse objectif, la survie sans progression et la survie globale dans le groupe de patients de mauvais pronostic et de pronostic intermédiaire. Après environ 17,5 mois de suivi, l'association d'immunothérapie a permis d'obtenir un taux de réponse objective de 41,6 % versus 26,5 % pour le sunitinib statistiquement significatif ($p < 0,0001$) dans le groupe de patients de mauvais pronostic et de pronostic intermédiaire avec 9,4 % de réponses complètes dans le bras avec la combinaison d'immunothérapie comparé à 1,2 % avec le sunitinib. La médiane de durée de réponse n'est pas encore atteinte dans le bras immunothérapie versus 18,2 mois dans le bras sunitinib (95 % CI : 14,82, non atteinte). La survie sans progression est augmentée de 3 mois dans le groupe avec l'association (médiane de SSP de 11,6 mois avec l'association versus 8,4 mois avec le sunitinib (HR 0,82 ; $p = 0,03$). Il y a un bénéfice significatif en survie globale pour le groupe de mauvais pronostic et de pronostic intermédiaire puisque la médiane de survie globale n'est toujours pas atteinte dans le groupe avec la combinaison d'immunothérapie versus 26 mois dans le groupe avec le sunitinib (HR = 0,63 [0,44—0,89], $p < 0,0001$) (Figure 11).

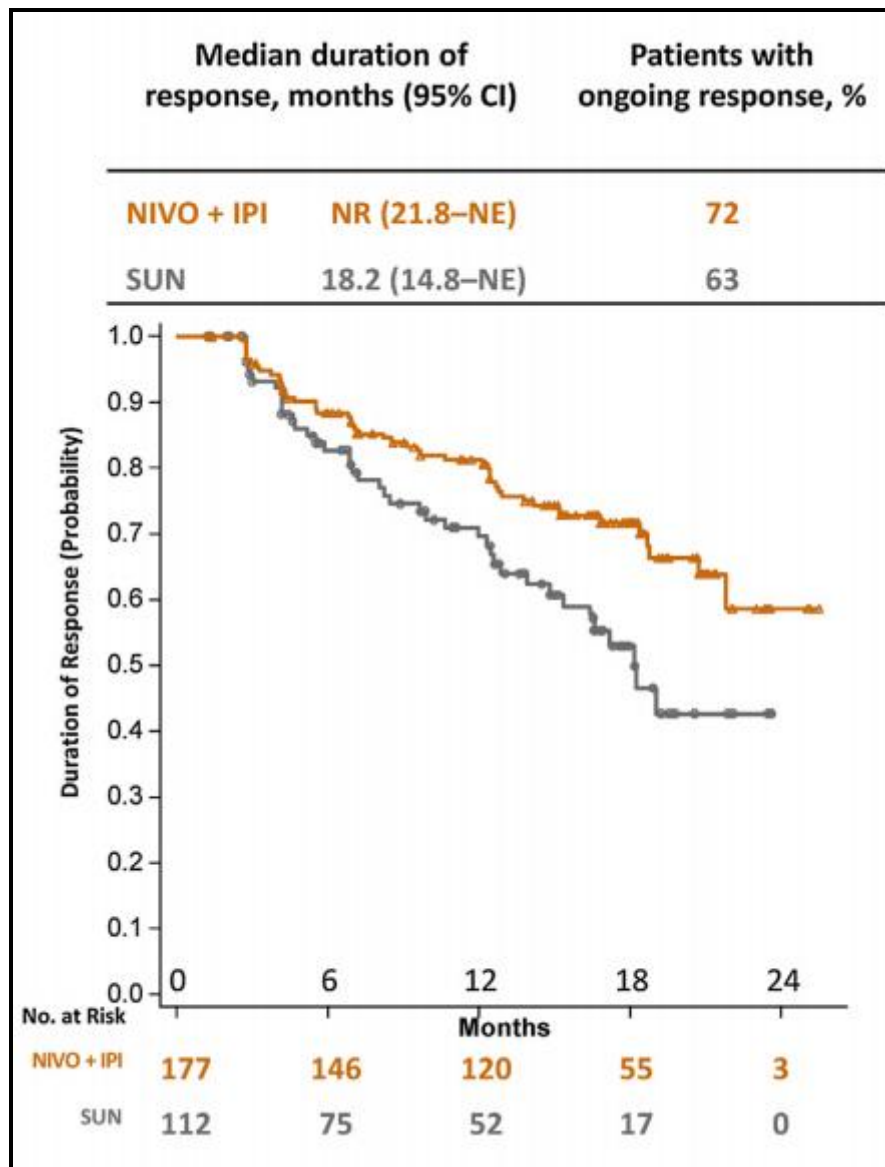


Figure 11 : Étude CheckMate 214 : courbe de survie globale du nivolumab + ipilimumab versus sunitinib dans le cancer du rein avancé [90].

Les résultats en termes de réponse et de SSP sont meilleurs chez les patients avec une expression tumorale de PD-L1 ≥ 1 %. Inversement, les patients de bon pronostic avaient de meilleures réponses objectives et une SSP prolongée en faveur du traitement par sunitinib par rapport à l'immunothérapie (RO= 52 % versus 29 % ; $p = 0,0002$ et médiane de SSP = 25,1 versus 15,3 mois $p < 0,0001$). Quand l'analyse est faite sur l'ensemble de la population incluant également les patients de bon pronostic, les résultats en termes de taux de réponse et de SSP ne montrent pas de différence significative en faveur de l'un ou l'autre bras. Les EI de grade 3/4 se

sont produits chez 54 % des patients recevant la combinaison et 63 % des patients recevant le sunitinib ont eu des EI de grade 3 à 5. L'interruption du traitement a été reportée chez 22 % des patients recevant la combinaison et 12 % des patients sous sunitinib [92].

La combinaison nivolumab plus ipilimumab s'impose donc comme un nouveau standard en première ligne pour les cancers du rein métastatique de mauvais pronostic et de pronostic intermédiaire.

D'autres associations anti-PD1 et CTLA4 sont en cours d'essais, Une étude de phase I évalue l'associant un antiPD1, le durvulumab, et le tremulizumab, un anti-CTLA4 (NCT01975831) [93].

iv. Les combinaisons de thérapies ciblées avec l'immunothérapie

Il existe un fort rationnel pour combiner les immunothérapies avec les thérapies ciblées. Dans le CRCC, il a été décrit que le traitement par sunitinib (inhibiteur de la voie VEGF) à des effets immunomodulateurs, il augmente l'infiltration des lymphocytes T CD4 et CD8 dans la tumeur, il diminue les cellules myéloïdes suppressives et il diminue l'infiltration des cellules T régulatrices [94].

Un essai de phase I a rapporté des résultats pour la combinaison du nivolumab avec le sunitinib ou le pazopanib. Les patients recevaient du sunitinib (50 mg, 4 semaines, suivi de 2 semaines de repos) ou le pazopanib (800 mg/jour) combiné au nivolumab (dose initiale de 2 mg/kg avec une escalade de dose à 5 mg/kg toutes les 3 semaines). Quatorze patients ont été traités dans le bras sunitinib + nivolumab 2 ou 5 mg/kg, aucune toxicité limitant la dose (DLT) n'a été observée et la dose médiane toxique (MTD) n'a pas été atteinte, 19 patients supplémentaires ont été traités. Vingt patients ont été inclus dans le bras de pazopanib avec du nivolumab de 2 mg/kg. Les EI de grade 3/4 ont été observés chez 73 % des patients dans le bras sunitinib et 60 % dans le bras pazopanib. Les

plus fréquents étaient HTA, hyponatrémie et élévation des ALT. Le taux de RO était respectivement de 52 % et 45 % dans les bras sunitinib et pazopanib. La SSP à 24 semaines était de 78 % dans le bras sunitinib. Bien que la combinaison de nivolumab et du sunitinib soit bien tolérée, le bras de pazopanib a été fermé en raison de toxicités liées à la dose principalement dues à une hépatotoxicité importante [95].

Un essai de phase I/II ayant inclus 20 patients atteints d'un CRCC, combinant l'inhibiteur de PD-1 pembrolizumab et pazopanib a également montré la survenue d'une hépatotoxicité avec élévation des ALT et des AST de grade III chez 65 % des patients. En raison de la toxicité hépatique, une autre cohorte a été ouverte incluant 15 patients qui ont reçu du PAZ pendant 9 semaines suivi de PAZ + PEM. Trois DLT se sont produites dans la cohorte ; 80 % des patients avaient des EI de grade 3/4, il n'y a pas eu d'élévation ALT/AST de grade 3/4 dans cette cohorte mais une augmentation de la lipasémie de grade 4, une perforation intestinale et une pneumonie de grade 3 [96].

Ces résultats préliminaires mettent en évidence le fait que bien que la combinaison de nivolumab ou de pembrolizumab avec un inhibiteur de VEGFR puisse conduire à une activité antitumorale encourageante et à des réponses durables, elle peut également exacerber la toxicité liée au TKI comme on le voit avec une hépatotoxicité liée au pazopanib.

Un meilleur profil de tolérance a été décrit dans des études combinant les inhibiteurs de points de contrôle immunitaire utilisant le bevacizumab ou l'axitinib.

Les résultats préliminaires de l'association pembrolizumab avec le bevacizumab dans un essai de phase Ib incluant 12 patients atteints de CRC métastatique prétraités ont été rapportés. Il n'y avait aucune DLT ni EI de grade 3/4 [97]. Une étude de phase II est en cours (NCT02348008).

Un essai de phase II randomisé a comparé l'atézolizumab en monothérapie ou en association avec le bevacizumab par rapport au sunitinib en première ligne chez 305 patients atteints d'un CRC métastatique ou localement avancé inopérable. Les patients étaient randomisés soit dans le bras atézolizumab (1200 mg IV toutes les 3 semaines) associé à du bevacizumab 15 mg/kg IV toutes les 3 semaines soit dans les bras atézolizumab ou sunitinib 50 mg PO en monothérapie pendant 4 semaines suivi de 2 semaines de repos. Le taux de RO était similaire dans les trois bras de traitement pour l'ensemble de la population étudiée : 32 % de RO dans le bras atézolizumab bevacizumab, 25 % dans le bras atézolizumab et 29 % de RO dans le bras de sunitinib. Le taux de RO dans le sous-groupe positif PD-L1 était plus élevé avec la combinaison de traitement (46 %) que dans les bras de monothérapie (atézolizumab 28 %, sunitinib 27 %). La médiane de SSP était plus longue avec l'atézolizumab bevacizumab qu'avec le sunitinib seul (11,7 vs. 8,4 mois, respectivement), mais la différence n'était pas statistiquement significative (HR 1,00 ; IC 95 % 0,69 à 1,45 ; p = 0,982). Dans le sous-groupe positif PD-L1, la différence de la SSP était plus marquée (14,7 pour le bras combiné vs. 7,8 mois pour le sunitinib), mais demeurait statistiquement non significative (HR 0,64 ; IC 95 % 0,38 à 1,08, p = 0,095). L'association atézolizumab-bevacizumab a été mieux tolérée que le sunitinib : les EI de grade 3/4 liés au traitement ont été observés chez 40 % ; 16 % et 57 % des patients dans les bras combinés bras, atézolizumab et sunitinib en monothérapie, respectivement. Les EI de grade 5 se sont produits respectivement chez 3 %, 2 % et 2 % des patients. Les auteurs ont conclu que, malgré les résultats négatifs en termes de SSP, la combinaison atézolizumab-bevacizumab a entraîné une activité antitumorale dans le sous-groupe positif PD-L1 [98]. Un essai randomisé de phase III d'atézolizumab seul ou combiné avec du bevacizumab versus le sunitinib chez des patients naïfs est actuellement en cours(NCT02420821).

L'axitinib a été associé à l'avelumab dans une étude de phase Ib, Javelin Renal 100, qui a inclus 55 patients naïfs atteints d'un CRC métastatique. Les patients ont reçu 5 mg axitinib deux fois par jour en continu, associé à de l'avelumab, 10 mg/kg par voie intraveineuse toutes les 2 semaines. Sur les 55 patients de l'étude, 54 ont reçu l'association axitinib/avelumab et 32 patients ont montré une réponse partielle (RO 54,5 % ; IC 95 % : 40,6—68,0) dont 2 ont eu une réponse complète et 28 une réponse partielle. Des EI de tous grades ont été rapportés chez 92,7 %, les plus fréquents étaient la diarrhée, l'asthénie, l'hypertension artérielle, la dysphonie. Un patient est décédé suite au traitement d'une myocardite [99]. Une étude de phase III Javelin Renal 101 comparant l'axitinib associé à avelumab au sunitinib en première ligne est en cours (NCT02684006).

Une étude de phase Ib/2 rapporte les résultats de l'association du lenvatinib 20 mg/jour au pembrolizumab 200 mg IV toutes les 3 semaines (NCT02501096). Trente patients ont été inclus dont 8 dans la phase Ib et 22 patients dans la phase II. La majorité des patients (63 %) avaient au moins eu une thérapie antérieure. Dix-huit patients avaient des EI de grade 3/4. Il n'y a pas eu de décès. Le critère d'évaluation principal était le taux de RO à 24 semaines. Le taux de RO était de 63,3 % (IC 95 % : 43,9 %—80,1 %). Le taux de contrôle de la maladie, combinant réponse complète, réponse partielle et maladie stable, était de 96 %. La médiane de SSP et la durée médiane de la réponse n'ont pas été atteintes. Le taux de RO était de 83 % pour les patients ayant une maladie non prétraitée, avec un taux de contrôle de la maladie de 100 %. Chez les patients atteints d'une maladie prétraitée, le taux de RO était de 50 % avec un taux de contrôle de la maladie de 94 % [100]. L'essai CLEAR, un essai de phase III évaluant la combinaison de ce TKI et anti-PD-1 par rapport au sunitinib chez des patients naïfs de traitement avec CRC avancé, est en cours (NCT02811861).

v. La combinaison du pembrolizumab et d'un inhibiteur d'IDO-1

L'épadocodostat est un inhibiteur de l'indoléamine 2,3- dioxygénase 1, une enzyme induisant une tolérance immunitaire par diminution de la réponse des cellules T consécutive à une déplétion en tryptophane. Cette enzyme est exprimée dans les cellules immunitaires et tumorales.

L'étude de phase I/II ECHO 202/Keynote 037 évalue l'épacadostat (25, 50, 100 ou 300 mg deux fois par jour) plus pembrolizumab (2 mg/kg ou 200 mg IV toutes les 3 semaines) dans les tumeurs solides. La DLT n'a pas été atteinte. Dans la phase II, 22 patients ont reçu un épacadostat, 100 mg deux fois par jour plus 200 mg de pembrolizumab toutes les 3 semaines. Trente patients ont été évalués pour l'efficacité ; 19 (63 %) avaient de 0 à 1 ligne de thérapie antérieure, et 11 (37 %) avaient 2 ou plus de lignes de traitement antérieures. Le taux de RO chez les patients ayant reçu précédemment aucune ou une ligne de traitement était de 47 % (9/19), dont 1 réponse complète et 8 réponses partielles par contre il était de 0 % pour les patients ayant reçu précédemment plus de deux lignes de traitement. Les EI incluent la fatigue (36 %) et l'éruption cutanée (36 %), ainsi que l'arthralgie, la diarrhée, le prurit et la pyrexie (12 % chacun). Des EI de grade ≥ 3 se sont produits chez 15 % des patients. Deux patients ont arrêté le traitement en raison d'une hépatite auto-immune de grade 3 pour l'un et d'une méningite aseptique de grade 3 pour l'autre [101].

vi. Les vaccins antitumoraux

Des essais cliniques évaluant divers vaccins basés sur des peptides et des cellules dendritiques ont été menés dans le cancer du rein. Jusqu'à présent aucun n'a démontré une amélioration de la survie.

IMA901 est un vaccin construit à partir de 10 peptides tumoraux. Les résultats de l'étude de phase III, Imprint, a randomisé 339 patients atteints d'un CRC

localement avancé ou métastatique ne montre pas d'avantage de la survie globale à l'ajout de l'IMA901 au sunitinib (n = 204) versus le sunitinib seul (n = 135) ; hazard ratio 1,34 [0,96—1,86] ; p = 0,09) [102].

L'AGS-003 est un vaccin individualisé utilisant l'ARN tumoral extrait sur la tumeur rénale primitive du patient et les cellules dendritiques du patient. Une étude de phase II ouverte a été réalisée chez des patients atteints d'un CRC de pronostic faible ou intermédiaire. Au total, 21 patients ont reçu un cycle de sunitinib à la posologie 50 mg/jour pendant 4 semaines suivi de 2 semaines de repos suivi de cinq doses AGS-003, une dose toutes les trois semaines. L'AGS-003 a été bien toléré avec seulement des réactions légères au site d'injection. 43 % des patients ont eu une réponse partielle. La SSP était de 11,2 mois et la survie médiane de 30,2 mois. La survie médiane était de 61,9 mois chez les patients du groupe de risque intermédiaire et était de 9,1 mois dans le groupe faible pronostic. Au total 33 % des patients étaient en vie à plus de 4,5 ans et 24 % étaient en vie à plus de 5 ans [103]. Ces résultats très encourageants sont en attente de confirmation dans un essai randomisé de phase III (essai ADAPT) [NCT01582672].

d. La Toxicité des immunothérapies [104,105]

Les inhibiteurs des *immune checkpoint* en stimulant le système immunitaire de façon non spécifique peuvent être à l'origine de toxicités de type auto-immunes appelées *immune-related adverse events* (irAE). Ils surviennent le plus souvent après plusieurs semaines de traitement et même après l'arrêt du traitement. On peut considérer que les effets secondaires liés à ces traitements concernent 60 % des patients mais seraient pour la majorité de grade 1-2.

Les effets secondaires les plus importants ont été rapportés avec l'anticorps anti-CTLA-4, avec 17 à 23 % d'effets secondaires de grade 3-4, contre moins de 5 % d'effets secondaires de grade 3-4 pour les traitements anti PD1/PD-L1. Cette

différence est possiblement expliquée par le rôle physiologique plus central de CTLA-4 par rapport à PD-1. En raison de cette toxicité moindre, les anticorps anti-PD1 tentent à remplacer les anticorps anti CTLA-4 dans les mélanomes avancés. Les toxicités les plus fréquentes touchent le plus souvent la peau (rashes, prurits), le tube digestif (colites, diarrhées), le système endocrinien (thyroïdites, hypophysytes, . . .), le foie (cytolyse). Si les patients présentant des antécédents de maladies auto-immunes sont exclus de ces traitements, certains polymorphismes génétiques prédisposant aux maladies auto-immunes pourraient être également recherchés avant la mise sous traitement. La prise en charge de ces toxicités nouvelles fait l'objet d'algorithme et est d'autant plus difficile que les traitements immunosuppresseurs adaptés à ce genre de situation (corticoïdes. . .), pourraient accentuer la croissance tumorale.

Tableau 6: Sélection d'effets indésirables et prise en charge.

Effets indésirable	Léger	Modéré	Sévère
Réaction immédiate	Perceptions subjectives telles qu'agitation intérieure: Interrompre la perfusion, puis la reprendre à une vitesse réduite.	Réaction cutanée, baisse de la pression artérielle: Interrompre la perfusion, position de Trendelenburg, expansion volémique, corticoïdes et antihistaminiques par voie intraveineuse.	Œdème de Quincke, dyspnée, choc: Interrompre la perfusion, avertir l'équipe de réanimation et initier des mesures immédiates.
Dermatite	<10% de la surface corporelle, avec ou sans prurit ou sensibilité cutanée: Soins cutanés locaux; éventuellement stéroïdes topiques; en cas de prurit, antihistaminiques.	10-30% de la surface corporelle, avec ou sans prurit; sensibilité cutanée; avec répercussions psychosociales; avec impact sur les activités pratiques: Soins cutanés locaux; stéroïdes topiques; en cas de prurit, antihistaminiques.	>30% de la surface corporelle, avec ou sans symptômes, limitation de l'autonomie quotidienne; Atteinte de la surface corporelle de n'importe quelle étendue; avec ou sans prurit ou sensibilité cutanée; avec surinfection prononcée et indication d'une antibiothérapie i.v.; Formation d'exfoliations ou de vésicules; conséquences potentiellement fatales: Soins cutanés locaux; stéroïdes topiques; en cas de prurit, antihistaminiques. En cas d'infection, antibiothérapie. En cas de formation de vésicules, initiation d'un traitement par hyperthermie et en cas de suspicion de nécrolyse épidermique toxique, administration rapide d'immunoglobulines intraveineuses.
Pneumonie	Infiltrat à la TDM thoracique haute résolution, quasi-asymptomatique au demeurant, éventuellement dyspnée d'effort, fonction pulmonaire normale, saturation en oxygène normale: Surveillance clinique.	Infiltrat à la TDM thoracique haute résolution, dyspnée d'effort, toux, restriction légère et altération légère/modérée de la diffusion du CO, gazométrie au repos normale: Éventuellement bronchoscopie, corticoïdes oraux, contrôles de suivi avec évaluation de la fonction pulmonaire.	Infiltrat à la TDM thoracique haute résolution, dyspnée au repos, toux, fièvre, restriction modérée et altération sévère de la diffusion du CO, gazométrie au repos avec hypoxémie artérielle, manque d'oxygène: Hospitalisation, bronchoscopie avec lavage broncho-alvéolaire (cytologie et détermination de l'agent pathogène), corticoïdes à haute dose i.v., oxygène, éventuellement médecine intensive, éventuellement oxygénothérapie à haut débit, éventuellement ventilation non invasive.
Colite	Légère augmentation de la fréquence des selles (jusqu'à 6x/24 heures): Utilisation de courte durée d'inhibiteurs de la motilité, sous surveillance clinique étroite.	Élévation prononcée de la fréquence des selles (>6/24 heures), douleurs abdominales, état général légèrement altéré: Coloscopie à envisager; si colite (sans mise en évidence d'infection), corticothérapie systémique.	Colite sévère avec altération sévère de l'état général, pas de réponse rapide aux stéroïdes: Infliximab.
Hépatite	Élévation des transaminases jusqu'à 2 à 3 fois la limite supérieure de la normale: Surveillance étroite.	Élévation des transaminases jusqu'à 3 à 8 fois la limite supérieure de la normale: Biopsie hépatique à envisager, corticothérapie. En l'absence de réponse, mycophénolate mofétil en plus.	Ictère, élévation des transaminases au-delà de 8 fois la limite supérieure de la normale: Biopsie hépatique à envisager, corticothérapie. En l'absence de réponse, mycophénolate mofétil en plus.
Néphrite	Souvent asymptomatique. Vaste spectre de manifestations: néphrite interstitielle, glomérulonéphrite à lésions minimales, glomérulonéphrite membraneuse, nécrose tubulaire aiguë. Surveillance: créatinine ou cystatine C. Analyse du sédiment urinaire, quotient protéine/créatinine dans les urines. Légère: élévation de la créatinine <1,5 fois la valeur de référence, pas d'érythrocyturie glomérulaire et quotient protéine/créatinine <100 mg/mmol: Contrôle 1x/semaine.	Plus sévère: élévation de la créatinine >1,5 fois la valeur de référence, érythrocyturie glomérulaire ou quotient protéine/créatinine >100 mg/mmol: La perfusion ne doit pas être administrée. Évaluation néphrologique. Biopsie rénale à envisager.	

Tableau 7: Effets indésirables endocriniens.

Hypophysite	<p>Contrôle de la TSH et de la fT4 avant chaque cycle de traitement (important: une hypothyroïdie centrale / secondaire peut passer inaperçue en cas de détermination exclusive de la TSH)</p> <hr/> <p>En cas de suspicion clinique (par ex. céphalées, fatigue, vertiges, nausées) ou biochimique (par ex. hyponatrémie, hypothyroïdie) d'hypophysite, analyse supplémentaire de:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cortisol basal et stimulé (test de stimulation à l'ACTH) - LH/FSH et œstradiol/testostérone total - Prolactine - IGF-1 (marqueur de la sécrétion d'hormone de croissance) - Sodium / osmolalité sérique - IRM crânienne avec protocole sellaire <hr/> <p>Traitement: glucocorticoïdes (hydrocortisone initialement, 30–50 mg/jour; le cas échéant, glucocorticoïde à haute dose 1 mg de prednisone/kg de poids corporel/jour); lévothyroxine; le cas échéant, substitution des stéroïdes sexuels (thérapie de substitution par œstrogènes / testostérone)</p>
Thyroïdite	<p>Contrôle de la TSH et de la fT4 avant chaque cycle de traitement; après la fin du traitement, tous les 2–3 mois ou à tout moment en cas de symptômes suggestifs d'hypothyroïdie ou d'hyperthyroïdie</p> <hr/> <p>Traitement: bêtabloquant en cas d'hyperthyroïdie (pas de thyrostatiques); lévothyroxine en cas d'hypothyroïdie</p>
Surréalite	<p>En cas de suspicion clinique (par ex. vertige /hypotension orthostatique, fatigue, troubles abdominaux, fièvre de cause indéterminée) ou biochimiques suggestifs (hyponatrémie, hyperkaliémie, acidose métabolique) d'insuffisance surrénalienne primaire, analyse supplémentaire de:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cortisol basal et stimulé (test de stimulation à l'ACTH) - Rénine/ACTH - TDM/IRM des glandes surrénales <hr/> <p>Traitement: hydrocortisone (20–30 mg/jour); fludrocortisone (0,05–0,1 mg/jour)</p>

4. Les thérapies ciblées [2,106]

a. Le concept de cible

Les Thérapies Ciblées (TC) se différencient des chimiothérapies traditionnelles par leur spécificité. En effet là où un anticancéreux classique se contente d'agir de manière non sélective sur toutes les cellules de l'organisme en induisant une toxicité élevée, les TC agissent spécifiquement sur les cellules cancéreuses en ciblant les mécanismes de conversion d'une cellule normale en cellule tumorale. - « Ce que l'on cible dans les thérapies ciblées, c'est l'oncogenèse elle-même et non plus la prolifération cellulaire ». De par leur ciblage, les TC limitent les effets indésirables même si aucune thérapeutique n'est exempte à l'heure actuelle, de toxicité.

Les progrès dans le domaine de la biologie ont toujours été le support de la découverte de nouveaux anticancéreux. C'est la découverte des propriétés de la molécule d'ADN notamment sa réplication qui a permis le développement des premières chimiothérapies. La cellule cancéreuse toute entière était alors la cible des traitements. L'effet bénéfique attendu se basait sur les caractéristiques principales d'une cellule tumorale : forte prolifération cellulaire et faible pouvoir de réparation.

Ainsi les premières chimiothérapies ciblaient sans distinction toutes les cellules en division. Les cellules cancéreuses y étaient plus sensibles que les cellules saines de par leur taux de division très élevé. Grâce aux progrès récents dans le domaine de la biologie cellulaire nous disposons de moyens permettant d'identifier les différents éléments qui assurent le fonctionnement de la cellule. Cela a permis de mettre en lumière l'importance de certaines molécules dans les phénomènes de multiplication, différenciation, survie cellulaire et d'invasion chez les cellules malignes. Les tissus sains étant de cette manière, moins touchés.

Au premier abord, toute molécule protéique, nucléique ou lipidique présent dans une cellule tumorale peut être considérée comme une cible. Ce sont des cibles

théoriques. Elles ne possèdent cependant pas toutes le même potentiel thérapeutique. Pour qu'une cible soit considérée comme intéressante il faut qu'elle soit exprimée par une forte proportion de cellules tumorales. En revanche elle ne doit pas forcément avoir un rôle important dans ces cellules. On peut distinguer les cibles dites passives qui n'ont aucune fonction ou alors une fonction minime et les cibles actives qui ont au contraire un rôle clé au sein de la cellule tumorale. L'inhibition d'une cible active a des répercussions sur le fonctionnement de la cellule.

Les cibles actives peuvent être classées en deux sous-groupes selon qu'elles sont mono- ou multispécifiques. Dans le traitement du CRM on retrouve des TC mono-spécifiques (les inhibiteurs de mTOR) et des TC multi-spécifiques (les inhibiteurs de tyrosine-kinases, ITK ou TKI). Une cible active peut aussi être classée selon qu'elle soit indispensable ou non pour la tumeur.

Tableau 4 : Critères discriminants dans l'identification de thérapeutique ciblée en oncologie.

- Pertinence de cette cible dans le contexte du cancer
- Validation de la cible comme importante sur plusieurs modèles expérimentaux de tumeurs (transgénique et xénogreffée)
- Validation de l'inhibition de la cible sur des modèles tumoraux par l'utilisation d'autres agents pharmacologiques inhibiteurs de cette cible (*benchmarking*) ou d'autres méthodes expérimentales (mutagénèse, siRNA)
- Sélectivité vis-à-vis des cellules tumorales et tolérance vis-à-vis des cellules saines
- Spectre d'activité large ou limité par rapport aux autres médicaments existants (NCI COMPARE)
- Valeur thérapeutique sur des modèles résistants aux autres thérapies ciblées
- Valeurs potentielles en stratégie multimodalités (association avec la chimiothérapie, la radiothérapie, les autres thérapies ciblées, la chirurgie)

b. L'oncogenèse

On appelle oncogenèse la transformation d'une cellule normale en cellule tumorale. Ces dernières années certains mécanismes impliqués dans la progression tumorale ont été découverts. Au niveau de l'évolution, on constate que le développement des tumeurs s'observe chez les organismes eucaryotes multicellulaires ayant des tissus renouvelables (capables de prolifération) à l'âge adulte. Les différentes observations menées ces vingt dernières années sur les tumeurs montrent des propriétés communes à toutes les cellules tumorales qui les différencient des cellules saines.

Une cellule saine reçoit continuellement des signaux provenant de cellules voisines ou de molécules diffusibles comme les facteurs de croissance ou les hormones. Ces différents signaux sont reçus par la cellule et vont modifier son comportement en fonction des besoins de l'organisme (phénomènes de prolifération, état de quiescence, différenciation ou apoptose). Les cellules cancéreuses se différencient des cellules normales dans la mesure où elles deviennent insensibles à ces signaux extérieurs et vont présenter un comportement autonome et indépendant. Elles vont acquérir de nouvelles fonctionnalités permettant de proliférer indéfiniment et d'envahir les tissus à distance.

Dix mécanismes fondamentaux de l'oncogenèse ont été répertoriés par Hanahan et Weinberg en 2011 :

- § Indépendance vis-à-vis des signaux de prolifération,
- § Perte du contrôle du cycle cellulaire,
- § Perte des capacités de mort cellulaire programmée (apoptose),
- § Acquisition du phénotype d'immortalité des lignées cellulaires,
- § Développement des capacités d'invasion et de métastase,
- § Mise en place d'une angiogenèse spécifique à la tumeur,
- § Dérégulation du métabolisme énergétique de la cellule,
- § Contournement du système immunitaire,

§ Instabilité et mutations du génome,

§ Inflammation. La défaillance des capacités de réparation de l'ADN sont à corrélés avec ces mécanismes.

Chacun de ces mécanismes peut potentiellement être ciblé par une molécule appartenant à la classe des TC (Figure 12).

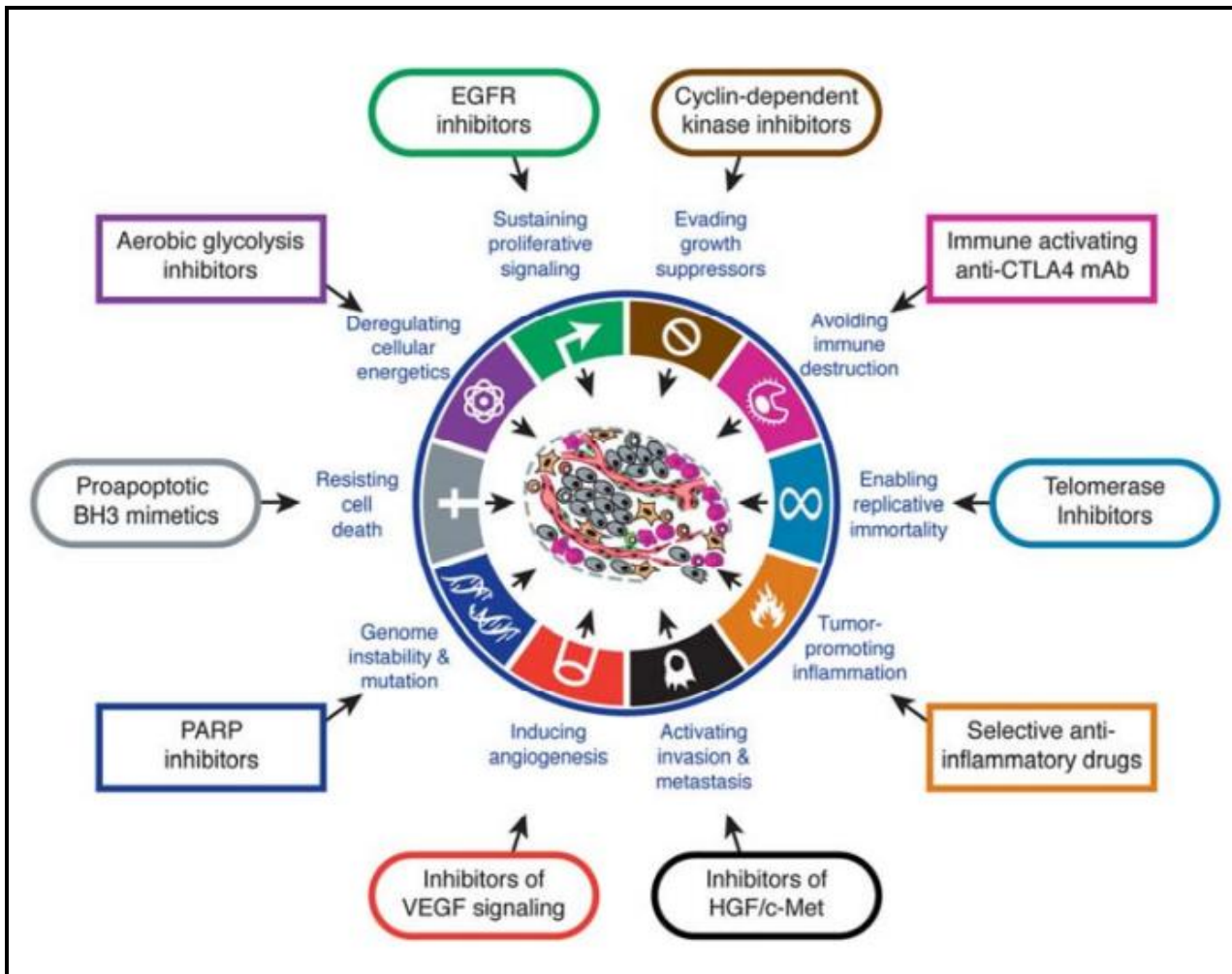


Figure 12 : Les mécanismes fondamentaux de l'oncogenèse et leur ciblage potentiel par une thérapie ciblée.

On distingue deux groupes de gènes impliqués dans l'oncogenèse : les oncogènes et les gènes suppresseurs de tumeurs. Un oncogène est un gène altéré dont la protéine correspondante est impliquée dans la transformation d'une cellule saine en cellule tumorale par un gain de fonction. La version non altérée de ce gène est appelée proto-oncogène. Il suffit qu'un des deux allèles soit altéré pour

déclencher l'oncogenèse. Un gène suppresseur de tumeurs est un gène altéré dont l'inactivation conduit à une perte de fonction de la protéine correspondante. C'est cette perte de fonction qui est impliquée dans la transformation d'une cellule saine en cellule tumorale. Les deux allèles doivent être altérés pour déclencher l'oncogenèse. Les altérations peuvent être de différentes natures : mutations, délétions, réarrangements chromosomiques, non séparation des chromosomes, virus, etc.

Il existe plusieurs types de cibles : les cibles à activité kinase, les cibles liées à l'apoptose, les cibles du stroma ou encore les cibles liées à la réplication, l'expression et à la stabilité du génome. Dans le cas du cancer du rein ce sont les cibles membranaires et les cibles du métabolisme des protéines qui sont visées par les traitements. Nous allons aborder plus en détails ces différentes cibles et les TC s'y rapportant.

c. La voie VHL/HIF/VEGF et ses inhibiteurs

Le cancer du rein est une tumeur hypervascularisée qui présente des taux de VEGF (Vascular endothelial growth factor) circulant très importants. Cette hypervascularisation est rendue possible grâce à l'angiogenèse. En raison de la complexité de l'angiogenèse, nous ne détaillerons pas l'ensemble des mécanismes impliqués. Nous aborderons simplement l'angiogenèse de manière à comprendre le fonctionnement des thérapies ciblées antiangiogéniques.

i. La biologie

La voie VHL/HIF/VEGF est majoritairement impliquée dans le cancer du rein. Une fois activée elle autorise le développement d'une angiogenèse tumorale grâce à la production massive de facteurs proangiogéniques par les cellules tumorales. Ces cellules tumorales vont, à leur tour, activer les cellules endothéliales ce qui entraîne la création de nouveaux vaisseaux sanguins tumoraux. VHL est un gène suppresseur

de tumeurs découvert lors d'études sur la maladie de Von Hippel Lindau. Chez les patients atteints de cette maladie on retrouve une mutation inactivatrice du gène VHL -Rappelons que pour les gènes suppresseurs de tumeurs, les deux allèles doivent être altérés pour qu'il y ait développement d'une tumeur- dans 60% des CCR à cellules claires sporadiques. VHL code la protéine pVHL dont la principale fonction est de réguler l'Hypoxia Inducible Factor (HIF). HIF est un facteur de transcription qui contrôle notamment l'expression des gènes de survie et de réponse au stress hypoxique dans les cellules.

On distingue deux formes importantes de HIF : HIF1 et HIF2. Elles sont constituées chacune de deux sous-unités α et β . La régulation de la sous-unité α passe par un complexe multi-protéique (Culin2, Elongin B et C, NEDD8 et Rbx) qui, en présence d'oxygène, induit la poly-ubiquitinylation de HIF α ce qui permet sa dégradation par le protéasome. La présence d'oxygène est au préalable, nécessaire à l'hydroxylation de HIF α par la propylhydroxylase (PHD). En situation d'hypoxie ou en cas d'inactivation de VHL, HIF α s'hétérodimérise avec la sous-unité β dans le noyau et agit comme facteur de transcription. Les gènes activés par HIF sont très nombreux et possèdent différentes fonctions :

- § Angiogenèse (VEGF-A et PDGF β)
- § Transport du glucose (GLUT 1)
- § Glycolyse (6PF2K) • Contrôle du pH (CA IX)
- § Prolifération cellulaire (PDGF β et TGF α)
- § Régulation de l'érythropoïèse

On considère aujourd'hui que HIF2 aurait un potentiel oncogénique supérieur à celui de HIF1. A l'état physiologique, ces différents facteurs permettent à la cellule de survivre en condition d'hypoxie. En cas de cancer, ces facteurs vont favoriser la croissance tumorale par la création de nouveaux vaisseaux et par l'inhibition du mécanisme d'apoptose (Figure 13).

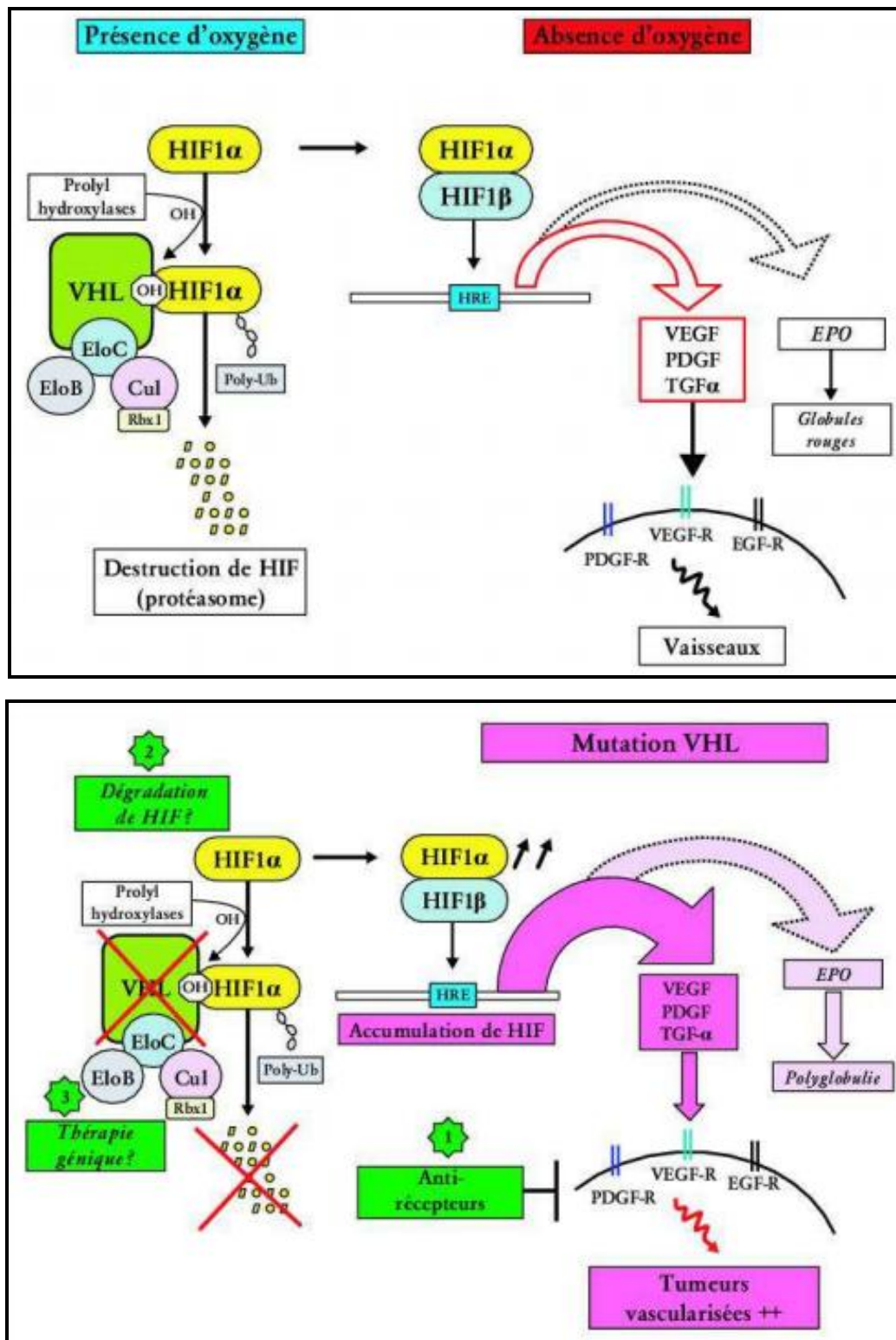


Figure 13 : Rôle du gène VHL dans la réponse tissulaire à l'hypoxie en présence d'oxygène, en absence d'oxygène et en cas de mutation du gène VHL.

Le facteur majoritairement impliqué dans l'oncogenèse du CCR à cellule claires est le VEGF. Il joue un rôle essentiel dans la néoangiogenèse. C'est en réalité une famille de plusieurs facteurs (VEGF-A, -B, -C, -D, et -E) qui fixent l'héparine. Dans le cadre de l'angiogenèse, le VEGF-A est le plus important. Pour simplifier, on parle de VEGF lorsque l'on désigne le VEGF-A. Il possède neuf isoformes distinctifs par la présence ou l'absence d'un site de fixation à l'héparine et aux héparanes sulfates. Les isoformes le plus souvent surexprimés sont les VEGF 165, 121 et 189. Deux autres facteurs de la famille des VEGF sont retrouvés dans les phénomènes d'angiogenèse et de lymphangiogenèse pathologique. Ce sont les VEGF-C et -D mais ils ne répondent pas à l'hypoxie.

Au niveau des cellules, le VEGF possède des récepteurs transmembranaires (VEGFR) à activité tyrosine kinase. Il en existe plusieurs sous-types : VEGFR-1, -2 et -3. Les cellules endothéliales des vaisseaux sanguins expriment en majorité le VEGFR-2 alors que les cellules des vaisseaux lymphatiques expriment majoritairement le VEGFR-3. Cela implique un rôle majeur dans l'angiogenèse pour le VEGFR-2.

Les affinités entre les isoformes du VEGF et les sous-types de récepteurs diffèrent. Les isoformes 121 et 165 du VEGF-A se lient préférentiellement sur les VEGFR-1 et -2 alors que les VEGF-C et -D se lient sur les VEGFR-2 et -3.

Parmi les autres gènes régulés par HIF on peut voir d'autres cibles ayant un rôle certain dans l'oncogenèse :

- § Le Platelet Derived Growth Factor (PDGF) et sa liaison au PDGFR permet le maintien des nouveaux vaisseaux sanguins issus de l'angiogenèse,
- § Le TGF α stimule la prolifération cellulaire,
- § CA IX en contrôlant le pH dans la cellule, protège les cellules tumorales situées au centre de la tumeur de l'hypoxie.

La perte de fonction du gène VHL permettant l'activation de la voie VHL/HIF/VEGF apparait donc comme un évènement primordial dans la carcinogenèse. La surexpression de facteurs proangiogéniques qui en découle permet à la tumeur de croître mais également de proliférer, conférant au cancer du rein un pouvoir métastatique certain. Cela fait de cette voie une cible majeure dans la thérapeutique de ce cancer.

ii. Un Anticorps monoclonal : le bévacizumab

Le bévacizumab (AVASTIN® Laboratoire ROCHE) est un anticorps monoclonal (AcMo) recombinant humanisé de type IgG1 constitué d'une partie constante d'origine humaine et d'une partie variable d'origine murine représentant respectivement 93% et 7% de la molécule. Il est obtenu par la technologie de l'ADN recombinant dans les cellules CHO (Chinese Hamster Ovary Cell). La partie variable peut se lier à tous les isoformes du VEGF biologiquement actives. Cette liaison empêche la fixation du VEGF à son récepteur et donc son action proangiogénique (Figure 14). Il existe deux types de récepteurs au VEGF : Flt-1 (ou VEGFR1) et KDR (ou VEGFR2).

Son action est réversible, des études ont montré une reprise rapide de la croissance tumorale peu de temps après l'arrêt du traitement. Cela signifie donc que cette thérapie doit être poursuivie tant que la maladie ne progresse pas.

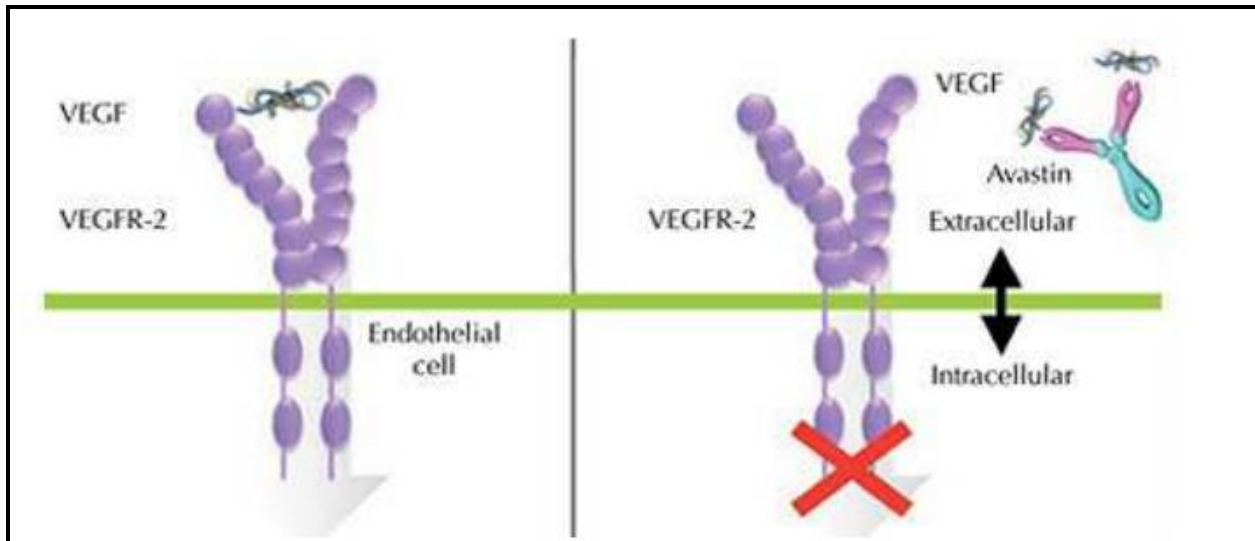


Figure 14 : Schéma du mécanisme d'action du bévacizumab. En situation physiologique l'angiogenèse est médiée par la fixation du VEGF sur son récepteur. Le bévacizumab, en se fixant au VEGF empêche sa fixation sur son récepteur, bloquant ainsi l'angiogenèse.

Le bévacizumab a été le premier anti-VEGF utilisé en clinique. Il a tout d'abord été utilisé dans le traitement du cancer du côlon (2004) puis dans le cancer du poumon non à petites cellules (2006) ainsi que dans le cancer du sein HER2- (2008). Son utilisation dans le cancer du rein métastatique a été validée en France et aux Etats-Unis en 2007, en association avec l'interféron α en première ligne de traitement. Le bévacizumab est recommandé à la posologie de 10mg/kg de poids corporel et doit être administré une fois toutes les deux semaines, en perfusion intraveineuse.

iii. Les inhibiteurs des tyrosines-kinases (TKI)

iii.1. Le sunitinib

Le sunitinib (SUTENT® Laboratoire PFIZER) est un inhibiteur multikinase : il inhibe plusieurs types de RTK. Son action est principalement observée au niveau des récepteurs du VEGF, PDGF- α et - β , c-KIT (stem cell factor receptor), et FT3 (fetal liver tyrosine kinase receptor). Ces RTK sont impliqués dans la croissance tumorale, l'angiogenèse tumorale et la progression métastatique.

Le sunitinib a une masse moléculaire de 532,6 Da. C'est une « petite molécule » capable de traverser la membrane plasmique des cellules pour entrer en compétition avec l'ATP sur son site de fixation. Il a été approuvé en 2006 par l'Agence Européenne du Médicament (EMA) dans le traitement du cancer du rein avancé et/ou métastatique. Il est administré en première ligne de traitement. Il est également indiqué dans le traitement des tumeurs stromales gastro-intestinales et des tumeurs endocrines du pancréas. Il est disponible sous forme de gélules.

La dose recommandée de sunitinib est de 50 mg, par voie orale, en une prise par jour. Un cycle se compose d'une prise quotidienne pendant quatre semaines consécutives, suivie d'une fenêtre thérapeutique de deux semaines, soit un cycle complet de six semaines. Un ajustement de doses par paliers de 12,5 mg peut être effectué suivant la tolérance individuelle au traitement. La dose journalière recommandée ne doit pas être inférieure à 37,5mg.

iii.2. Le sorafénib

Le sorafénib (NEXAVAR® Laboratoire BAYER) est également un inhibiteur multikinase. Son action est observée sur les RTK suivants : VEGFR-2 et -3, PDGFR- β , FLT-3 et c-KIT. Sa masse moléculaire est de 637 Da. Il agit également sur la voie des MAP-kinases principalement impliquée dans la prolifération tumorale. Son utilisation a été approuvée en 2005 par la FDA (Food and Drug Administration) et en 2006 par l'EMA dans le cancer du rein métastatique en deuxième ligne thérapeutique. Il est également indiqué dans le carcinome hépatocellulaire. Il est disponible sous formes de comprimés dosés à 200mg.

La dose recommandée de sorafénib est de 400mg deux fois par jour. Soit une dose journalière totale de 800mg/j répartie en deux prises. Le traitement doit être pris en continu, contrairement au sunitinib, tant qu'un bénéfice clinique est observé. Une diminution de la dose à 200mg deux fois par jour (soit une DJT de 400mg) peut être envisagée en cas d'intolérance.

iii.3. Le Pazopanib

Le pazopanib (VOTRIENT® Laboratoire GSK) a obtenu une AMM dans le CRM en 2010 aux Etats-Unis. C'est le plus récent des TKI utilisés dans le traitement du CRM. Le pazopanib est un inhibiteur multikinase qui inhibe les récepteurs VEGFR-1, 2, 3, PDGFR- α , - β et c-KIT. Il est indiqué en première ligne de traitement du CRM ainsi qu'en deuxième ligne chez les patients préalablement traités par cytokines. Il existe sous forme de comprimés dosés à 200mg (RCP Votrient®, [http 17](http://www.votrient.com)). L'étude COMPARZ a comparé le Paz 800 mg/ jour versus Sun 50 mg/jour (pendant 4 semaines/2 semaines de repos) dans le traitement des CRM. Elle a démontré la non-infériorité du Paz versus Sun en termes de survie sans progression médiane qui était de 8,4 vs 9,5 mois.

iii.4. L'axitinib

C'est un inhibiteur de la tyrosine kinase inhibant le VEGFR1, VEGFR2 et VEGFR3. Il a été testé dans une étude randomisée de phase III (AXIS) dans le CRCCM après échec d'une première ligne. La survie sans progression était de 6,7 mois pour l'axitinib vs 4,7 mois pour le sorafénib avec $p < 0,0001$. L'analyse en sous-groupe n'a pas montré de bénéfice chez les patients prétraités par bévacizumab/interféron ou temsirolimus. Les taux de réponse étaient de 19,4 pour l'axitinib vs 9,4 % pour le sorafénib avec des taux de stabilisation respectivement de 49,9 vs 54,4 %. Le profil de tolérance était similaire avec cependant plus d'HTA et d'hypothyroïdies dans le bras axitinib, mais moins de syndromes mains-pieds et de rashes cutanés que pour le sorafénib. La dose d'axitinib ($<$ ou $>$ 5 mg) ne semble pas influente et la survenue/ sévérité de l'HTA secondaire semble avoir une valeur prédictive pour la réponse.

iii.5. Le cabozantinib [107]

Le cabozantinib est un inhibiteur de tyrosine kinase ciblant spécifiquement trois récepteurs : VEGFR2, c-MET et RET. L'inhibition concomitante du VEGFR et de c-MET permet de contourner les résistances observées via la voie c-MET aux inhibiteurs de tyrosine kinase anti-VEGFR. Le cabozantinib a montré sa supériorité en 2^e ligne dans le cancer du rein à cellules claires métastatique contre évérolimus avec une augmentation de la survie globale de 16,5 à 21,4 mois ($p = 0,00026$). Le cabozantinib rejoint désormais l'arsenal thérapeutique du cancer du rein avec délivrance en officine hospitalière dans le cadre de l'AMM et de la thyroïde par l'inclusion dans des essais thérapeutiques en l'absence de remboursement actuel dans cette indication. Son profil de tolérance s'apparente à celui des anti-angiogéniques et justifie une prise en charge optimale et précoce des effets secondaires.

L'essai CABOSUN est un essai de phase 2 randomisé ayant comparé le cabozantinib 60 mg/j au sunitinib 50 mg/j en première ligne pour les cancers du rein métastatiques de pronostic intermédiaire ou de mauvais pronostic. L'analyse de la survie sans progression évaluée par un comité de revue indépendant a confirmé ce bénéfice à la faveur du cabozantinib (médiane : 8,6 mois versus 5,3 mois, $p=0,0008$). Avec un suivi médian de 34,5 mois, il n'y avait pas de différence significative en termes de survie globale entre le cabozantinib et le sunitinib (médiane : 26,6 mois versus 21,2 mois, HR=0,80, 95%CI 0,53-1,21). L'incidence des effets secondaires de grade 3/4 était de 68% pour le cabozantinib versus 65% pour le sunitinib.

iv. La toxicité des antiangiogéniques [108]

*Toxicité cardiovasculaire

L'hypertension artérielle (HTA) est un des effets indésirables les plus fréquents des antiangiogéniques. L'HTA est définie par une augmentation de la pression artérielle (PA) au-dessus de 140/90 mm Hg. Le programme d'évaluation des traitements contre le cancer (CTEP), en association avec le National Cancer Institute, a élaboré des grades de toxicité et la nécessité d'introduire des traitements antihypertenseurs s'il existe une élévation de plus de 20 mm Hg de la PA ou une PA systolique supérieure ou égale à 150 mm Hg. Cette HTA, souvent modérée, survient généralement dans les premières semaines de traitement et est réversible à l'arrêt de celui-ci. Le mécanisme physiopathologique n'est pas complètement élucidé. La perfusion de VEGF s'accompagne d'une hypotension par le biais de l'activation de la NO-synthétase endothéliale et de la production de monoxyde d'azote (NO) ayant un effet vasodilatateur. L'inhibition du VEGFR entraîne l'effet inverse responsable d'une augmentation de la PA. La raréfaction capillaire pourrait jouer un rôle dans le développement de l'HTA, car elle a été observée chez les patients après 6 mois de traitement par bévacizumab. L'incidence de l'HTA avec le bévacizumab dans les essais sur le cancer du côlon en association avec la chimiothérapie est de 22 à 32 %, avec 11 à 16 % de toxicité grade 3. Il semblerait exister un effet-dose avec une incidence tous grades confondus de 28 % à 10 mg/kg de bévacizumab versus 11 % à 5 mg/kg. Tous les cas d'HTA étaient contrôlés par un traitement antihypertenseur standard. Le recours à un traitement semble toucher environ 10 à 15 % des patients recevant le bévacizumab. Ces traitements font appel aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion, aux antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2 (ARA2), aux diurétiques et aux bêtabloquants. Concernant le sorafénib, l'incidence est de 17 à 43 %, avec 4 à 31 % de grade 3-4. Un traitement antihypertenseur était nécessaire chez 46 % de ces patients. Une analyse plus précise de la PA a été réalisée chez 20

patients traités avec le sorafénib et démontre une augmentation précoce de la PA systolique, après seulement trois semaines, de 10 et 20 mmHg chez 75 % et 60 % des patients respectivement. Cette petite étude n'a pas permis d'élucider le mécanisme physiopathologique de cette HTA liée au sorafénib. Concernant le sunitinib, l'incidence est de 5 à 24 %, avec 5 à 8 % de grade 3 d'après les études de phase II et III dans le cancer du rein. S'agissant d'un traitement discontinu (50 mg p.o., quatre semaines sur six), cette HTA est notée pendant la phase de traitement et diminue pendant la phase de repos. Si un traitement antihypertenseur est mis en place en raison d'une HTA liée au sunitinib, pendant la phase de repos, ce traitement pourra être diminué. Le sorafénib et le sunitinib sont métabolisés par le cytochrome CYP3A4 et requièrent comme traitement antihypertenseur des molécules sans interférence avec ce cytochrome comme les IEC, les ARA2, les diurétiques et les bêtabloquants. Les inhibiteurs calciques sont des inhibiteurs du cytochrome CYP3A4 et doivent être évités. Les événements à type de thrombose artérielle (accident vasculaire cérébral, accident ischémique transitoire, infarctus du myocarde, angor et hémorragie cérébrale) semblent être plus fréquents avec l'association bévacizumab + chimiothérapie par rapport à la chimiothérapie seule (3,8 % versus 1,7 %) à partir de l'analyse cumulée de 5 essais randomisés. Ce risque ne semble pas exister avec le sunitinib et le sorafénib. L'utilisation des traitements anticoagulants ne semble pas être associée à une majoration du risque de saignements. Une insuffisance cardiaque avec diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) a pu être observée avec le sunitinib dans 10 % des cas, avec 2 à 4 % de grade 3-4. Une évaluation de la FEVG est recommandée tous les deux cycles avec le sunitinib chez les patients présentant des comorbidités cardiovasculaires. Des épistaxis sont fréquemment retrouvées avec le sunitinib et le sorafénib. Des soins locaux par méchage peuvent s'avérer utiles.

*Toxicité rénale

L'incidence de la protéinurie dans les essais associant bévacizumab + chimiothérapie dans les cancers coliques est de 22 à 38 % (11 à 21 % avec la chimiothérapie seule). Aux doses utilisées pour le bévacizumab, la protéinurie est souvent asymptomatique et généralement associée à une HTA. Cependant, en cas de protéinurie supérieure ou égale à 2 g/24 heures, le traitement doit être interrompu. Des cas de microangiopathies ont été rapportés avec le sunitinib. Une insuffisance rénale, une chute de l'haptoglobine et la présence de schizocytes sont évocatrices de ce tableau clinique et doivent faire arrêter ce traitement.

*Asthénie et hypothyroïdie

L'asthénie est une plainte fréquente chez les patients traités par le sunitinib (51 % tous grades confondus, 7 % grade 3-4) et le sorafénib (37 % tous grades confondus, 5 % grade 3-4) ; son impact sur la qualité de vie nécessite de temps en temps des réductions de dose de ces antiangiogéniques, voire un arrêt transitoire du traitement. Cette asthénie est multifactorielle et doit faire rechercher une anémie à traiter et/ou une hypothyroïdie d'installation progressive. Une hypothyroïdie a été notée chez des patients atteints d'un GIST ou d'un cancer du rein métastatique et traités avec le sunitinib. Le risque d'apparition de l'hypothyroïdie est corrélé à la durée du traitement. À partir de ces soixante-cinq pour cent, 108 patients ont présenté une anomalie biologique du bilan thyroïdien. L'élévation de la TSH précède les signes cliniques et un traitement de substitution permet d'améliorer l'hypothyroïdie dans 50 % des cas. Dès lors, il est recommandé de doser régulièrement les hormones thyroïdiennes.

*Toxicité digestive

L'anorexie, la dysgueusie et la perte de poids peuvent être observées avec le sorafénib et le sunitinib. Elles vont avoir un retentissement direct sur l'asthénie et la qualité de vie du patient. Une consultation en diététique peut être utile, ainsi qu'un régime hypercalorique. La mucite, différente des mucites rapportées avec la

chimiothérapie, correspond à une sensation d'irritation ou de brûlure linguale ou des gencives, rarement accompagnée d'ulcérations. La mucite est plus souvent rapportée avec le sunitinib (25 % tous grades confondus, 1 % de grade 3-4). Des bains de bouche sont préconisés en préventif (bicarbonates NaCl 1,4 % : 400 cc, nystatine : un flacon ; chlorhexidine : 3 cuillerées à soupe). La diarrhée est fréquente avec le sorafénib et le sunitinib, respectivement de 43 % et 53 % tous grades confondus, avec moins de 5 % de grade 3-4. Un traitement préventif est proposé systématiquement aux patients, et il peut être indiqué de préconiser des antidiarrhéiques avant chaque repas en cas de diarrhée rebelle. Des perforations intestinales ont été rapportées avec le bévacizumab (incidence : 1,5 %) et peuvent causer le décès du patient. Dès lors, des douleurs abdominales associées à un syndrome occlusif et à des vomissements doivent faire rechercher systématiquement une perforation digestive et faire arrêter le traitement définitivement. Les patients à risque sont ceux qui présentent une maladie tumorale très avancée avec un processus inflammatoire intra-abdominal associé.

*Toxicité cutanée

La toxicité cutanée, extrêmement rare avec le bévacizumab, s'observe avec le sorafénib et le sunitinib. On note principalement une sécheresse cutanée, des rashes avec maculo-papules, un prurit, des érythèmes cutanés. Un traitement préventif utilisant des crèmes hydratantes est fortement recommandé (crème émolliente, etc.). Il existe également des érosions bipolaires buccales et périanales. La décoloration des cheveux s'observe fréquemment avec le sunitinib (inhibition de c-kit au niveau capillaire). Un teint jaunâtre cutané périorbitaire est souvent révélateur de l'imprégnation du sunitinib. Le syndrome mains-pieds se voit préférentiellement avec le sorafénib (30 % tous grades confondus, avec 6 % de grade 3-4). Ce symptôme retentit souvent sur la qualité de vie du patient en raison des douleurs à type de paresthésies au niveau des faces palmaires des mains et plantaires des pieds, et empêche toute marche prolongée. Des semelles orthopédiques, un

traitement à base de cystine B6 peuvent améliorer la symptomatologie. Il est souvent nécessaire de diminuer les doses, voire d'arrêter le traitement transitoirement. Il semblerait que la toxicité cutanée observée avec le sorafénib, analysée à partir de quatre études de phase I portant sur des tumeurs solides, soit associée à une meilleure survie sans progression. Cela demande à être confirmé à partir d'études plus larges. Des hémorragies subunguéales ne s'accompagnant d'aucun symptôme clinique ont été rapportées dans les essais de phase I et tradiraient le collapsus de microvaisseaux périphériques.

*Toxicité neurologique

Des cas d'encéphalopathie postérieure réversible ont été observés avec les trois antiangiogéniques. Les manifestations cliniques sont souvent majeures : céphalées incoercibles, cécité uni- ou bilatérale, crises convulsives, hypertension intracrânienne, hypersignal cérébral postérieur à l'IRM. Ces symptômes disparaissent à l'arrêt du traitement, qui doit être immédiat devant ce tableau clinique. Ce syndrome de fuite capillaire cérébrale pourrait être dû à une rupture de la barrière hémato-encéphalique et à un œdème vasogénique de la substance blanche cérébrale liés à une altération directe de l'endothélium cérébral et favorisés par une HTA.

d. La voie PI3K/AKT/mTOR et ses inhibiteurs [109]

i. La biologie

Dans la biologie du CRM, une deuxième voie apparaît comme importante : la voie PI3K/AKT/mTOR. PI3K/AKT est un complexe protéique, qui, en activant mTOR (mammalian Target Of Rapamycin) va favoriser la carcinogenèse par une augmentation de la synthèse des protéines nécessaires au développement tumoral. Cette voie est située en aval des récepteurs à activité tyrosine kinase (VEGFR par exemple). L'activation d'un RTK induit l'activation de la phosphatidylinositol-3-kinase (PI3K). PI3K est un hétérodimère constitué de deux sous-unités : une sous-unité régulatrice p85 et une sous-unité catalytique p110. PI3K activé va

phosphoryler le phosphatidyl-inositol-diphosphate (PIP2) en phosphatidyl-inositol-triphosphate (PIP3) ce qui permet l'activation d'AKT. AKT agit sur plusieurs cibles impliquées, entre autres, dans la croissance, la prolifération et la survie cellulaire dont mTOR (Figure 15).

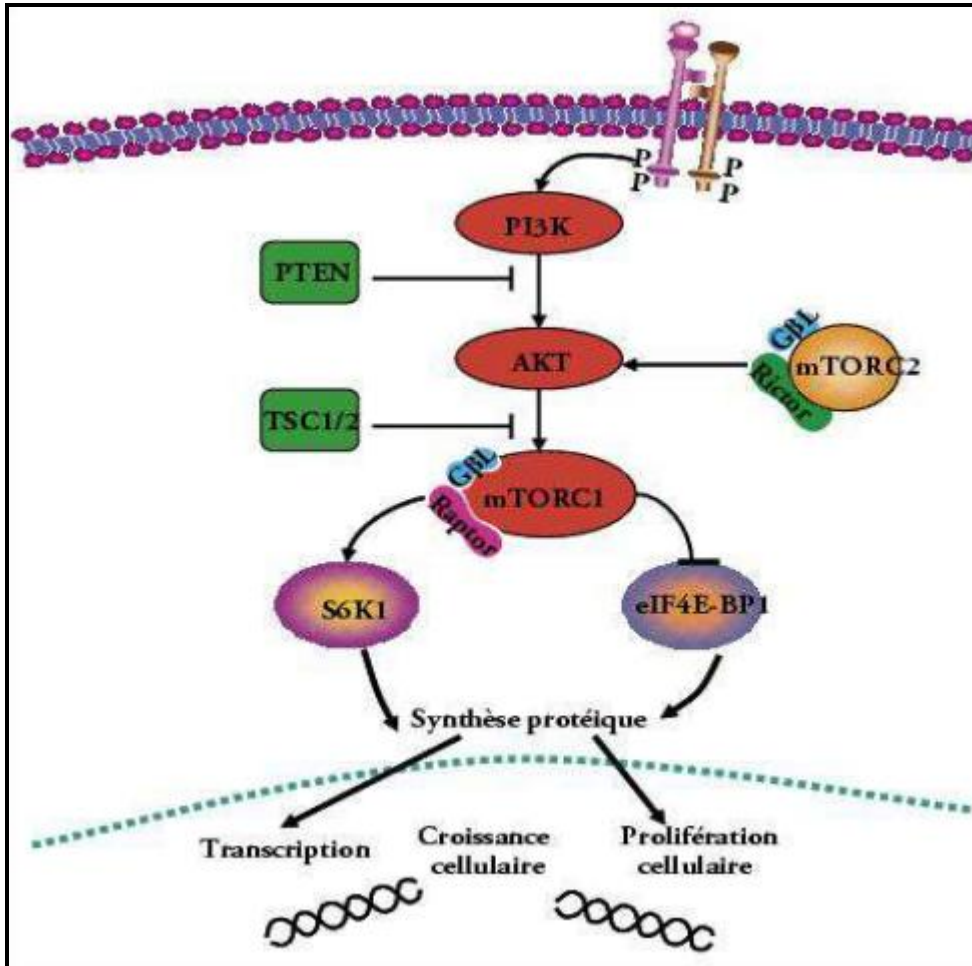


Figure 15 : Schéma de la voie PI3K/AKT/mTOR.

En situation physiologique, une phosphatase appelée PTEN (phosphatase and tensin homologue deleted on chromosome 10) permet la régulation de cette voie en s'opposant à la phosphorylation de PIP2 par PI3K, ce qui a pour conséquence l'inhibition d'AKT. Une diminution de l'expression de PTEN a été retrouvée dans de nombreux cancers chez l'homme dont le cancer du rein. En effet PTEN est également un gène suppresseur de tumeurs sujet à de nombreuses mutations.

La protéine mTOR est active sous forme de complexe. Il en existe deux différents : mTORC1 où elle est associée à Raptor (regulatory associated protein of mTOR) et mTORC2 où elle est associée à Rictor (rapamycin insensitive companion of mTOR). La protéine mTOR agit au niveau de la synthèse protéique en stimulant la traduction des ARNm en protéine par l'intermédiaire de deux facteurs : les facteurs 4E-BPs et p70S6K. Cela induit une augmentation globale de la synthèse protéique dans la cellule. Les rôles de mTOR dans la carcinogenèse rénale sont multiples :

§ mTOR interagit avec la voie VHL/HIF/VEGF car elle augmente la traduction des ARNm de HIF α , cela contribue à la néoangiogenèse indépendamment de VHL,

§ mTOR agit dans la transduction du signal au niveau des cellules tumorales par amplification non spécifique des facteurs favorisant le processus oncogénique (survie cellulaire et prolifération)

§ mTOR agit dans la transduction du signal au niveau des cellules endothéliales, en aval du VEGF, en favorisant son action proangiogénique.

L'implication de la voie PI3K/AKT/mTOR dans la carcinogenèse rénale fait d'elle une cible de choix dans la thérapeutique du CCR.

ii. Les inhibiteurs de mTOR

Les inhibiteurs de mTOR, également appelés analogues de la rapamycine sont des molécules en plein développement dans différents types de cancers. La rapamycine est un macrolide ayant des propriétés antibiotiques et antifongiques. Sa découverte chez le champignon *Streptomyces hygroscopicus* date des années 1970. L'étude des propriétés de la rapamycine a permis la découverte d'une protéine kinase nommée TOR jouant un rôle fondamental dans la croissance et la prolifération cellulaire. Cette protéine a par la suite été retrouvée chez les

mammifères (mTOR). La rapamycine exerce un effet inhibiteur sur mTOR d'où un effet antiprolifératif.

Le premier inhibiteur de mTOR commercialisé a été le sirolimus. Il est indiqué chez les transplantés dans la prévention du rejet de greffe. De nouveaux inhibiteurs de mTOR ont ensuite été évalués en cancérologie, notamment dans le cancer du rein métastatique.

ii.1. Temsirolimus

Le temsirolimus (TORISEL® Laboratoire WYETH) a obtenu une AMM en 2007 en Europe. Il est indiqué en première ligne thérapeutique dans le traitement du CRM chez les patients de mauvais pronostic avec au moins trois des six facteurs de risque pronostique selon la classification du MSKCC. Il est également indiqué depuis 2009 dans le traitement du lymphome des cellules du manteau en rechute et/ou réfractaire.

Le temsirolimus se présente sous forme de solution à diluer pour perfusion. La posologie recommandée dans le cancer de rein est de 25 mg, administrés en perfusion intraveineuse d'une durée de 30 à 60 minutes une fois par semaine. Une prémédication avec 25 à 50 mg de diphenhydramine en injection intraveineuse (ou un antihistaminique comparable) doit être instaurée environ 30 minutes avant le début de chaque perfusion de temsirolimus. Le traitement par temsirolimus doit être poursuivi jusqu'à progression de la maladie ou jusqu'à l'apparition d'une toxicité intolérable pour le patient. Aucun ajustement posologique n'est recommandé.

ii.2. L'évérolimus

L'évérolimus (AFINITOR® Laboratoire NOVARTIS) a obtenu une AMM en Europe en 2009. Il est indiqué dans le CRM en deuxième ligne thérapeutique après échec ou progression sous TKI. Il est également indiqué dans le traitement de tumeurs neuroendocrines d'origine pancréatique.

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

iii. La toxicité des inhibiteurs de mTOR [110]

Les effets indésirables des dérivés de la rapamycine peuvent être classés, selon le National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCICTCAE) [111] en quatre grades en fonction de leur intensité et de leur gravité.

*Les stomatites, qui surviennent chez 44 % des patients sous évérolimus ou temsirolimus [112,113], sont le principal effet indésirable des inhibiteurs de mTOR. Il s'agit d'une inflammation de la muqueuse buccale qui se traduit par des ulcérations douloureuses de types aphtoïdes. Cet effet dose-dépendant apparaît généralement au cours des deux premiers mois de traitement [114] ; il est rarement grave, altérant cependant la qualité de vie des patients.

*Une pneumopathie non infectieuse de grade 1 à 4 peut survenir dans les six premiers mois de traitement par inhibiteurs de mTOR. La symptomatologie est peu spécifique (toux, dyspnée, hypoxie, fièvre), voire asymptomatique, et peut s'accompagner, rarement, d'un épanchement pleural.

*Des hyperglycémies et des dyslipidémies (hypercholestérolémie et hypertriglycéridémie) sont fréquemment rapportées chez des patients sous inhibiteurs de mTOR. Ces effets indésirables peuvent s'expliquer par une inhibition des propriétés de la protéine mTOR dans la régulation du métabolisme cellulaire.

*Les patients sont plus sensibles aux infections bactériennes, fongiques, virales et parasitaires en raison des propriétés immunosuppressives des inhibiteurs de mTOR. Des cas de réactivations d'infections ont été décrits, notamment

d'hépatite B mortelles. Un titrage des anticorps anti-HBV (virus de l'hépatite B) est conseillé avant le début du traitement afin d'instaurer un traitement antiviral prophylactique si besoin [115]. Par ailleurs, toute infection préexistante doit être traitée jusqu'à guérison complète avant l'instauration d'un traitement.

*Une toxicité cutanée peut se manifester sous inhibiteurs de mTOR, comme avec les autres thérapies ciblées. Ainsi, des cas de xérose, eczéma, éruption acnéique ou maculo-papuleuse ont été rapportés. Bien que la régression soit souvent spontanée, la prise en charge de ces effets indésirables est importante car elle peut être à l'origine d'une interruption de traitement.

*D'autres toxicités communes à tous les traitements anticancéreux peuvent être retrouvées sous inhibiteurs de mTOR : hématologique (neutropénie, thrombopénie, anémie), générale (fatigue, asthénie, anorexie) ou gastrointestinale (nausées, vomissements, diarrhée).

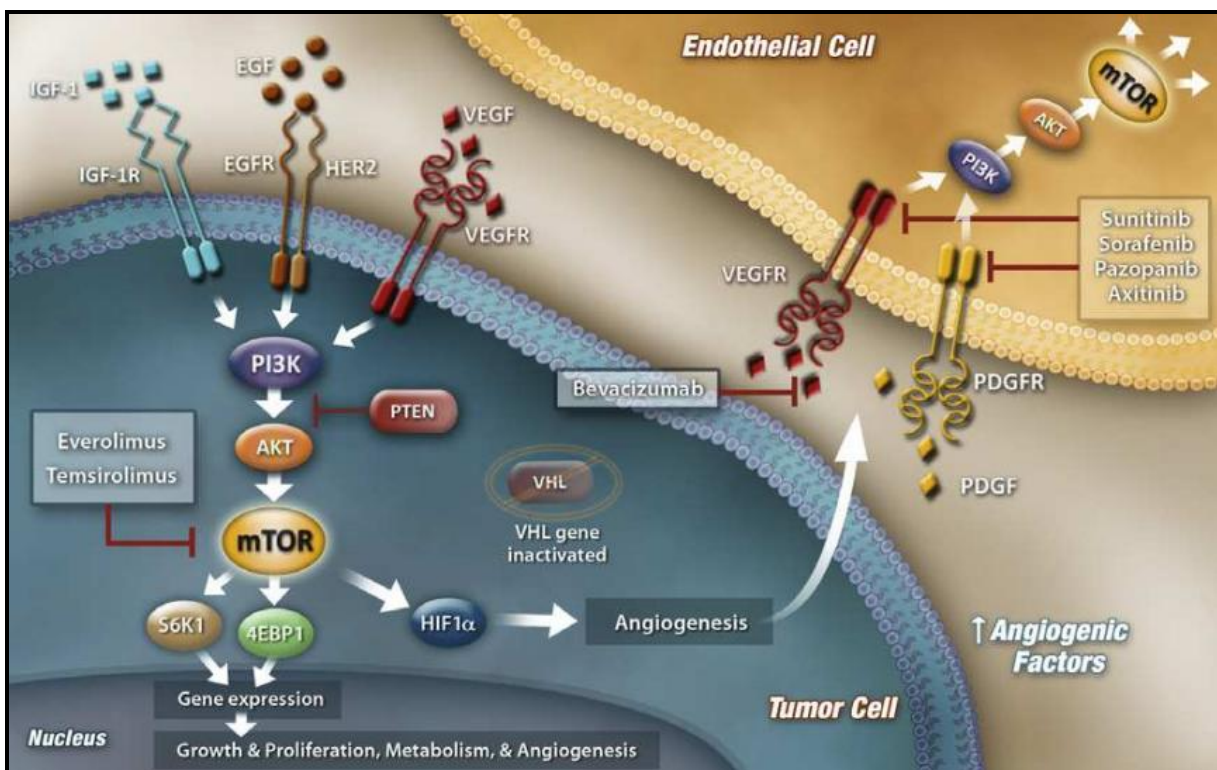


Figure 16 : Schéma récapitulatif du lieu d'action des différentes molécules.

C. INDICATIONS DU CANCER RENAL METASTATIQUE [116,117]

1. Tumeur primitive résecable avec des oligométastases:

Néphrectomie + Métastasectomie chirurgicale ou Techniques ablatives des métastases chez des patients sélectionnés qui ne sont pas candidats à la chirurgie.

2. Tumeur primitive résecable avec de multiples sites métastastiques :

Néphrectomie cytoréductrice chez certains patients sélectionnés en bon état général selon les recommandations NCCN 2018 mais les résultats de l'étude CARMENA, récemment présentés au mois juin à l'ASCO 2018, suggèrent de proposer un traitement médical seul, sans chirurgie, aux patients en bon état général porteurs d'une tumeur du rein avec des métastases.

3. Tumeur primitive non résecable avec de multiples sites métastastiques:

Traitement médical seul.

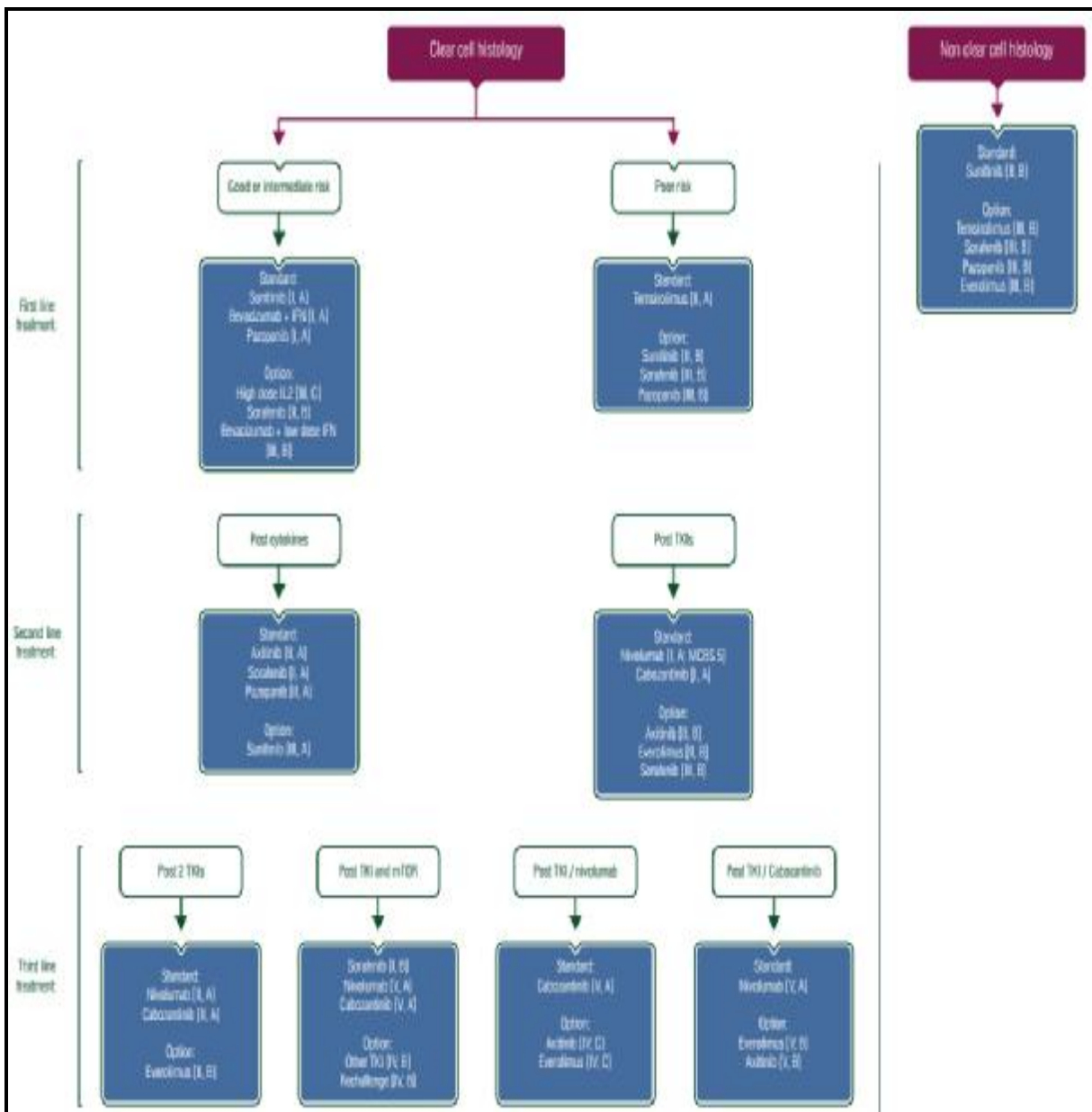


Figure 17 : Algorithme pour le traitement systémique dans le carcinome rénal métastatique [117].

Les recommandations NCCN 2018 ont ajouté d'autres options [116]:

§ En première ligne :

- Ipilimumab + nivolumab (catégorie 1, préféré pour les groupes à risque intermédiaire et faible, catégorie 2B pour groupe à risque favorable).
- Cabozantinib (pour les groupes à risque faible et intermédiaire).
- Surveillance active pour certains patients asymptomatiques.

§ En deuxième ligne :

- Lenvatinib + évérolimus.

MATERIELS ET METHODES

I. MATERIELS

A. LE TYPE D'ETUDE

C'est une étude épidémiologique observationnelle rétrospective, par revue documentaire des dossiers cliniques des malades suivis dans le service d'oncologie médicale de l'hôpital militaire Molay Ismail De Meknès.

B. LA DUREE ET LIEU DE L'ETUDE

Cette étude s'est déroulée sur une période de 7 ans entre Janvier 2011 et décembre 2017 au sein du service d'oncologie de l'hôpital militaire Molay Ismail de Meknès.

C. LA SELECTION DES PATIENTS

1. Les critères d'inclusion

- § Patients présentant un cancer du rein histologiquement prouvé.
- § Présence de métastases cliniquement ou radiologiquement détectables.

2. Les critères d'exclusion

- § Patients présentant un cancer du rein non métastatique.
- § Patients présentant des localisations secondaires d'un autre cancer primitif que rénal.

II. METHODES

A. Le recueil des données

Afin de réaliser cette étude, les informations ont été collectées à l'aide d'une fiche d'exploitation (Annexe 6), comportant les paramètres suivants :

- § Données anamnestiques : identité du patient, antécédents pathologiques personnels et familiaux.
- § Données cliniques : symptomatologie fonctionnelle, examen physique.
- § Données paracliniques : imagerie et l'anatomopathologie.
- § Classification pronostique
- § Prise en charge thérapeutique : thérapie cible, chirurgie.
- § Survie globale (SG).

B. Saisie et analyse des données

Les informations recueillies ont ensuite été codées, saisies, puis validées pour être analysées. L'analyse statistique a été réalisée à l'aide d'un logiciel Excel. Les variables quantitatives ont été exprimées en moyenne plus ou moins écart-type. Les variables qualitatives ont été exprimées en effectif et pourcentage. La SG a été définie par la durée entre le diagnostic de métastase et le décès. La courbe de survie a été élaborée selon la méthode de Kaplan-Meier.

C. Considérations éthiques

Notre étude a bien veillé sur l'anonymat ainsi que la confidentialité des données collectées à partir des dossiers.

RESULTATS

I. CARACTERISTIQUES EPIDEMIOLOGIQUES

A. L'AGE

La médiane d'âge de la population étudiée était de 63 ans avec des extrêmes allant de 42 ans à 87 ans.

La répartition des patients en fonction de l'âge a montré un pic de fréquence entre 50 et 60 ans.

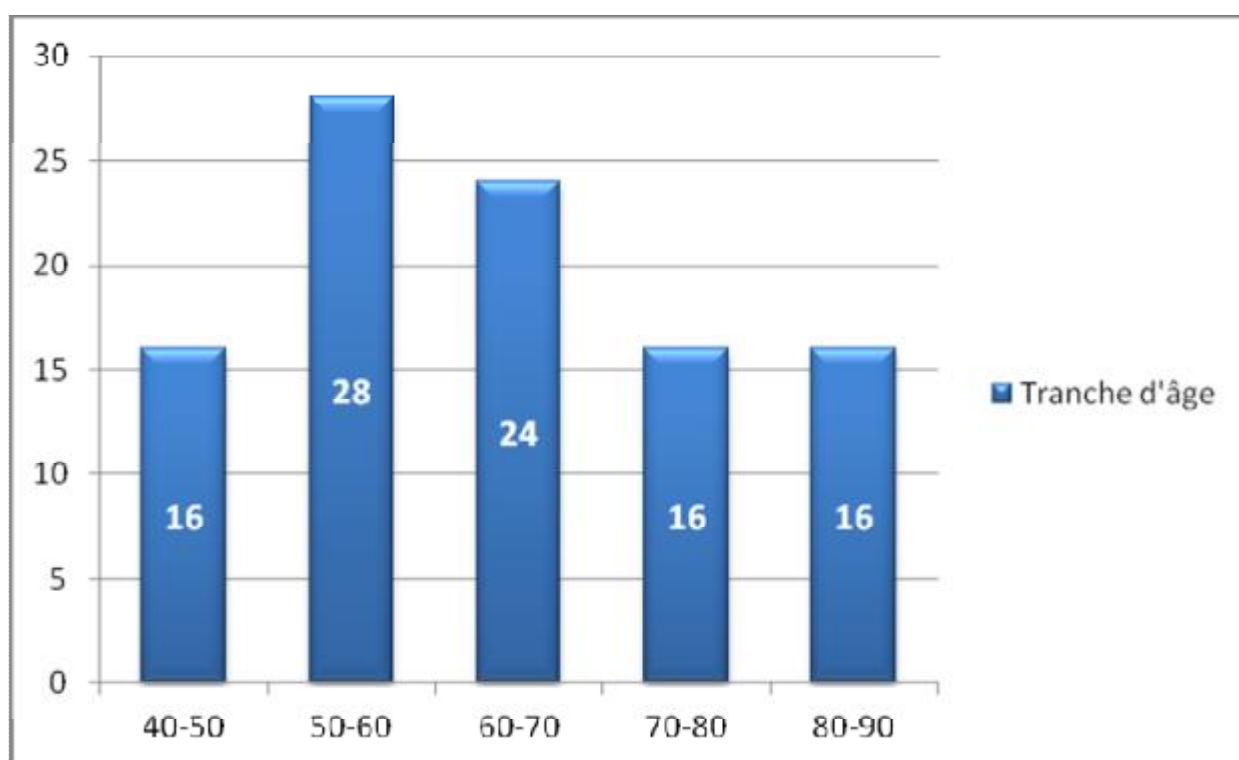


Figure 18 : Répartition des patients par tranche d'âge.

B. LE SEXE

Sur les 25 patients de notre population d'étude, 21 étaient de sexe masculin, et 4 de sexe féminin, avec des pourcentages respectifs de 84% et 16%. Le sexe ratio alors est de 5,25.

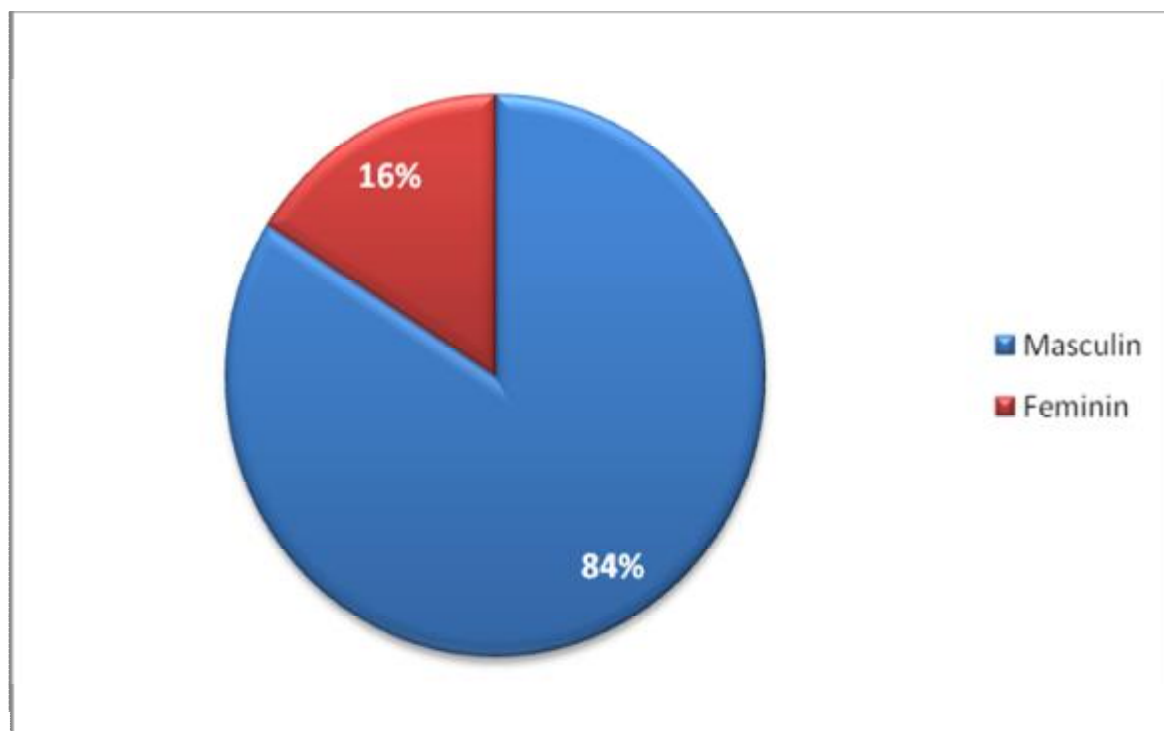


Figure 19 : Répartition des patients selon le sexe.

C. LES FACTEURS DE RISQUE

- § Le diabète était le facteur de risque prédominant, retrouvé chez 11 patients (44%), suivi de l'hypertension artérielle chez 10 patients (40%).
- § 2 patients (8%) étaient suivis pour une cardiopathie et deux autres avaient un antécédent chirurgical (appendicectomie).
- § L'obésité étant définie par un Indice de Masse Corporelle (IMC) supérieur à 25, a été retrouvée chez 6 patients (24%).
- § 14 patients (56%) sont connus tabagiques chroniques
- § L'hérédité n'a été identifiée comme facteur de risque chez aucun patient.
- § L'hémodialyse a été notée dans les antécédents d'un patient (4%).
- § Aucun des patients n'avait un antécédent de transplantation rénale ou d'exposition professionnelle à risque.

Tableau 8 : Répartition des patients selon les facteurs de risque.

Facteurs de risque	Nombre de cas	Pourcentage
Antécédents médicaux		
<i>Diabète</i>	11	44%
<i>Hypertension artérielle</i>	10	40%
<i>Obésité</i>	6	24%
<i>Cardiopathie</i>	2	8%
<i>Hémodialyse</i>	1	4%
Antécédents chirurgicaux	2	8%
Antécédents toxiques (Tabagisme chronique)	14	56%

II. DONNEES CLINIQUES

A. LES CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE

Le cancer rénal était découvert de façon fortuite chez 5 patients (20%) alors que les autres patients soit 20 (80%) étaient symptomatiques.

B. LA SYMPTOMATOLOGIE

L'hématurie et les lombalgies étaient les manifestations cliniques les plus fréquentes dans notre série, retrouvées respectivement chez 13 patients (52%) et 12 patients (48%). Une masse du flanc en rapport avec un gros rein a été retrouvée chez 11 patients (44%).

A côté des symptômes urologiques, nous avons décelé comme signe :

§ Une altération de l'état général chez 9 patients (36%).

§ Une hépatomégalie chez 3 patients (12%).

§ Des douleurs osseuses chez 7 patients (28%).

Tableau 9 : Répartition des patients selon la symptomatologie.

Symptomatologie	Nombre de cas	Pourcentage
Hématurie	13	52%
Lombalgies	12	48%
Masse du flanc	11	44%
Altération de l'état général	9	36%
Hépatomégalie	3	12%
Douleurs osseuses	7	28%

III. LES DONNEES PARACLINIQUES

A. LA BIOLOGIE

Dans notre série, tous les patients ont bénéficié d'un bilan biologique fait de (Numération de la formule sanguine, fonction rénale, calcémie, LDH).

1. La numération formule sanguine (NFS) :

La NFS a objectivé :

§ Une anémie chez 13 patients (52%).

§ Une thrombopénie chez 2 patients (8%).

§ Une hyperleucocytose chez 14 patients (56%).

2. La fonction rénale (FR)

7 patients (28%) avaient une FR altérée

3. La calcémie

7 patients (28%) aussi avaient une hypercalcémie.

4. Les LDH

18 patients (72%) présentaient une augmentation du taux des LDH.

B. LA RADIOLOGIE

1. L'échographie

20 patients (80%) ont bénéficié de l'échographie rénale en première intention. elle a mis en évidence une masse tumorale rénale d'échostructure tissulaire chez tous les patients. Aucun cas de reins multikystiques avec masse suspecte n'a été diagnostiqué.

2. La Tomodensitométrie thoraco-abdominale (TDM TA)

La TDM TA a été réalisée non seulement pour faire le diagnostic positif du cancer rénal, mais aussi dans le cadre du bilan d'extension locorégional et à distance. Elle a permis de préciser le siège de la tumeur, son extension aux structures de voisinage, l'atteinte des ganglions lymphatiques de voisinage et à distance.

Dans notre série, tous les patients ont bénéficié d'une TDM TA.

a. Le siège

Le processus tumoral était du côté gauche chez 12 patients (48%), et du côté droit chez 13 patients (52%). Aucun cas de bilatéralité n'a été noté chez nos patients.

b. La taille

La taille moyenne de la tumeur rénale retrouvée chez nos patients, était de 4,28 cm avec des extrêmes allant de 3cm à 10cm.

c. L'envahissement ganglionnaire

Il a été retrouvé chez 11 patients soit 44% des cas.

d. Les métastases à distance

Tous nos patients avaient des métastases à distance multiples. Plusieurs sites métastatiques peuvent être associés :

- § Métastases osseuses chez 15 patients (62,5%).
- § Métastases pulmonaires chez 15 patients (62,5%).
- § Métastases hépatiques chez 9 patients (37,5%).
- § Autres :
 - Métastases cutanées chez un seul patient (4%).
 - Métastases cérébrales chez un seul patient (4%).
 - Métastase cardiaque chez un seul patient (4%).

3. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) :

Aucun de nos patients n'a bénéficié de la réalisation d'une IRM.

4. La scintigraphie osseuse :

Elle a été réalisée chez tous nos patients et a révélé la présence de localisations secondaires osseuses chez 15 patients (62,5%).

C. L'ANATOMOPATHOLOGIE

Dans notre série, le carcinome à cellules claires était le type histologique le plus fréquent, retrouvé chez 19 patients (76%), suivi du carcinome papillaire chez 3 patients (12%) et du carcinome à cellules chromophobes chez 2 patients (8%).

IV. CLASSIFICATION PRONOSTIQUE

Au terme de ces données cliniques, biologiques et thérapeutiques et selon la classification pronostique de Heng :

- § 11 patients (44%) avaient un bon pronostic.
- 7 patients (28%) avaient un pronostic intermédiaire.
 - 7 patients (28%) avaient un mauvais pronostic.

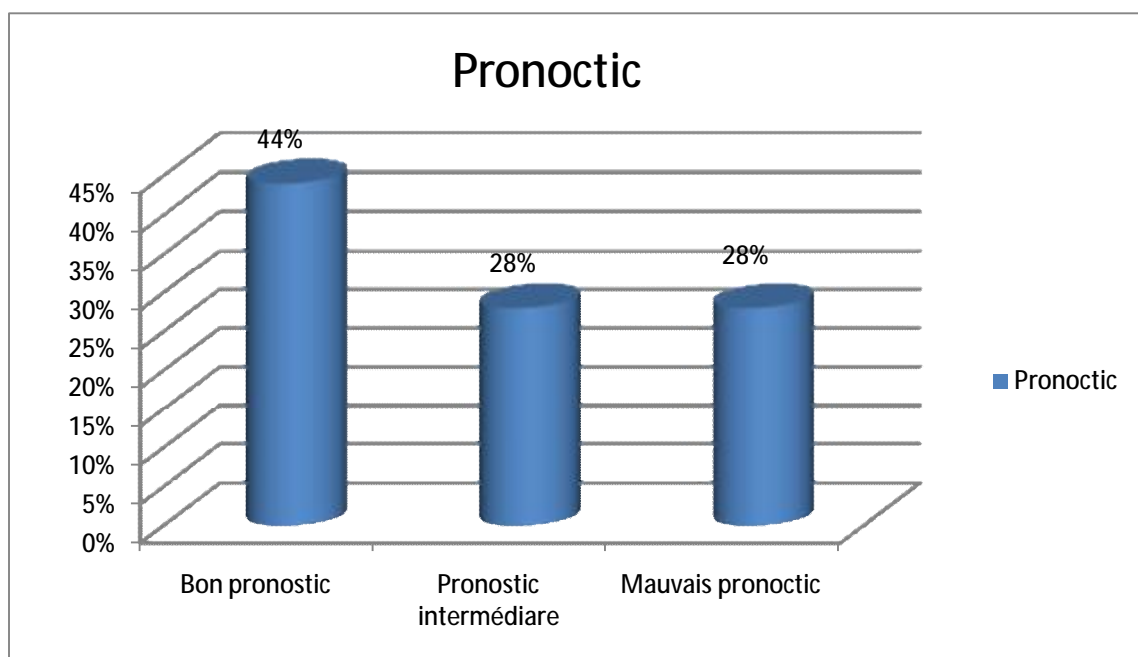


Figure 20 : Répartition des patients selon le pronostic.

V. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE

A. LA CHIRURGIE

1. Néphrectomie

La néphrectomie totale élargie a été réalisée chez 12 patients (48%) :

§ 7 patients (28%) avaient une maladie localisée initialement.

§ 5 patients (20%) étaient d'emblée métastatiques (néphrectomie de cytoréduction).

2. Le curage ganglionnaire

5 patients (20%) ont bénéficié d'un curage ganglionnaire emportant les ganglions macroscopiques ainsi que l'atmosphère graisseuse péri vasculaire.

3. La métastasectomie

Aucun de nos patients n'a bénéficié d'une métastasectomie vu que les métastases étaient diffuses.

B. Le traitement médical : Thérapie ciblée

24 patients (96%) ont bénéficié d'un traitement médical spécifique à base des thérapies ciblées. Un seul patient (4%) a bénéficié uniquement de soins palliatifs exclusifs.

1. Le traitement de première ligne

24 patients (96%) ont été mis sous une thérapie ciblée en 1^{ère} ligne qui est répartie comme suit :

§ 18 patients (72%) ont reçu le sunitinib.

§ 4 patients (16%) ont reçu le sorafénib.

§ 2 patients (8%) ont reçu le pazopanib.

Tableau 10: Répartition des patients en fonction du type de la thérapie ciblée reçue en 1^{ère} ligne.

Molécule de 1 ^{ère} ligne	Nombre de cas	Pourcentage
Sunitinib	18	72%
Sorafénib	4	16%
Pazopanib	2	8%

2. Le traitement de deuxième ligne

Le traitement de 2^{ème} ligne était préconisé chez 16 patients (64%), comme suit :

- § 9 patients (36%) ont reçu le sorafénib.
- § 5 patients (20%) ont reçu l'évérolimus.
- § 2 patients (8%) ont reçu le sunitinib.

Tableau 11: Répartition des patients en fonction du type de la thérapie ciblée reçue en 2^{ème} ligne.

Molécule de 2 ^{ème} ligne	Nombre de cas	Pourcentage
Sorafénib	9	36%
Evérolimus	5	20%
Sunitinib	2	2%

3. Le traitement de troisième ligne

6 patients seulement (24%) ont été mis sous une thérapie ciblée en 3^{ème} ligne, dont :

- § 4 patients (16%) ont reçu le sorafénib.
- § 2 patients (8%) ont reçu l'évérolimus.

Tableau 12: Répartition des patients en fonction du type de la thérapie ciblée reçue en 3^{ème} ligne.

Molécule de 3 ^{ème} ligne	Nombre de cas	Pourcentage
Sunitinib	18	72%
Sorafénib	4	16%
Pazopanib	2	8%

4. Le traitement de quatrième ligne

Un seul patient (4%) a reçu le pazopanib en 4^{ème} ligne de traitement.

5. la toxicité des thérapies ciblées

Le tableau 13 résume les principales toxicités des thérapies ciblées administrées chez nos patients.

Tableau 13 : Principaux effets indésirables des thérapies ciblées dans la population d'étude

Toxicité	Sunitinib	Pazopanib	Sorafénib	Évérolimus
Asthénie	5 cas (20%)	2 cas (8%)	-	-
Hypertension artérielle	1 cas (4%)	-	-	-
Anémie	2 cas (8%)	-	-	-
Neutropénie	-	-	1 cas (4%)	-
Complications hémorragiques	13 cas (52%)	-	5 cas (20%)	-
Diarrhée	1 cas (4%)	-	4 cas (16%)	-
Hypothyroïdie	4 cas (16%)	-	-	-
Syndrome main-pied	-	-	8 cas (32%)	-
Mucite	-	-	-	6 cas (24%)
Alopécie	-	-	1 cas (4%)	-
Dépigmentation	-	1 cas (4%)	-	-

VI. La survie

Dans notre étude, le taux de survie à un an était de 70% et à 2 ans de 43%.

La moyenne de la survie globale selon le pronostic était dans :

- Le groupe de bon pronostic : 40.81 mois
- Le groupe de pronostic intermédiaire : 17.85 mois
- Le groupe de mauvais pronostic : 4.14 mois

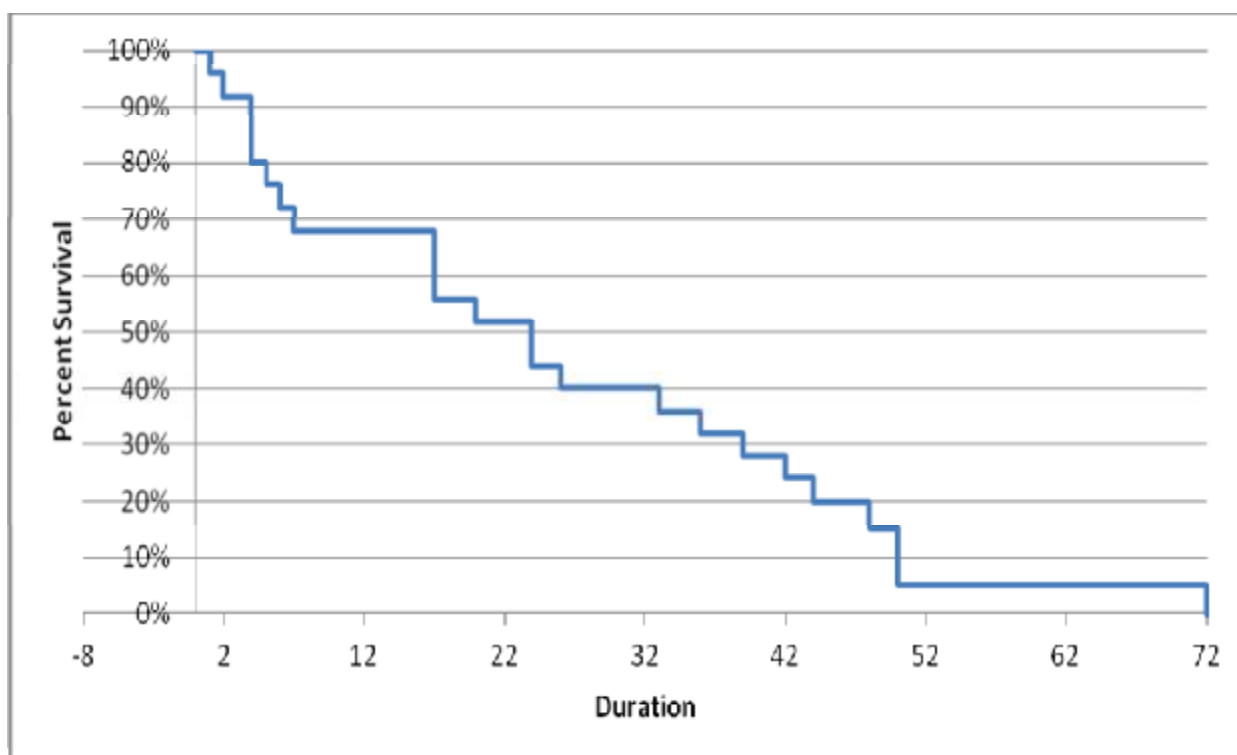


Figure 21 : Courbe de survie globale.



DISCUSSION

I. LES CARACTERISTIQUES EPIDEMIOLOGIQUES :

A. L'AGE

L'âge moyen du diagnostic du cancer du rein est de 65 ans. Il est de 67 ans chez les hommes et de 70 ans chez les femmes. Le taux d'incidence s'élève à partir de 35 ans pour atteindre son maximum à 70 ans. Après 75 ans, cette incidence décroît [118].

Dans notre série, l'âge médian était de 63 ans avec des extrêmes allant de 42 ans à 87 ans. La tranche d'âge comprise entre 50 et 60 ans totalisait 28 % des cas. Cet âge est très proche de celui décrit dans la littérature [119-124].

Tableau 14 : L'âge moyen de survenue du cancer du rein dans différentes séries.

Série	La médiane d'âge
Bensaleh [119]	64,4
Hetet [120]	61,8
Poisson [121]	59,6
Arnoux [122]	60
Thorstenson [123]	66
Benjelloun [124]	60
Notre série	63

B. LE SEXE

Le sexe ratio est d'environ deux hommes pour une femme. L'incidence est de 12,2 pour 100 000 habitants chez l'homme et de 5,7 pour 100 000 chez la femme dans les pays industrialisés [125].

Notre série rejoint les données de la littérature avec une prédominance masculine assez nette.

Tableau 14 : Répartition des patients atteints du cancer rénal en fonction du sexe de dans différentes séries.

Série	Le sexe ratio
Bensaleh [119]	1,8
Hetet [120]	3
Poisson [121]	2,1
Arnoux [122]	2,5
Benjelloun [124]	2,1
Notre série	5,2

C. Les facteurs de risque

Plusieurs facteurs de risque ont été identifiés associés à cette pathologie, notamment le tabagisme, l'obésité et hypertension [126]. Dans notre étude nous retrouvons de la même manière comme principaux antécédents les facteurs de risque dont l'hypertension artérielle, le diabète et le tabac, respectivement chez 53,04%, et 38,26% des cas. L'étude de Harir et al a retrouvé aussi que le facteur de risque le plus fréquemment observé était l'hypertension artérielle (53%) suivi par le tabagisme avec 38,2% [127].

Tableau 15 : Répartition des patients atteints du cancer rénal en fonction du sexe de dans différentes séries.

Facteur de risque	Série de Harir [127]	Notre série
Hypertension artérielle	53%	40%
Tabagisme	38,2%	56%
Obésité	11,3%	24%

II. DONNEES CLINIQUES :

A. LES CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE

L'utilisation de plus en plus répandue de l'échographie, de la TDM abdominale et plus récemment de l'IRM a permis d'augmenter à près de 70 % le diagnostic des cancers du rein à un stade présymptomatique. L'étude du registre américain du cancer montre une augmentation du nombre de tumeurs de moins de 3 cm diagnostiquées, passant de 32,5 % en 1993 à 43,4 % en 2004 [128].

Dans notre série 20% des CRM ont été découverts de manière fortuite alors que d'autres séries ont rapporté des pourcentages différents. Cette différence est probablement liée à l'hétérogénéité de la population étudiée.

Tableau 16 : Pourcentage des patients atteints de cancer rénal découvert fortuitement selon différentes séries.

Série	Le pourcentage de découverte fortuite (%)
Peyromaure [129]	75,2
Agouzal [130]	3,5
Poisson [121]	51,2
Arnoux [122]	60,7
Fall [131]	2,7
Notre série	20

B. LA SYMPTOMATOLOGIE

La triade classique (hématurie, douleur et masse lombaire) est rarement présente, elle est souvent associée à un stade avancé [132]. Le plus souvent, un ou deux de ces symptômes sont présents, dont les plus fréquents sont l'hématurie et la douleur. La présence d'un de ces symptômes est un facteur pronostique péjoratif [133].

*L'hématurie : Elle est révélatrice du cancer du rein dans 40% des cas. Elle est classiquement macroscopique, totale, spontanée et capricieuse, peut être isolée dans 20 % des cas. Dans la série de Fall [131], l'hématurie a présenté 50% des modes de révélation des cancers du rein. Dans la série de Benlemlih [135], elle était révélatrice dans 26,6% des cas et 45,2% des cas dans la série de Benjelloun [124]. Dans notre étude, elle était la manifestation clinique la plus fréquente, retrouvée associée chez 13 malades (52%), ce qui rejoint les données de la littérature.

*Les lombalgies : Dans notre étude, 48% des patients ont présenté des lombalgies. Dans la série de Fall [131], la douleur lombaire a représenté 87,8% des motifs de consultation, alors que dans les séries de Poisson [121] et d'Arnoux [122], elle a représenté 29,1% et 9,7% respectivement.

*La Masse du flanc : Elle est de plus en plus rarement un mode de découverte, retrouvée dans seulement 2 à 5% des cas, témoignant d'une tumeur déjà évoluée. Dans la série de Fall [131], la masse lombaire a été retrouvée dans 77% des cas, alors que dans la série d'Arnoux [122], elle a été retrouvée dans 9,7% des cas. Dans notre série la masse lombaire en rapport avec un gros rein a été trouvée chez 11 patients (44%).

Tableau 17 : Symptomatologie du cancer rénal dans différentes séries.

Série	Hématurie (%)	Lombalgies (%)	Masse du flanc (%)
Benlemlih [135]	26,6	66,6	55,3
Benjelloun [124]	45,2	32,3	41,9
Agouzal [130]	53	68	35
Poisson [121]	22,8	29,1	4,3
Arnoux [122]	9,7	9,7	5
Fall [131]	50	87,8	77
Notre série	52	48	44

III. DONNEES PARACLINIQUES

A. LA RADIOLOGIE

*L'échographie est souvent à l'origine du diagnostic précoce de petites lésions, elle est très performante pour l'étude des tumeurs du rein. C'est avec la tomodensitométrie, l'examen de référence. Elle est cependant opérateur-dépendante. Sa sensibilité est de 85% en cas de tumeur de plus de 3cm. Sur l'échographie, le cancer du rein est une masse tissulaire iso- ou hyperéchogène sans renforcement postérieur. Des zones de nécrose hypoéchogènes sont visibles en cas de tumeurs volumineuses. Elle participe au bilan d'extension [136]. Dans notre série, l'échographie a été pratiquée chez 20 patients (80%), et avait mis en évidence une masse d'échostructure tissulaire.

*La TDM a été réalisé chez tous nos patients et a permis de confirmer le diagnostic dans tous les cas, Il s'agit d'une masse de densité tissulaire souvent hétérogène, se rehaussant après injection de produits de contraste. La taille moyenne au moment du diagnostic dans notre série était de 4,2 cm, contre 6,1cm pour la série de Poisson, 6,7cm pour la série de Peyromaure, 10 cm dans la série de Janane, 10.6 cm dans la série de Bensaleh et 12 cm pour la série de Fall.

Tableau 18 : Taille tumorale moyenne du cancer rénal dans différentes séries.

Série	Taille moyenne (cm)
Peyromaure [129]	6,7
Janane [135]	10
Poisson [121]	6,1
Bensaleh [119]	10,6
Fall [131]	12
Notre série	4,2

La voie hématogène est de loin la plus importante, conduisant jusqu'au poumon par l'intermédiaire de la veine rénale, de la veine cave et de l'oreillette droite. La voie lymphatique concerne les ganglions locaux et régionaux, rarement les ganglions à distance [9]. Le site métastatique le plus touché dans notre série étant pulmonaire et osseux (62,5% chacun), ce qui rejoint les données de la littérature [9].

*L'UIV et l'IRM n'ont pas été réalisées chez aucun de nos patients.

B. L'ANATOMOPATHOLOGIE

Dans notre série, l'étude anatomo-pathologique a confirmé la prédominance du carcinome à cellules claires du rein dans 76% des cas ce qui rejoint les données de la littérature. Le carcinome papillaire a été observé chez 12% des patients et le carcinome à cellules chromophobes a été noté dans 8% des cas, résultat similaire aux chiffres de la littérature (5%) [9].

Tableau 19 : Types histologiques du cancer rénal dans différentes séries.

Série	Carcinome à cellules claires (%)	Carcinome à cellules tubulo-papillaires (%)	Carcinome à cellules chromophobes (%)
Peyromaure [129]	75	10,9	12,2
Hetet [120]	52	19	0
Poisson [121]	73,1	11,4	2,6
Bensaleh [119]	66	-	-
Agouzal [130]	83	11	1,4
Notre série			4,2

IV. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE ET SURVIE

A. LA CHIRURGIE

La néphrectomie élargie est le traitement de référence du cancer du rein. Elle est indiquée dans le cadre d'une réduction du volume tumoral dans les stades métastatiques. En effet plusieurs études ont confirmé l'intérêt de cette néphrectomie cytoréductrice chez les patients présentant un cancer du rein métastatique traités par immunothérapie [138,139]. Elle peut induire une régression spontanée des métastases chez un petit nombre de patients [140].

Parmi les cancers métastatiques, les meilleurs candidats à cette néphrectomie cytoréductrice sont :

- § Ceux ayant une bonne performance status ;
- § Une tumeur primitive extirpable ;
- § Un carcinome à cellules rénales ;
- § Une absence de métastases hépatiques et une absence de métastases osseuses étendues ou au niveau du système nerveux central.

La réalisation préalable d'une néphrectomie a été identifiée comme faisant partie des facteurs pronostiques des carcinomes à cellules rénales métastatiques. Chez nos patients, la néphrectomie cytoréductrice a été réalisée chez 5 patients soit 20% des cas.

Avec l'avènement des thérapies ciblées, le concept de la néphrectomie cytoréductrice a été remis en question. L'étude CARMENA, un essai prospectif multicentrique de phase III randomisé, a comparé la chirurgie puis sunitinib au sunitinib seul. La courbe de survie globale montre que sur un suivi médian de 50,9 mois, la survie médiane n'est pas inférieure dans le bras sunitinib seul, comparé à l'autre bras : 18,4 mois versus 13,9 mois dans le bras standard (Hazard ratio de 0,89). Autrement dit cette étude a pu démontrer que le sunitinib seul n'est pas inférieur au traitement chirurgical associé au sunitinib [84].

B. TRAITEMENT MEDICAL : THERAPIE CIBLEE

Il est estimé que 30 % des patients atteints des cancers du rein auront des métastases au diagnostic et/ou après chirurgie curative. Si le pronostic des formes localisées, opérables, découvertes souvent fortuitement, est bon avec une survie à 5 ans supérieure à 90 %, celui des formes métastatiques reste sombre du fait d'une chimiorésistance prouvée avec des survies à 5 ans inférieures à 5 %. Le mauvais pronostic des cancers du rein métastatiques s'est relativement amélioré ces dernières années grâce aux thérapies moléculaires ciblées, principalement les inhibiteurs du VEGF, de la voie mTOR et récemment des points de contrôle immunitaire. Leur efficacité est prouvée dans les cancers du rein, réputés chimiorésistants, par l'obtention de réponses objectives, rarement complètes (< 3 %), et une amélioration des survies médiane sans progression et globale et de la qualité de vie dans les formes métastatiques, dans les grands essais randomisés [141].

Avant l'utilisation des thérapies ciblées dans le CRM, la médiane de survie globale était de dix mois [142,143]. Les survies en fonction des groupes de bon pronostic, pronostic intermédiaire et mauvais pronostic étaient respectivement de 42 mois, 15 mois et six mois pour la classification du groupe français d'immunothérapie et de 30 mois, 14 mois et de cinq mois pour la classification de Motzer 2002 [144,145]. Depuis, il existe une augmentation de la survie avec l'utilisation des thérapies ciblées. La survie globale (SG) est estimée à 40 mois et la survie sans progression SSP à 27 mois [145]. Les résultats de notre étude vont dans ce sens avec une survie moyenne estimée pour les groupes de bon pronostic, pronostic intermédiaire et mauvais pronostic respectivement à 40,81 mois, 17,85 mois et 4,14 mois.

Dans la série de Latteux [141], la survie globale était légèrement inférieure avec une médiane de 36 mois, pouvant être expliquée par un nombre important de patients initialement traités par Interféron alors que dans notre étude, aucun patient n'a reçu l'interféron en raison de sa toxicité exagérée et la disponibilité des antiangiogéniques notamment le sunitinib.

24 patients (96%) ont été mis sous une thérapie ciblée en 1^{ère} ligne qui est répartie comme suit : 18 patients (72%) ont reçu le sunitinib, 4 patients (16%) du sorafénib et 2 patients (8%) du pazopanib. Le traitement de 2^{ème} ligne était préconisé chez 16 patients (64%), comme suit : 9 patients (36%) ont reçu le sorafénib, 5 patients (20%) de l'évérolimus et 2 patients (8%) du sunitinib. 6 patients seulement (24%) ont été mis sous une thérapie ciblée en 3^{ème} ligne, dont 4 patients (16%) ont reçu le sorafénib et 2 patients (8%) de l'évérolimus. Enfin, un seul patient (4%) a reçu le pazopanib en 4^{ème} ligne de traitement. Ces séquences thérapeutiques respectent globalement les algorithmes proposées par les recommandations internationales (NCCN et ESMO) [11,117].

Les thérapies ciblées sont mieux tolérées que les cytokines à fortes doses, mais ils ne sont pas dénués de toxicité. Dans cette étude, nous avons observé des effets indésirables qui sont représentés majoritairement par l'asthénie, les complications hémorragiques (épistaxis surtout), les troubles cutanés (comprenant essentiellement le syndrome mains-pieds et des toxidermies), une hypertension artérielle, des mucites et des diarrhées. Méjean et al. ont rapporté un taux de diminution de dose de 32 % et un arrêt dans 38 % des cas avec le sunitinib [147]. Pour le sorafénib, le bilan semble le même qu'avec le sunitinib. Une toxicité grade III ou IV est rapportée dans 34 % des cas avec le sorafénib [148].

V. LIMITES ET DIFFICULTES DE L'ETUDE

Les limites de cette étude sont inhérentes à son caractère rétrospectif. Les difficultés majeures que nous avons rencontrées étaient liées à l'exploitation des dossiers, tout particulièrement le manque de certaines données telles que les détails sur les facteurs de risque et les taux de la réponse objective aux thérapies ciblées.

CONCLUSION

Le cancer du rein est le troisième cancer urologique avec un sexe ratio de deux hommes pour une femme. Parmi les cancers urologiques, il est le plus défavorable en termes de mortalité spécifique, avec une survie à cinq ans de 60 % tous stades confondus et de seulement 10 % au stade métastatique. La plupart des diagnostics de cancers rénaux sont fortuits, avec 30 % de formes d'emblée métastatiques. Environ 30 à 40 % des patients développent des métastases après néphrectomie pour un stade localisé, avec un délai médian d'apparition des métastases de 15 mois.

Le traitement systémique du cancer du rein métastatique était jusqu'en 2006 l'immunothérapie, pourvue d'une efficacité modeste (10 à 15 % de réponses objectives) et d'une tolérance très médiocre. Depuis 2006, les molécules anti-angiogéniques ont complété le panel thérapeutique, ouvrant l'ère de la thérapie ciblée dans le cancer du rein métastatique. Ces thérapies ciblées, inhibant la néoangiogenèse selon la théorie de Folkman, ont permis un gain significatif en termes de survie.

Ces nouvelles molécules peuvent agir sur l'une des trois voies de l'angiogenèse : inhibition directe par l'action du Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) sur son récepteur, inhibition de la voie Raf/MEK/ERK au sein de la cellule endothéliale ou inhibition de la voie PI3 K/AKT/mTOR dans la cellule tumorale. Plus récemment, les inhibiteurs des points de contrôle immunitaire font partie de l'arsenal thérapeutique. Plusieurs molécules sont disponibles dans le cancer du rein métastatique (le sunitinib, le bévacizumab associé à l'interféron, le sorafénib, le pazopanib, le temsirolimus, l'évérolimus, l'axitinib, le nivolumab...).

Enfin, Les derniers résultats de l'essai CARMENA, de phase 3, multicentrique et randomisé, qui a comparé chirurgie puis sunitinib versus sunitinib seul, vont se traduire en pratique par moins de chirurgie chez ces patients porteurs de tumeurs

métastasées à qui il sera possible de proposer uniquement et plus vite un traitement médical, vu que la survie globale observée était supérieure (de plus de 6 mois) dans le groupe médicament seul que dans le groupe chirurgie.



ANNEXES

ANNEXE 1

Classification de l'Organisation mondiale de la santé 2004 des tumeurs du rein	
Tumeurs à cellules Rénales	<p>Carcinome à cellules rénales claires (ou conventionnelles) Carcinome kystique multiloculaire à cellules claires Carcinome à cellules rénales papillaires Carcinome à cellules rénales chromophobe Carcinome des tubes collecteurs de bellini Carcinome rénal médullaire Carcinome avec translocation X p11,2 avec expression TFE3 Carcinome associé au neuroblastome Carcinome fusiforme et tubuleux à stroma mucineux Carcinome à cellules rénales non classé Adénome papillaire cortical Oncocytome rénal</p>
Tumeurs Métanéphriques	<p>Adénome et adénofibrome métanéphrique Tumeurs stromale métanéphrique</p>
Tumeurs néphroblastiques	<p>Néphroblastome Néphroblastome kystique partiellement différencié</p>
Tumeurs neuroendocrines	<p>Carcinoïde Carcinome endocrine Tumeur neuroectodermique primitive Neuroblastome Pheochromocytome</p>
Tumeurs Germinales	<p>Tératome Choriocarcinome</p>
Tumeurs mésenchymateuses	<p>survenant principalement chez les enfants : Sarcome à cellules claires, Tumeurs Rhabdoïdes, Nephrome mésoblastique congénital, Tumeur rénale ossifiante des enfants Survenant principalement chez les adultes : Léiomyosarcome, Angiosarcome, Rhabdomyosarcome, Histiocytome fibreux, Ostéosarcome, Angiomyolipome dont la variété épithéloïde, Léimyome, Hémangiome, Lymphangiome, Tumeur à cellules</p>

ANNEXE 2

Classification OMS 2016.(nouvelle)	
<p>Tumeurs malignes à cellules rénales Carcinome à cellules claires du rein Néoplasie kystique multiloculaire rénale de faible potentiel de malignité Carcinome rénal papillaire Carcinome rénal associé à la HLRCC Carcinome à cellules chromophores Carcinome des tubes collecteurs Carcinome du rein médullaire Carcinome associé aux translocations MITF Carcinome lié un déficit en succinate déshydrogénase (SDHB) Carcinome tubuleux et mucineux à cellules fusiformes Carcinome tubulo-kystique Carcinome associé à la maladie kystique acquise Carcinome rénal papillaire à cellules claires Carcinome inclassé</p> <p>Tumeurs métanéphriques Adénome métanéphrique Adénofibrome métanéphrique Tumeur stromale métanéphrique</p> <p>Tumeurs néphroblastiques Restes néphrogéniques Néphroblastome</p> <p>Tumeurs mésenchymateuses de l'enfant Sarcome à cellules claires Tumeur rhabdoïde Néphrome mésoblastique congénital Tumeur rénale ossifiante de l'enfant</p>	<p>Tumeurs mésenchymateuses de l'adulte Léiomyosarcome (incluant ceux de la veine rénale) Angiosarcome Rhabdomyosarcome Histiocytofibrome malin Hémangiopéricytome Ostéosarcome Angiomyolipome Angiomyolipome épithélioïde Léiomyome Hémangiome Lymphangiome Tumeur à cellules juxtaglomérulaires Tumeur interstitielle rénale médullaire Schwannome Tumeur fibreuse solitaire</p> <p>Tumeurs mixtes épithéliales et mésenchymateuses Néphrome kystique Tumeur mixte épithéliale et stromale Synoviosarcome</p> <p>Tumeurs neuroendocrines Tumeur cardinoïde Carcinome neuroendocrine Tumeur primitive de neuroectodermiques Neuroblastome Phéochromocytome</p> <p>Tumeurs lymphoïdes et hématopoïétiques Lymphome Leucémie Plasmocytome</p> <p>Tumeurs germinales Tératome Choriocarcinome</p> <p>Tumeurs métastatiques</p>

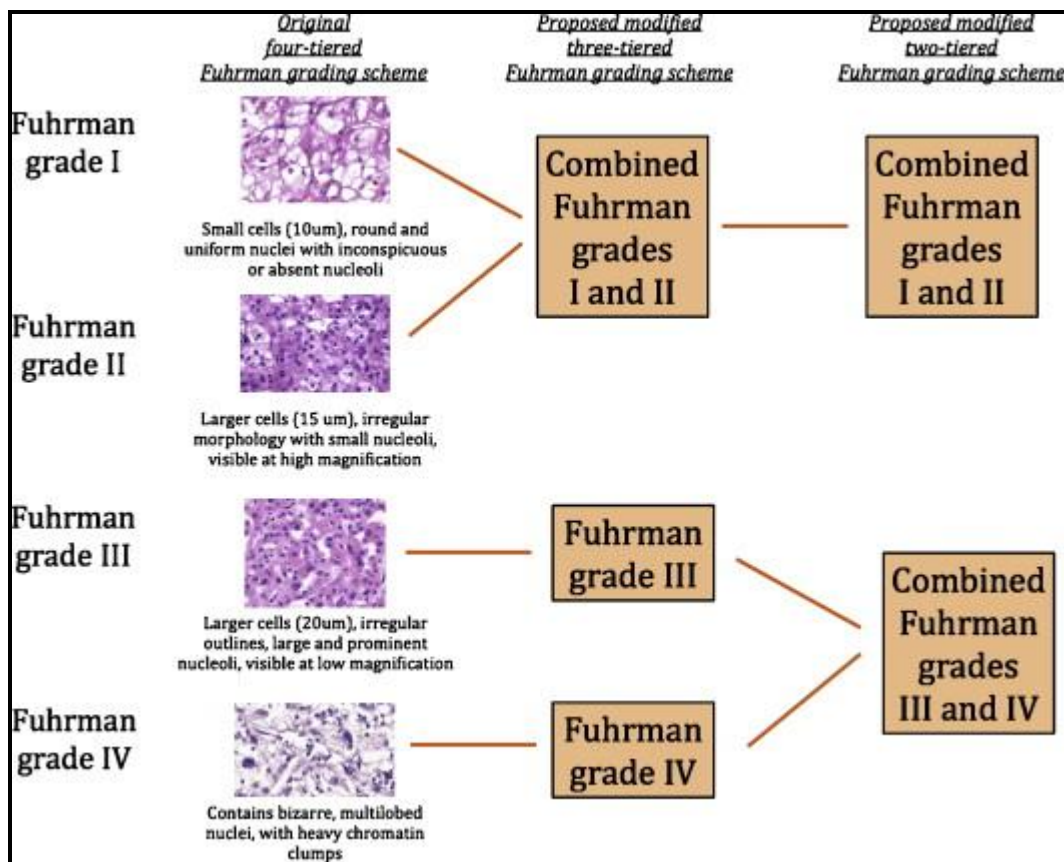
ANNEXE 3 : Échelle ECOG/OMS

indice	description
0	Asymptomatique (activité normale : aucune restriction à poursuivre les activités précédentes (l'activité))
1	Symptomatique (gêne pour les activités physiques soutenues mais capable de se déplacer seul et d'assurer un travail léger ou sédentaire, par exemple un travail de bureau ou le ménage)
2	Symptomatique, able moins de 50 % de la journée (capable de se déplacer seul et de s'occuper de soi-même mais incapable de produire un travail léger)
3	Symptomatique, able plus de 50 % de la journée, sans être confiné (capable de prendre soin de soi-même de manière limitée, able au confiné au fauteuil plus de 50 % de la journée).
4	Confiné au lit (localement dépendant, incapable de prendre soin de soi-même, confiné au lit ou au fauteuil).
5	Mort.

ANNEXE 4 : Indice de Karnofsky.

Définition	%	Critères
Capable de mener une activité normale et de travailler ; pas besoin de soins particuliers	100	Normal ; pas de plaintes ; pas d'évidence de maladie
	90	Capable d'une activité normale ; signes ou symptômes mineurs en relation avec la maladie
	80	Activité normale avec effort ; signes ou symptômes de la maladie
Incapable de travailler ; capable de vivre à domicile et de subvenir à la plupart de ses besoins	70	Capacité de subvenir à ses besoins ; incapable d'avoir une activité normale et professionnelle active
	60	Requiert une assistance occasionnelle mais est capable de subvenir à la plupart de ses besoins
	50	Requiert une assistance et des soins médicaux fréquents
Incapable de subvenir à ses besoins ; requiert un équivalent de soins institutionnels ou hospitaliers	40	Invalide ; requiert des soins et une assistance importante
	30	Sévèrement invalide ; hospitalisation indiquée bien que le décès ne soit pas imminent
	20	Extrêmement malade ; hospitalisation nécessaire ; traitement actif de soutien nécessaire
	10	Mourant ; mort imminente
	0	Décédé

ANNEXE 5 : Grade de Fuhrman.





RESUMES

RESUME

Introduction

Le cancer du rein métastatique a longtemps été synonyme de pronostic sombre. Les récents progrès réalisés en biologie moléculaire ont permis de développer de nouvelles thérapies ciblant précisément un élément ou une étape des mécanismes de l'oncogenèse rénale, révolutionnant ainsi la prise en charge du cancer du rein métastatique. C'est ce que l'on appelle les thérapies ciblées.

Objectif

Le but de notre étude est d'évaluer la place des thérapies ciblées chez nos patients présentant un cancer du rein métastatique.

Matériel et méthodes

C'est une étude épidémiologique observationnelle rétrospective, étalée sur une période de 7 ans entre janvier 2011 et décembre 2017, par revue documentaire des dossiers cliniques de tous les patients diagnostiqués d'un cancer du rein métastatique.

Résultats

Il s'agissait de 25 patients, 21 hommes et 4 femmes. L'âge médian était de 63 ans, avec des extrêmes allant de 50 à 60 ans. Le tabagisme et l'hypertension artérielle étaient les facteurs de risque les plus dominants, représentant respectivement 56 % et 40% des cas. La plupart de nos patients avaient présenté des signes urologiques au moment du diagnostic, ils étaient dominés par l'hématurie (52%) et les lombalgies (48%). Le processus tumoral était du côté gauche chez 12 patients (48%), et du côté droit chez 13 patients (52%). La taille moyenne de la tumeur rénale retrouvée chez nos patients, était de 4,28 cm avec des extrêmes allant de 3cm à 10cm. Les sites métastatiques les plus fréquents étaient : l'os et les

poumons (62.5% chacun). Le type histologique le plus retrouvé était le carcinome rénal à cellule clair (76%). La majorité de nos patients avaient bon pronostic (44%). La néphrectomie de cytoréduction a été réalisée chez 20% des nos patients. Le traitement médical à base des thérapies ciblées a été préconisé chez tous nos patients sauf un seul patient qui a été mis sous soins palliatifs exclusifs. Le taux de survie à un an était de 70 % et à 2 ans de 43%. Les groupes de bon pronostic, pronostic intermédiaire et mauvais pronostic avaient une survie globale moyenne de 40,81 mois, 17,85 mois et 4,14 mois respectivement. Les principaux effets indésirables étaient l'asthénie, les complications hémorragiques (épistaxis surtout), les troubles cutanés, une hypertension artérielle, des mucites et des diarrhées.

Conclusion

Nos résultats en matière de la prise en charge thérapeutique et de la survie du cancer rénal métastatique à l'ère des thérapies ciblées sont concordants avec les données de la littérature. L'accès aux nouvelles immunothérapies et notamment les inhibiteurs des points de contrôle immunitaire améliorerait encore ces résultats.

ABSTRACT

Introduction

Metastatic kidney cancer has long been synonymous with a poor prognosis. Recent advances in molecular biology have led to the development of new therapies that specifically target an element or step in the mechanisms of renal oncogenesis, thus revolutionizing the management of metastatic kidney cancer. This is called targeted therapies.

Objective

The purpose of our study is to evaluate the place of targeted therapies in our patients with metastatic kidney cancer.

Material and methods

This is a retrospective observational epidemiological study, spread over a 7-year period between January 2011 and December 2017, by documentary review of the clinical records of all patients diagnosed with metastatic renal cancer.

Results

There were 25 patients, 21 men and 4 women. The median age was 63, with extremes ranging from 50 to 60 years old. Smoking and high blood pressure were the most dominant risk factors, accounting for 56% and 40% of cases, respectively. Most of our patients had urologic signs at the time of diagnosis; they were predominantly hematuria (52%) and low back pain (48%). The tumoral process was on the left side in 12 patients (48%), and on the right side in 13 patients (52%). The average size of the renal tumor found in our patients was 4.28 cm with extremes ranging from 3 cm to 10 cm. The most common metastatic sites were: bone and lungs (62.5% each). The most common histological type was renal cell carcinoma (76%). The majority of our patients had good prognosis (44%). Cytoreduction

nephrectomy was performed in 20% of our patients. Medical treatment based on targeted therapies has been recommended in all our patients except one patient who has been placed in exclusive palliative care. The one-year survival rate was 70% and at 2 years 43%. Groups with good prognosis, intermediate prognosis and poor prognosis had an overall mean survival of 40.81 months, 17.85 months and 4.14 months respectively. The main adverse effects were asthenia, haemorrhagic complications (especially epistaxis), skin disorders, arterial hypertension, mucositis and diarrhea.

Conclusion

Our results in the therapeutic management and survival of metastatic renal cancer in the era of targeted therapies are consistent with data from the literature. Access to new immunotherapies, including immune checkpoint inhibitors, would further improve these results.

BIBLIOGRAPHIE

1. Patard, J. J., Baumert, H., Bensalah, K., Bernhard, J. C., Bigot, P., Escudier, B., ... & Paparel, P. (2013). Recommandations en onco-urologie 2013 du CCAFU: Cancer du rein. *Progrès en Urologie*, 23, S177-S204.
2. Vallone A. Les thérapies ciblées dans la prise en charge du cancer rénal métastatique. Thèse en médecine. Faculté de pharmacie ; Université de Lorraine.
3. Moinuddin Z, Dhanda R. Anatomy of the kidney and ureter. *Anaesthesia and intensive care medicine*.
4. Boukabache L. Les reins. Laboratoire d'Anatomie. Faculté de médecine CHU de Constantine.
5. Benlemlih A. Adénocarcinome rénal à propos de 15 cas. Thèse N°005/07. Fès, 2007.
6. <http://www.corpshumain.ca/Rein.php>. [En ligne]
7. Touchard G. Histologie fonctionnelle du rein. Encyclopédie médicochirurgicale 1996.
8. [http://www.recap-ide.blogspot.com/Anatomie urinaire](http://www.recap-ide.blogspot.com/Anatomie%20urinaire). [En ligne]
9. Ait Driss W. Place de la chirurgie dans le cancer du rein métastatique. Faculté de médecine et de pharmacie; Université de Marrakech.
10. Mejean A, Le Bret T. Angiogenèse : l'exemple du cancer rénal. *Prog Urol* 2008;7:S309-S314.
11. Cherrabi I. Place de la chirurgie dans la prise en charge des tumeurs rénales métastatiques (à propos de 08 cas). Faculté de médecine et de pharmacie; Université de Fès.
12. Siegel Rebecca. MPH; Jiemin Ma, PhD; Zhaohui Zou, MS; Ahmedin Jemal, DVM, PhD *Cancer Statistics, 2014 CA Cancer J Clin* 2014.

13. Charles T. Lindner V. Matau A. Roy C. Lang H. Cancer du rein EMC (Elsevier Masson, SAS, Paris) Urologie, 18-096-A-10, 2010.
14. Ferlay J et al. International Agency for Research on Cancer (IARC). GLOBOCAN 2002: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide. Lyon, France: IARCPress; 2004.
15. Cooperberg MR. Mallin K, Ritchey j, Villatla JD , Carroll PR, Kane CJ. Decreasing size at diagnosis of stage 1 renal cell carcinoma: analysis from the national cancer data base, 1993 to 2004. J Urol 2008.
16. Registre des cancers. CHU Hassan II de Fès, (2004-2007)
17. Registre des cancers. Centre hospitalier d'oncologie de Marrakech, 2007.
18. Belot A, Grosclaude P, Bossard N, Jouglu E, Benhamou E, Delafosse P, et al Cancer incidence and mortality in France over the period 1980-2005. Rev Epidemiol sante Publique 2008.
19. Lam J.S., Belldegrun A.S., Pantuck A.J.: Long-term outcomes of the surgical management of renal cell carcinoma. World J. Urol, 2006.
20. Tsui K.H., Shvarts O., Barbaric Z., Figlin R., De Kernion J.B., Belldegrun A. : Is adrenalectomy a necessary component of radical nephrectomy? UCLA experience with 511 radical nephrectomies. J. Urol., 2000.
21. Canfield S.E., Kamat A.M., Sanchez-Ortiz R.F., Detry M., Swanson D.A., Wood C.G.: Renal cell carcinoma with nodal metastases in the absence of distant metastatic disease (clinical TxN1-2M0): the impact of aggressive surgical resection on patient outcome. J. Urol., 2006.
22. Pantuck A.J., Zisman A., Dorey F., Chao D.H., Han K.R., Said J., Gitlitz B.J., Figlin R.A., Belldegrun A.S.: Renal cell carcinoma with retroperitoneal lymph nodes: role of lymph node dissection. J. Urol., 2003.

23. Ciancio G., Livingstone A.S., Soloway M.: Surgical management of renal cell carcinoma with tumor thrombus in the renal and inferior vena cava: the University of Miami experience in using liver transplantation techniques. *Eur. Urol.*, 2007.
24. Dimarco Ds, Lohse Cm, Zincke H, Cheville Jc, Blute MI. Long-term survival of patients with unilateral sporadic multifocal renal cell carcinoma 44/46 according to histologic subtype compared with patients with solitary tumors after radical nephrectomy. *Urology*. 2004.
25. Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2007CA Cancer J Clin. 2007.
26. Kallman D, King B, Hattery R et Al. Renal vein and inferior vena cava tumor thrombus in renal cell carcinoma : CT, US, MRI and venacavography. *J Comput Assist Tomogr* 1992.
27. Motzer R, Michaelson M, Redman B, et al. Activity of SU11248, a multitargeted inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor and platelet- derived growth factor receptor, in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2006; 24:16 24.
28. Atkins M, Hidalgo M, Stadler W et al. Randomized phase II study of multiple dose levels of CCI-779, a novel mammalian target of rapamycin kinase inhibitor, in patients with advanced refractory renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2004 Mar 1;22(5):909-18.
29. Hudes G, Carducci M, Tomczak P, et al. Temsirolimus, interferon alfa or both for advanced renal cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356 (22): 2271- 2281.
30. Egrier S, Escudier B, Gomez F et al. Prognostic factors of survival and rapid progression in 782 patients with metastatic renal carcinomas treated by cytokines: a report from the groupe français d'immunothérapie. *Ann Oncol* 2002, 13: 1460-1468.

31. Eble JN. Recommendations for examining and reporting tumor-bearing kidney specimens from adults. *Semin Diagn Pathol* 1998;15:77-82.
Eble JN, World Health O, International Agency for Research on C, International Academy of P. Pathology and genetics of tumours of the urinary system and male genital organs. Lyon; Oxford: IARC Press; Oxford University Press; 2004.
33. K. Bensalah, L. Albiges, J.-C. Bernhard, P. Bigot, T. Bodin, R. Boissier, J.-M. Corréas, P. Gimel, J.-A. Long, F.-X. Nouhaud, I. Ouzaïd, P. Paparel, N. Rioux-Leclercq, A. Méjean Recommendations en onco-urologie 2016-2018 du CCAFU : Cancer du rein Progrès en Urologie (2016) ;27,Suppl.1:S27-S52.
34. Pignot G, Elie C, Conquy S, Vieillefond A, Flam T, Zerbib M, et al. Survival analysis of 130 patients with papillary renal cell carcinoma : prognostic utility of type 1 and type 2 subclassification. *Urology* 2007; 69:230-5.
35. Klatte T, Han KR, Said JW, Bohm M, Allhoff EP, Kabbinavar FF, et al. Pathobiology and prognosis of chromophobe renal cell carcinoma. *UrolOncol* 2008;26:604.
36. Murphy WM, Grignon DJ, Perlman EJ. Tumors of the kidney, bladder, and related urinary structures. Washington, DC:Armed Forces Inst. Of Pathology; 2004)
37. Shen SS, RoJY, TamboliP, Truong LD, Zhai Q, Jung SJ, et al. Mucinous tubular and spindle cell carcinoma of kidney is probably a variant of papillary renal cell carcinoma with spindle cell features. *Ann DiagnPathol* 2007;11:13-21.
38. Karakiewicz PI, Hutterer GC, Trinh QD, Pantuck AJ, Klatte T, Lam JS, et al. Unclassified renal cell carcinoma: an analysis of 85 cases. *BJU Int*2007;100:802-8.
39. 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 et 173:33-7.

40. Ficrra 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 et 51:722-9.
41. Frank I., Blute M., Chevillat J.C., Lohse C.M., Weaver A.L., Zincke H. An outcome prediction model for patients with clear cell renal cell carcinoma treated with radical nephrectomy based on tumor stage, size, grade and necrosis: the SSIGN score.
42. Lee CT, Katz J, Fearn PA, Russo P. Mode of presentation of renal cell carcinoma provide prognostic information. *Urol Oncol* 2002;7:135-40.
43. Zhang JQ, Fielding JR, Zou KH. Etiology of spontaneous perirenal hemorrhage: a meta-analysis. *JUrol* 2002;167:1593-6.
44. Lee CT, Katz J, Fearn PA, Russo P. Mode of presentation of renal cell carcinoma provides prognostic information. *Urol* 2002;7:135-40.
45. Gold PJ, Fefer A, Thompson JA. Paraneoplastic manifestations of renal cell carcinoma. *Semin Urol Oncol* 1996 et 14:216-22.
46. Cordoliani Y.S., Pharabozc., Jeanbourquin D., Cosnard G. Tumeurs du rein.- Editions Techniques. *Encycl. Méd. chir. (Paris, France)*. : s.n., Radiodiagnostic v, 34117 A 10, 4-1990, 32 p.
47. Rodriguez R., Fishman E.K., Marshall F.F. Differential diagnosis and evaluation of the incidentally discovered renal mass. *Sem. Urol. Oncol.*, 1995, 13, 246-253.
48. Richard F., Bellin M.F., Radier C. Les échographies des tumeurs du rein. En pratique comment lire:. *Prog. Urol.*, 1991, 1, 36-43.
49. Amendola M.A., Bree R.L., Pollack H.M., et al. Small renal cell carcinoma: resolving a diagnostic dilemma. *Radiology*, 1988, 166, 637-641.

50. Porena M., Vespasiani G., Rosi P., Et Al. Incidentally detected renal cell carcinoma: role of ultrasonography. *J. Clin. Ultrasound*, 1992, 20, 395-400.
51. Bosniak M.A. Observation of small incidentally detected renal masses. *Semin. Urol. Oncol.*, 1995, 13, 267-272.
52. Challier E., Bellin M.-F. Fadel Y., Richard F., Ghebontini L., Grellet J. Imagerie des petites tumeurs rénales. *Prog. Urol.*, 1997, 7, 484-495.
53. Mukamel E., Konichezky M., Engelstein D., Servadio C. Incidental small renal tumors accompanying clinically overt renal cell carcinoma. *J. Urol.*, 1988, 140, 22-24.
54. Bilodeau L, Asadov R et al. Renal cell carcinoma. <https://radiopaedia.org/> [en ligne].
55. Sheth S, Scatarige JC, Horton KM, Corl FM, Fishman EK. Current concepts in the diagnosis and management of renal cell carcinoma: role of multidetector CT and three-dimensional CT. *Radiographics* 2001; 21(suppl):S237-S254
56. Israel GM, Bosniak MA. How I do it: evaluating renal masses. *Radiology* 2005;236:441-50.
57. Bosniak MA. The current radiological approach to renal cysts. *Radiology* 1986;158:1-10.
58. Curry NS, Cochran ST, Bissada NK. Cystic renal masses: accurate Bosniak classification requires adequate renal CT *Am J Roentgenol* 2000;175:339 -342
59. Jinzaki M, Tanimoto A, Narimatsu Y, Ohkuma K, Kurata T, Shinmoto H, Hiramatsu K, Mukai M, Murai M. Angiomyolipoma : imaging findings in lesions with minimal fat. *Radiology* 1997;205: 497-502.
60. Lemaitre L, Caudon M, Dubrulle F, Mazeman E. Imaging of angiomyolipomas. *Semin Ultrasound CT MR.* 1997;18:100-14.

61. Hubert J, Descotes J-L, Helenon O. Association Française d'Urologie. L'urologie par ses images : Partie C. Chapitre II. Cancer du rein, 2003, 885-894.
62. Herts B.B., Baker M.E. The current role of percutaneous biopsy in the evaluation of renal masses. *Sem. Urol. Oncol.*, 1995, 13, 254-261.
63. Cornud F., Bris C., Distefano D., et al. Imagerie par résonance magnétique et bilan pré-opératoire des cancers du rein: résultats à propos de 60 cas. *J. Urol. (Paris)*, 1991, 25, 11-17.
64. Rahmouni A., Mathieu D., Berger J.F., Montazel J.L., Chopin D. K., Vasile N. Fast magnetic resonance imaging in the evaluation of tumoral obstructions of the inferior vena cava. *J. Urol.*, 1992, 148, 14-17.
65. Schwartz L.H., Panicek D.M., Koutcher J.A., Brown K.T., Getrajdman G.I., Heelan R.T., Burt M. Adrenal masses in patients with malignancy: prospective comparison of echo-planar, fast spin-echo, and chemical shift MR imaging. *Radiology*, 1995, 197, 421-425.
66. Sheth S, Scatarige J, Horton K, et al. Current concepts in the diagnosis and management of renal cell carcinoma: role of multidetector CT and three-dimensional CT. *Radiographics* 2001 et No:S237-54., 21 Spec.
67. Heidenreich A, Ravery V. European Society of Oncological Urology. Preoperative imaging in renal cell cancer. *World J Urol* 2004 et 22(5):307-15.
68. Lim D, Carter M. Computerized tomography in the preoperative staging for pulmonary metastases in patients with renal cell carcinoma. *Journal of Urology* 1993 et 150(4):1112-4.
69. Sun M, Pedrosa I. Magnetic resonance imaging of renal masses. *Semin Ultrasound CT MR*. 2009 Aug et 30(4):326-51.

70. Ficarra V, Galfano A, Novara G, Iafrate M, Brunelli M, Secco S, et al. Risk stratification and prognostication of renal cell carcinoma. *World J Urol* 2008;26:115-25
71. Sobin L, Gospodarowicz M & Wittenkind C. TNM Classification of malignant tumors. UICC International Union Against Cancer. 7th edn. Wiley-Blackwell, 2009:255-7.
72. Moch H, Cubilla A L, Humphrey PA, Reuter VE & Ulbright TM. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs-Part A: Renal, Penile, and Testicular Tumours. *Eur. Urol* 2016;70:93-105
73. Gnarr JR, Tory K, Weng Y, Schmidt L, Wei MH, Li H, et al. Mutations of the VHL tumor suppressor gene in renal carcinoma. *Nat. Genet.* 1994;7:85-90.
74. Lang H, Lindner V, De Fromont M, Molinie V, Letourneux H, Meyer N et al. Multicenter determination of optimal interobserver agreement using the Fuhrman grading system for renal cell carcinoma : Assessment of 241 patients with > 15-year follow-up. *Cancer*, 2005;103: 625-629.
75. Rious-Leclercq N, Karakiewicz P-I, Trinh Q-D, Ficarra V, Cindolo L, De La Taille A et al. Prognostic ability of simplified nuclear grading of renal cell carcinoma. *Cancer*, 2007; 109:868-874.
76. Comperat E, Camparo P, Vieillefond A. Classification anatomopathologique des tumeurs du rein. *J Radiol* 2006;87:1015-24.
77. 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.
78. Sorbellini M, et al. A postoperative prognostic nomogram predicting recurrence for patients with conventional clear cell renal cell carcinoma. *J. Urol* 2005;173:48-51.

79. Zigeuner R, et al. External validation of the Mayo Clinic stage, size, grade, and necrosis (SSIGN) score for clearcell renal cell carcinoma in a single European centre applying routine pathology. *Eur. Urol* 2010;57:102-9.
80. Motzer RJ, Bacik J, Murphy BA, Russo P, Mazumdar M. Interferon- alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2002;20:289-96.
81. Heng DYC, Xie W, Regan MM, Warren MA, Golshayan AR, Sahi C, et al. Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: results from a large, multicenter study. *J Clin Oncol* 2009;27:5794-9.
82. Heng DYC, Xie W, Regan MM, Harshman LC, Bjarnason GA, Vaishampayan UN, et al. External validation and comparison with other models of the International Metastatic RenalCell Carcinoma Database Consortium prognostic model: a population-based study. *Lancet Oncol* 2013;14:141-8.
83. Ko JJ, Choueiri TK, Rini BI, Lee J-L, Kroeger N, Srinivas S, et al. First-, second-, third-line therapy for mRCC: benchmarks for trial design from the IMDC.
84. Méjean A, Ravaud A, Thezenas S, et al. Sunitinib alone or after nephrectomy in metastatic renal-cell carcinoma. *New England Journal of Medicine*, 2018.
85. Baize, N. Et Bigot, P. L'immunothérapie dans le cancer du rein: un développement clinique en plein essor. *Progrès en Urologie*, 2018, vol. 28, no 3, p. 137-145.
86. Ribas A. Tumor immunotherapy directed at PD-1. *N Engl J Med* 2012;366(26):2517-9.
87. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, George S, Hammers HJ, Srinivas S, et al. Nivolumab versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2015;373(19):1803-13.

88. Cella D, Grünwald V, Nathan P, Doan J, Dastani H, Taylor F, et al. Quality of life in patients with advanced renal cell carcinoma given nivolumab versus everolimus in CheckMate 025: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17(7):994—1003.
89. Chen DS, Mellman I. Oncology meets immunology: the cancerimmunity cycle. *Immunity* 2013;39(1):1—10.
90. McDermott DF, Sosman JA, Sznol M, Massard C, Gordon MS, Hamid O, et al. Atezolizumab, an anti-programmed death-ligand 1 antibody, in metastatic renal cell carcinoma: long-term safety, clinical activity, and immune correlates from a phase Ia study. *J Clin Oncol* 2016;34:833—42.
91. Hammers HJ, Plimack ER, Infante JR, Rini BI, McDermott DF, Lewis LD, et al. Safety and efficacy of nivolumab in combination with ipilimumab in metastatic renal cell carcinoma: the CheckMate 016 study. *J Clin Oncol* 2017 [JCO2016721985].
92. Escudier B, Tannir NM, McDermott DF, et al. CheckMate 214: efficacy and safety of nivolumab plus ipilimumab vs. sunitinib for treatment-naïve advanced or metastatic renal cell carcinoma, including IMDC risk and PD-L1 expression subgroups. 2017.
93. Callahan MK, Odunsi K, Sznol M, Nelunaitis JJ, Ott PA, Dillon PM, et al. A phase 1 study to evaluate the safety and tolerability of MEDI4736, an anti-PD-L1 antibody, in combination with tremelimumab in patients with advanced solid tumors. *J Clin Oncol* 2017;35 [suppl; abstr 3069].
94. Lapeyre-Prost A, Terme M, Pernot S, Pointet A-P, Voron T, Tartour E, et al. Immunomodulatory Activity of VEGF in cancer. *Int Rev Cell Mol Biol* 2017;330:295—342.

95. Amin A, Plimack ER, Infante JR, Ernstoff MS, Rini BI, Mc Dermott D, et al. Nivolumab (anti-PD-1; BMS-936558 ONO-4538) in combination with sunitinib or pazopanib in patients (pts) with metastatic renal cell carcinoma (mRCC). *J Clin Oncol* 2014;32(5) [suppl; abstr 5010].
96. Chowdhury S, McDermott DF, Voss MH, Hawkins RE, Aimone P, Voi M, et al. A phase I/II study to assess the safety and efficacy of pazopanib and pembrolizumab in patients (pts) with advanced renal cell carcinoma (aRCC). *J Clin Oncol* 2017;35 [suppl; abstr 4506].
97. Dudek AZ, Sica RA, Sidani A, Gopalji Jha G, Xie H, et al. Phase Ib study of pembrolizumab in combination with bevacizumab for the treatment of metastatic renal cell carcinoma: Big Ten Cancer Research Consortium BTCRC-GU14-003. *J Clin Oncol* 2016;34 [suppl 2S; abstr 559].
98. McDermott DF, Atkins MB, Motzer RJ, et al. IMmotion150: a phase II study of atezolizumab (atezo) with or without bevacizumab (bev) versus sunitinib (sun) in untreated metastatic renal cell carcinoma (mRCC) patients (pts). *J Clin Oncol* 2017;35 [suppl; abstr 4505].
99. Choueiri TK, Larkin J, Oya M, Thistlethwaite F, Powles T. First line avelumab + axitinib in patients with advanced renal cell carcinoma. Results from a phase Ib trial. *J Clin Oncol* 2017;35 [suppl; abstr 4504].
100. Lee C, Makker V, Rasco D, Taylor M, Dutcus C, Shumaker R, et al. A phase 1b/2 trial of lenvatinib plus pembrolizumab in patients with renal cell carcinoma. *Ann Oncol* 2017;28.
101. Smith DC, Gajewski T, Hamid O, Wasser JS, Olszanski AJ, Patel SP, et al. Epcadostat plus pembrolizumab in patients with advanced urothelial carcinoma: preliminary phase I/II results of ECHO-202/KEYNOTE-037. *J clin oncol* 2017;35 [suppl; abstr4503].

102. Rini B, Stenzl A, Zdrojowy R, Kogan M, Shkolnik M, Oudar S, et al. IMA901, a multi-peptide cancer vaccine, plus sunitinib versus sunitinib alone, as first-line therapy for advanced or metastatic renal cell carcinoma (IMPRINT): a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:1599—611.
103. Amim A, Dudek AZ, Logan TF, Lance RS, Holzbeierlein JM, Maste VA, et al. Survival with AGS-003, an autologous dendritic cell-based immunotherapy, in combination with sunitinib in unfavorable risk patients with advanced renal cell carcinoma (RCC): phase 2 study results. *J Immunother Cancer* 2015;21(3):14.
104. Granier C, Soumelis V, Mandavit M, et al. Les «immune checkpoints», comment ça marche. In : *Annales de Pathologie*. Elsevier Masson, 2017. p. 18-28.
105. Gautschi O, Brand C, Criblez D, Odermatt U, Fischli S, Schwizer B, Aebi S. Effets indésirables immunomédiés des immunothérapies oncologiques. *Swiss medical forum – forum médical suisse* 2016;16(40):836–841.
106. Raymond E. Le concept de cible en cancérologie. John Libbey Eurotext et AMGEN, 2008.
107. Choueiri, Toni K., Hessel, Colin, Halabi, Susan, et al. Cabozantinib versus sunitinib as initial therapy for metastatic renal cell carcinoma of intermediate or poor risk (Alliance A031203 CABOSUN randomised trial): Progression-free survival by independent review and overall survival update. *European Journal of Cancer*, 2018, vol. 94, p. 115-125.
108. Oudard S, Medioni J, Chedid A, et al. Toxicité des antiangiogéniques (bévacizumab, sunitinib, sorafenib): état des connaissances et attitudes pratiques. *La Lettre du cancérologue*, 2007, vol. 16, no 5, p. 191-194.

109. Dreyer C, Sablin M-P, Faivre S, Raymond E. [Topics in mTOR pathway and its inhibitors]. *Bull Cancer*. 2009 janv;96(1):87-94.
110. Hantraye B Et Clere N. Les inhibiteurs de mTOR. *Actualités Pharmaceutiques*, 2015, vol. 54, no 551, p. 28-29.
111. http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf
112. 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(9637):449-56.
113. Gomez-Fernandez C, Garden BC, Wu S et al. The risk of skin rash and stomatitis with the mammalian target of rapamycin inhibitor temsirolimus: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2012;48(3):340-6.
114. Porta C, Osanto S, Ravaud A et al. Management of adverse events associated with the use of everolimus in patients with advanced renal cell carcinoma. *Eur J Cancer*. 2011;47(9):1287-98.
115. Di Lorenzo G, Porta C, Bellmunt J et al. Toxicities of targeted therapy and their management in kidney cancer. *Eur Urol*. 2011;59(4):526-40.
116. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Kidney Cancer Version 4.2018 — April 23, 2018, disponible sur: NCCN.org
117. ESCUDIER, B, PORTA, C, SCHMIDINGER, M, *et al.* Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 2016, vol. 27, no suppl_5, p. v58-v68.
118. Mejean. A. Epidémiologie des tumeurs du rein. *Prog Urol* 2003;13:1193.
119. Bensalah K, Guillé F, Vincendeaul S, Rioux I, Manunta A, Lobel B, Patard J. Facteurs pronostiques cliniques et anatomopathologiques des cancers du rein avec thrombus cave. *Progrès en Urologie* (2004),14,160-166

120. Hetet. JF, Rigaud. J, Renaudin. K, Battisti. S, Braud. G, Bouchot. O, et al. Etude rétrospective des néphrectomies élargies par laparoscopie rétropéritonéale. *Progrès en Urologie* (2005), 15, 10-17.
121. Poisson JF, Arnaud Mejean, Vincent Hupertan, Yves Chretien, Bertrand Dufour, Nicolas Thiounn Tumeurs du rein : étude monocentrique de 810 patients : évolution sur 15 ans. *Progrès en Urologie* 2005;15:1056-1061
122. Arnoux V, Base de données sur les tumeurs du rein. 2012 Université Joseph Fourier faculté de médecine de GRENOBLE.
123. Thorstenson A, Martin Bergman Ann-Helen Schermanplogell, Soheila Hosseinnia, Borje Ljungberg, Jan Adolfsso Et Sven Lundstam. Tumour characteristics and surgical treatment of renal cell carcinoma in Sweden 2005-2010 : a population-based study from the National Swedish Kidney Cancer Register. *Scandinavian Journal of Urology*. 2014
124. Benjelloun M, A. Nouri, Y. Ghannam, T. Karmouni, K. El Khader, A. Koutani, A. Ibn Attya et M. Hachim, Le cancer du rein chez l'adulte. Etude rétrospective à propos de 155 cas *African Journal of Urology*, vol 15, N.O 4, 2009
125. Jemal A, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray T, Thun MJ. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2008;58:71-96.
126. European Association of Urology (EUA) guidelines, 2011.
127. Harir, N., Zeggai, S., Sabri, H. L., et al. Caractéristiques épidémiologiques, cliniques, histo-pathologiques et thérapeutiques du Cancer du rein dans l'Ouest Algérien: à propos de 115 cas. *African Journal of Urology*, 2016, vol. 22, no 4, p. 249-252.
128. Cooperberg MR, Mallin K, Ritchey J, Villalta JD, Carroll PR, Kane CJ. Decreasing size at diagnosis of stage 1 renal cell carcinoma: analysis from the National Cancer Data Base, 1993 to 2004. *J Urol* 2008;179:2131-5.

129. Peyromaure. M, Delongchamps. N.B, Roffi. F, Debre.B, Zerbib.M. Resultats de la nephrectomie elargie a ciel ouvert : a propos d'une serie de 230 patients. Prog Urol, 2005;15 18-22.
130. Agouzal K. Cancer du rein de l'adulte (à propos de 141 cas). Université Mohamed V – Souissi Faculté de médecine et de pharmacie-Rabat année : 2009.
131. Fall B, B. Diao, Y. Sow, A. Sarr, A. Thiam, PA. Fall, AK. Ndoeye, C. Sylla, M. Ba, V. Mendes, BA. Diagne. Le cancer du rein de l'adulte au Sénégal : aspects épidémiologiques et cliniques actuels et évolution du profil sur les deux dernières décennies. Prog Urol 2011;21(8):521-526.
132. Lee CT, Katz J, Fearn PA, Russo P. Mode of presentation of renal cell carcinoma provides prognostic information. Urol Oncol 2002;7:135-40.
133. Patard JJ, Leray E, Cindolo L, Ficarra V, Rodriguez A, De La Taille A, et al. Multi-institutional validation of a symptom based classification for renal cell carcinoma. J Urol 2004;172:858-62.
134. Tijani KH, C.C. Anunobi, E.V. Ezenwa, A. Lawal, M.Y.M. Habeebu, E.A. Jeje, M.A. Ogunjimi, M.O. Afolayan Adult renal cell carcinoma in Lagos : Experience and challenges at the Lagos University Teaching Hospital African Journal of Urology (2012).
135. Benlemlih A. Adénocarcinome rénal à propos de 15 cas USMBA. Faculté de Médecine et de Pharmacie de Fès. 2007.
136. TRAXER O. Tumeurs du rein. Urologie-Cancérologie. Epreuves classantes nationales. Institut la conférence Hippocrate. 2005.
137. Janane. A, Hachi. H, Tijami. F, Jalil. A, Othmani. M, Boughtab. A, et al. Cancer du rein : a propos de 47 cas. Prog Urol 2003;37(2):57-60.
138. Patard JJ, Verhoest G, Culine S. Systèmes pronostiques des cancers du rein localisés et métastatiques. Prog Urol 2007.

139. Capitanio U, Perotte P, Zinni L, Jeldres C, Shariat SF, Isbarn H, et al. Nephrectomy improves survival in patients with invasion of adjacent viscera and absence of nodal metastases (stage T4N0 renal cell carcinoma). *BJU Int* 2009.
140. Reijke TM, Bellmunt J, Poppel HV, Marreaud S, Aapro M. EORTC- GU group expert opinion on metastatic renal cell cancer. *Eur J Cancer* 2009.
141. Afrit, M, Yahyaoui, Y, Bouzouita, A, et al. Traitements médicaux des cancers du rein localement avancés et/ou métastatiques. *La Presse Médicale*, 2015, vol. 44, no 2, p. 135-143.
142. Latteux, G., Lebdaï, S., Hoarau, N., et al. Évaluation de la prise en charge du cancer du rein métastatique à l'ère des thérapies ciblées. Étude clinique rétrospective sur six ans. *Progrès en urologie*, 2013, vol. 23, no 3, p. 184-194.
143. Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J, Berg W, Amsterdam A, Ferrara J. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 1999;17(8): 2530—40.
144. Negrier S, Escudier B, Gomez F, Douillard JY, Ravaud A, Chevreau C, Buclon M, Perol D, Lasset C. Prognostic factors of survival and rapid progression in 782 patients with metastatic renal carcinomas treated by cytokines: a report from the Groupe français d'immunothérapie. *Ann Oncol* 2002;13(9):1460—8.
145. Neuzillet Y, Coulange C. Critical analysis of prognostic factors for metastatic renal cell carcinoma. *Prog Urol* 2009;19(6):383—8.
146. Escudier B, Goupil MG, Massard C, Fizazi K. Sequential therapy in renal cell carcinoma. *Cancer* 2009;115(10):2321—6.
147. Mejean A, Lebret T. Management of toxicities due to antiangiogenic treatment of metastatic renal carcinoma. *Prog Urol* 2008;18(7):S315—9.
148. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylik C, Oudard S, Siebels M, Negrier S, Chevreau C, Solska E, Desai AA., et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356(2):125—34.