



ROYAUME DU MAROC  
UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT  
FACULTE DE MEDECINE ET DE  
PHARMACIE  
RABAT



Année: 2020

Thèse N°: 295

LES ANTIANGIOGÉNIQUE DANS LE CANCER DU REIN  
MÉTASTATIQUE.  
À QUEL MOMENT PEUT ON DISCUTER L'INTERRUPTION  
TEMPORAIRE DU TRAITEMENT ?

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le : / /2020

PAR :

Madame Hajar BENHOMMADA

Née le 10 Juin 1994 à Sidi kecem

Pour l'Obtention du Diplôme de  
Docteur en Médecine

**Mots Clés** : carcinome rénal à cellules claires métastatique - traitement antiangiogénique - L'interruption temporaire du traitement

**Membres du Jury :**

**Monsieur Abdelmounaim AIT ALI**

Professeur de Chirurgie Générale

**Monsieur Yassir SBITI**

Professeur d'Oncologie Médicale

**Monsieur Abderrahmane ELHJOUJI**

Professeur de Chirurgie Générale

**Monsieur Saber BOUTAYEB**

Professeur d'Oncologie Médicale

**Président et rapporteur**

**Juge**

**Juge**

**Juge**

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما  
علمتنا إننا أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 31

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمَ



UNIVERSITE MOHAMMED V  
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE  
RABAT

**DOYENS HONORAIRES :**

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

**ADMINISTRATION :**

<i>Doyen</i>	Professeur Mohamed ADNAOUI
<i>Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et Etudiantines</i>	Professeur Brahim LEKEHAL
<i>Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération</i>	Professeur Toufiq DAKKA
<i>Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie</i>	Professeur Younes RAHALI
<i>Secrétaire Général</i>	Mr. Mohamed KARRA

\* Enseignants Militaires

## 1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

### PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

#### Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz  
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi  
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne - Clinique Royale  
Anesthésie -Réanimation  
Pathologie Chirurgicale

#### Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed  
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne - Doyen de la FMPR  
Neurologie

#### Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha  
Pr. TAZI Saoud Anas

Gynécologie -Obstétrique  
Anesthésie Réanimation

#### Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim  
Pr. BAYAHIA Rabéa  
Pr. BELKOUCHI Abdelkader  
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif  
Pr. BENSOUDA Yahia  
Pr. BERRAHO Amina  
Pr. BEZAD Rachid  
Pr. CHERRAH Yahia  
Pr. CHOKAIRI Omar  
Pr. KHATTAB Mohamed  
Pr. SOULAYMANI Rachida  
Pr. TAOUFIK Jamal

Anesthésie Réanimation- Doyen de FMPO  
Néphrologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Pharmacie galénique  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique Méd. Chef Maternité des Orangers  
Pharmacologie  
Histologie Embryologie  
Pédiatrie  
Pharmacologie- Dir. du Centre National PV Rabat  
Chimie thérapeutique.

#### Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed  
Pr. BENSOUDA Adil  
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza  
Pr. CHRAIBI Chafiq  
Pr. EL OUAHABI Abdessamad  
Pr. FELLAT Rokaya  
Pr. JIDDANE Mohamed  
Pr. TAGHY Ahmed  
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale Doyen de FMPT  
Anesthésie Réanimation  
Gastro-Entérologie  
Gynécologie Obstétrique  
Neurochirurgie  
Cardiologie  
Anatomie  
Chirurgie Générale  
Microbiologie

#### Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine  
Pr. BEN RAIS Nozha  
Pr. CAOUI Malika  
Pr. CHRAIBI Abdelmjid  
Pr. EL AMRANI Sabah

Radiothérapie  
Biophysique  
Biophysique  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques Doyen de la FMPA  
Gynécologie Obstétrique

\* Enseignants Militaires

Pr. ERROUGANI Abdelkader  
Pr. ESSAKALI Malika  
Pr. ETTAYEBI Fouad  
Pr. IFRINE Lahssan  
Pr. RHRAB Brahim  
Pr. SENOUCI Karima

Chirurgie Générale - Directeur du CHIS  
Immunologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Chirurgie Générale  
Gynécologie –Obstétrique  
Dermatologie

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed\*  
Pr. BENTAHILA Abdelali  
Pr. BERRADA Mohamed Saleh  
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae  
Pr. LAKHDAR Amina  
Pr. MOUANE Nezha

Urologie Inspecteur du SSM  
Pédiatrie  
Traumatologie – Orthopédie  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane  
Pr. AMRAOUI Mohamed  
Pr. BAIDADA Abdelaziz  
Pr. BARGACH Samir  
Pr. EL MESNAOUI Abbes  
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila  
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed  
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia  
Pr. SEFIANI Abdelaziz  
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Gynécologie Obstétrique  
Chirurgie Générale  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Urologie  
Ophtalmologie  
Génétique  
Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid  
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim  
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan  
Pr. GAOUZI Ahmed  
Pr. OUZEDDOUN Naima  
Pr. ZBIR EL Mehdi\*

Chirurgie Pédiatrie  
Ophtalmologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Néphrologie  
Cardiologie Directeur HMI Mohammed V

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan  
Pr. BIROUK Nazha  
Pr. FELLAT Nadia  
Pr. KADDOURI Nouredine  
Pr. KOUTANI Abdellatif  
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid  
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ  
Pr. TOUFIQ Jallal  
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique  
Neurologie  
Cardiologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Psychiatrie Directeur Hôp.Ar-razi Salé  
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI

Neurologie Doyen de la FMP Abulcassis

\* Enseignants Militaires

Pr. BOUGTAB  
Pr. ER RIHANI Hassan  
Pr. BENKIRANE Majid\*

Abdesslam Chirurgie Générale  
Oncologie Médicale  
Hématologie

#### Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed\*  
Pr. AIT OUAMAR Hassan  
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd  
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine  
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer  
Pr. ECHARRAB El Mahjoub  
Pr. EL FTOUH Mustapha  
Pr. EL MOSTARCHID Brahim\*  
Pr. TACHINANTE Rajae  
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumo-phtisiologie  
Pédiatrie  
Pédiatrie  
Pneumo-phtisiologie *Directeur Hôp. My Youssef*  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Pneumo-phtisiologie  
Neurochirurgie  
Anesthésie-Réanimation  
Médecine Interne

#### Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia  
Pr. AJANA Fatima Zohra  
Pr. BENAMR Said  
Pr. CHERTI Mohammed  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma  
Pr. EL HASSANI Amine  
Pr. EL KHADER Khalid  
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan  
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Neurologie  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Générale  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Pédiatrie - *Directeur Hôp. Cheikh Zaid*  
Urologie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Pédiatrie

#### Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham\*  
Pr. BENABDELJLIL Maria  
Pr. BENAMAR Loubna  
Pr. BENAMOR Jouda  
Pr. BENELBARHDADI Imane  
Pr. BENNANI Rajae  
Pr. BENOUACHANE Thami  
Pr. BEZZA Ahmed\*  
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi  
Pr. BOUMDIN El Hassane\*  
Pr. CHAT Latifa  
Pr. DAALI Mustapha\*  
Pr. EL HIJRI Ahmed  
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid  
Pr. EL MADHI Tarik  
Pr. EL OUNANI Mohamed  
Pr. ETTAIR Said  
Pr. GAZZAZ Miloudi\*  
Pr. HRORA Abdelmalek  
Pr. KABIRI EL Hassane\*

Anesthésie-Réanimation  
Neurologie  
Néphrologie  
Pneumo-phtisiologie  
Gastro-Entérologie  
Cardiologie  
Pédiatrie  
Rhumatologie  
Anatomie  
Radiologie  
Radiologie  
Chirurgie Générale  
Anesthésie-Réanimation  
Neuro-Chirurgie  
Chirurgie-Pédiatrique  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie - *Directeur Hôp. Univ. Cheikh Khalifa*  
Neuro-Chirurgie  
Chirurgie Générale *Directeur Hôpital Ibn Sina*  
Chirurgie Thoracique

\* Enseignants Militaires

Pr. LAMRANI Moulay Omar  
Pr. LEKEHAL Brahim  
Pr. MEDARHRI Jalil  
Pr. MIKDAME Mohammed\*  
Pr. MOHSINE Raouf  
Pr. NOUINI Yassine  
Pr. SABBAH Farid  
Pr. SEFIANI Yasser  
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Vasculaire Périphérique *V-D chargé Aff Acad. Est.*  
Chirurgie Générale  
Hématologie Clinique  
Chirurgie Générale  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Pédiatrie

#### Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane\*  
Pr. AMEUR Ahmed \*  
Pr. AMRI Rachida  
Pr. AOURARH Aziz\*  
Pr. BAMOU Youssef\*  
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene\*  
Pr. BENZEKRI Laila  
Pr. BENZZOUBEIR Nadia  
Pr. BERNOUSSI Zakiya  
Pr. CHOHO Abdelkrim \*  
Pr. CHKIRATE Bouchra  
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair  
Pr. EL HAOURI Mohamed \*  
Pr. FILALI ADIB Abdelhai  
Pr. HAJJI Zakia  
Pr. JAAFAR Abdeloihab\*  
Pr. KRIOUJLE Yamina  
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss\*  
Pr. OUIJILAL Abdelilah  
Pr. RAISS Mohamed  
Pr. SIAH Samir \*  
Pr. THIMOU Amal  
Pr. ZENTAR Aziz\*

Anatomie Pathologique  
Urologie  
Cardiologie  
Gastro-Entérologie *Dir.-Adj. HMI Mohammed V*  
Biochimie-Chimie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Dermatologie  
Gastro-Entérologie  
Anatomie Pathologique  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Chirurgie Pédiatrique  
Dermatologie  
Gynécologie Obstétrique  
Ophtalmologie  
Traumatologie Orthopédie  
Pédiatrie  
Gynécologie Obstétrique  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Chirurgie Générale  
Anesthésie Réanimation  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale

#### Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan  
Pr. AMRANI Mariam  
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas  
Pr. BENKIRANE Ahmed\*  
Pr. BOULAADAS Malik  
Pr. BOURAZZA Ahmed\*  
Pr. CHAGAR Belkacem\*  
Pr. CHERRADI Nadia  
Pr. EL FENNI Jamal\*  
Pr. EL HANCHI ZAKI  
Pr. EL KHORASSANI Mohamed  
Pr. HACHI Hafid

Ophtalmologie  
Anatomie Pathologique  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Gastro-Entérologie  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
Neurologie  
Traumatologie Orthopédie  
Anatomie Pathologique  
Radiologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale

\* Enseignants Militaires

Pr. JABOUIRIK Fatima  
Pr. KHARMAZ Mohamed  
Pr. MOUGHIL Said  
Pr. OUBAAZ Abdelbarre \*  
Pr. TARIB Abdelilah\*  
Pr. TIJAMI Fouad  
Pr. ZARZUR Jamila

Pédiatrie  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Ophtalmologie  
Pharmacie Clinique  
Chirurgie Générale  
Cardiologie

#### Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah  
Pr. ALLALI Fadoua  
Pr. AMAZOUZI Abdellah  
Pr. BAHIRI Rachid  
Pr. BARKAT Amina  
Pr. BENYASS Aatif  
Pr. DOUDOUH Abderrahim\*  
Pr. HAJJI Leila  
Pr. HESSISSEN Leila  
Pr. JIDAL Mohamed\*  
Pr. LAAROUSSI Mohamed  
Pr. LYAGOUBI Mohammed  
Pr. SBIHI Souad  
Pr. ZERAIDI Najia

Chirurgie Réparatrice et Plastique  
Rhumatologie  
Ophtalmologie  
Rhumatologie *Directeur Hôp. Al Ayachi Salé*  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Biophysique  
Cardiologie (mise en disponibilité)  
Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Parasitologie  
Histo-Embryologie Cytogénétique  
Gynécologie Obstétrique

#### AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen\*  
Pr. BELMEKKI Abdelkader\*  
Pr. BENCHEIKH Razika  
Pr. BIYI Abdelhamid\*  
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine  
Pr. BOULAHYA Abdellatif\*  
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas  
Pr. DOGHMI Nawal  
Pr. FELLAT Ibtissam  
Pr. FAROUDY Mamoun  
Pr. HARMOUCHE Hicham  
Pr. IDRIS LAHLOU Amine\*  
Pr. JROUNDI Laila  
Pr. KARMOUNI Tariq  
Pr. KILI Amina  
Pr. KISRA Hassan  
Pr. KISRA Mounir  
Pr. LAATIRIS Abdelkader\*  
Pr. LMIMOUNI Badreddine\*  
Pr. MANSOURI Hamid\*  
Pr. OUANASS Abderrazzak  
Pr. SAFI Soumaya\*  
Pr. SOUALHI Mouna

Rhumatologie  
Hématologie  
O.R.L.  
Biophysique  
Chirurgie - Pédiatrique  
Chirurgie Cardio - Vasculaire. *Directeur Hôpital Ibn Sina Mar*  
Gynécologie Obstétrique  
Cardiologie  
Cardiologie  
Anesthésie Réanimation  
Médecine Interne  
Microbiologie  
Radiologie  
Urologie  
Pédiatrie  
Psychiatrie  
Chirurgie - Pédiatrique  
Pharmacie Galénique  
Parasitologie  
Radiothérapie  
Psychiatrie  
Endocrinologie  
Pneumo - Phtisiologie

\* Enseignants Militaires

Pr. TELLAL Saida\*  
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Biochimie  
Pneumo - Phtisiologie

**Octobre 2007**

Pr. ABIDI Khalid  
Pr. ACHACHI Leïla  
Pr. ACHOUR Abdessamad\*  
Pr. AIT HOUSSA Mahdi \*  
Pr. AMHAJJI Larbi \*  
Pr. AOUI Sarra  
Pr. BAITE Abdelouahed \*  
Pr. BALOUCH Lhousaine \*  
Pr. BENZIANE Hamid \*  
Pr. BOUTIMZINE Nourdine  
Pr. CHERKAOUI Naoual \*  
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader \*  
Pr. EL BEKKALI Youssef\*  
Pr. EL ABSI Mohamed  
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid  
Pr. EL OMARI Fatima  
Pr. GHARIB Nouredine  
Pr. HADADI Khalid \*  
Pr. ICHOU Mohamed \*  
Pr. ISMAILI Nadia  
Pr. KEBDANI Tayeb  
Pr. LOUZI Lhoussain \*  
Pr. MADANI Naoufel  
Pr. MAHI Mohamed \*  
Pr. MARC Karima  
Pr. MASRAR Azlarab  
Pr. MRANI Saad \*  
Pr. OUZZIF Ez zohra \*  
Pr. RABHI Monsef \*  
Pr. RADOUANE Bouchaib\*  
Pr. SEFFAR Myriame  
Pr. SEKHSOKH Yessine \*  
Pr. SIFAT Hassan \*  
Pr. TABERKANET Mustafa \*  
Pr. TACHFOUTI Samira  
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq\*  
Pr. TANANE Mansour \*  
Pr. TLIGUI Houssain  
Pr. TOUATI Zakia

Réanimation médicale  
Pneumo phtisiologie  
Chirurgie générale  
Chirurgie cardio vasculaire  
Traumatologie orthopédie  
Parasitologie  
Anesthésie réanimation  
Biochimie-chimie  
Pharmacie clinique  
Ophtalmologie  
Pharmacie galénique  
Chirurgie générale  
Chirurgie cardio-vasculaire  
Chirurgie générale  
Anesthésie réanimation  
Psychiatrie  
Chirurgie plastique et réparatrice  
Radiothérapie  
Oncologie médicale  
Dermatologie  
Radiothérapie  
Microbiologie  
Réanimation médicale  
Radiologie  
Pneumo phtisiologie  
Hématologie biologique  
Virologie  
Biochimie-chimie  
Médecine interne  
Radiologie  
Microbiologie  
Microbiologie  
Radiothérapie  
Chirurgie vasculaire périphérique  
Ophtalmologie  
Chirurgie générale  
Traumatologie-orthopédie  
Parasitologie  
Cardiologie

**Mars 2009**

Pr. ABOUZAHIR Ali \*  
Pr. AGADR Aomar \*  
Pr. AIT ALI Abdelmounaim \*

Médecine interne  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale

\* Enseignants Militaires

Pr. AKHADDAR Ali \*  
 Pr. ALLALI Nazik  
 Pr. AMINE Bouchra  
 Pr. ARKHA Yassir  
 Pr. BELYAMANI Lahcen \*  
 Pr. BJIJOU Younes  
 Pr. BOUHSAIN Sanae \*  
 Pr. BOUI Mohammed \*  
 Pr. BOUNAIM Ahmed \*  
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha \*  
 Pr. CHTATA Hassan Toufik \*  
 Pr. DOGHMI Kamal \*  
 Pr. EL MALKI Hadj Omar  
 Pr. EL OUENNASS Mostapha\*  
 Pr. ENNIBI Khalid \*  
 Pr. FATHI Khalid  
 Pr. HASSIKOU Hasna \*  
 Pr. KABBAJ Nawal  
 Pr. KABIRI Meryem  
 Pr. KARBOUBI Lamya  
 Pr. LAMSAOURI Jamal \*  
 Pr. MARMADÉ Lahcen  
 Pr. MESKINI Toufik  
 Pr. MESSAOUDI Neza \*  
 Pr. MSSROURI Rahal  
 Pr. NASSAR Ittimade  
 Pr. OUKERRAJ Latifa  
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani \*

Neuro-chirurgie  
 Radiologie  
 Rhumatologie  
 Neuro-chirurgie *Directeur Hôp.des Spécialités*  
 Anesthésie Réanimation  
 Anatomie  
 Biochimie-chimie  
 Dermatologie  
 Chirurgie Générale  
 Traumatologie-orthopédie  
 Chirurgie Vasculaire Périphérique  
 Hématologie clinique  
 Chirurgie Générale  
 Microbiologie  
 Médecine interne  
 Gynécologie obstétrique  
 Rhumatologie  
 Gastro-entérologie  
 Pédiatrie  
 Pédiatrie  
 Chimie Thérapeutique  
 Chirurgie Cardio-vasculaire  
 Pédiatrie  
 Hématologie biologique  
 Chirurgie Générale  
 Radiologie  
 Cardiologie  
 Pneumo-Phtisiologie

#### Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha  
 Pr. AMEZIANE Taoufiq\*  
 Pr. BELAGUID Abdelaziz  
 Pr. CHADLI Mariama\*  
 Pr. CHEMSI Mohamed\*  
 Pr. DAMI Abdellah\*  
 Pr. DARBI Abdellatif\*  
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar  
 Pr. EL HAFIDI Naima  
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser\*  
 Pr. EL MAZOUZ Samir  
 Pr. EL SAYEGH Hachem  
 Pr. ERRABIH Ikram  
 Pr. LAMALMI Najat  
 Pr. MOSADIK Ahlam  
 Pr. MOUJAHID Mountassir\*  
 Pr. NAZIH Mouna\*  
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anesthésie réanimation  
 Médecine Interne *Directeur ERSSM*  
 Physiologie  
 Microbiologie  
 Médecine Aéronautique  
 Biochimie- Chimie  
 Radiologie  
 Chirurgie Pédiatrique  
 Pédiatrie  
 Radiologie  
 Chirurgie Plastique et Réparatrice  
 Urologie  
 Gastro-Entérologie  
 Anatomie Pathologique  
 Anesthésie Réanimation  
 Chirurgie Générale  
 Hématologie  
 Anatomie Pathologique

\* Enseignants Militaires

### Decembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

### Mai 2012

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

Chirurgie pédiatrique  
Anesthésie Réanimation  
Traumatologie-orthopédie  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Pneumophtisiologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Anatomie Pathologique  
Cardiologie

### Février 2013

Pr. AHID Samir  
Pr. AIT EL CADI Mina  
Pr. AMRANI HANACHI Laila  
Pr. AMOR Mourad  
Pr. AWAB Almahdi  
Pr. BELAYACHI Jihane  
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain  
Pr. BENCHEKROUN Laila  
Pr. BENKIRANE Souad  
Pr. BENNANA Ahmed\*  
Pr. BENSCHIR Mustapha \*  
Pr. BENYAHIA Mohammed \*  
Pr. BOUATIA Mustapha  
Pr. BOUABID Ahmed Salim\*  
Pr. BOUTARBOUCH Mahjoub  
Pr. CHAIB Ali \*  
Pr. DENDANE Tarek  
Pr. DINI Nouzha \*  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa  
Pr. ELFATEMI Nizare  
Pr. EL GUERROUJ Hasnae  
Pr. EL HARTI Jaouad  
Pr. EL JAUDI Rachid \*  
Pr. EL KABABRI Maria  
Pr. EL KHANNOUSSI Basma  
Pr. EL KHLouFI Samir  
Pr. EL KORAICHI Alae  
Pr. EN-NOUALI Hassane \*  
Pr. ERRGUIG Laila  
Pr. FIKRI Meryem  
Pr. GHFIR Imade

Pharmacologie  
Toxicologie  
Gastro-Entérologie  
Anesthésie Réanimation  
Anesthésie Réanimation  
Réanimation Médicale  
Anesthésie Réanimation  
Biochimie-Chimie  
Hématologie  
Informatique Pharmaceutique  
Anesthésie Réanimation  
Néphrologie  
Chimie Analytique et Bromatologie  
Traumatologie orthopédie  
Anatomie  
Cardiologie  
Réanimation Médicale  
Pédiatrie  
Anesthésie Réanimation  
Radiologie  
Neuro-chirurgie  
Médecine Nucléaire  
Chimie Thérapeutique  
Toxicologie  
Pédiatrie  
Anatomie Pathologique  
Anatomie  
Anesthésie Réanimation  
Radiologie  
Physiologie  
Radiologie  
Médecine Nucléaire

\* Enseignants Militaires

Pr. IMANE Zineb  
 Pr. IRAQI Hind  
 Pr. KABBAJ Hakima  
 Pr. KADIRI Mohamed \*  
 Pr. LATIB Rachida  
 Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra  
 Pr. MEDDAH Bouchra  
 Pr. MELHAOUI Adyl  
 Pr. MRABTI Hind  
 Pr. NEJJARI Rachid  
 Pr. OUBEJJA Houda  
 Pr. OUKABLI Mohamed \*  
 Pr. RAHALI Younes  
 Pr. RATBI Ilham  
 Pr. RAHMANI Mounia  
 Pr. REDA Karim \*  
 Pr. REGRAGUI Wafa  
 Pr. RKAIN Hanan  
 Pr. ROSTOM Samira  
 Pr. ROUAS Lamiaa  
 Pr. ROUIBAA Fedoua \*  
 Pr. SALIHOUN Mouna  
 Pr. SAYAH Rochde  
 Pr. SEDDIK Hassan \*  
 Pr. ZERHOUNI Hicham  
 Pr. ZINE Ali \*

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

#### AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM \*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

#### MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah  
 Pr. BENCHAKROUN Mohammed \*  
 Pr. BOUCHIKH Mohammed  
 Pr. EL KABBAJ Driss \*  
 Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira \*  
 Pr. HARDIZI Houyam  
 Pr. HASSANI Amale \*  
 Pr. HERRAK Laila  
 Pr. JANANE Abdellah \*  
 Pr. JEAIDI Anass \*  
 Pr. KOUACH Jaouad\*  
 Pr. LEMNOUER Abdelhay\*  
 Pr. MAKRAM Sanaa \*  
 Pr. OULAHYANE Rachid\*  
 Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar  
 Pr. SEKKACH Youssef\*  
 Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Chirurgie Thoracique  
 Traumatologie- Orthopédie  
 Chirurgie Thoracique  
 Néphrologie  
 Biochimie-Chimie  
 Histologie- Embryologie-Cytogénétique  
 Pédiatrie  
 Pneumologie  
 Urologie  
 Hématologie Biologique  
 Gynécologie-Obstétrique  
 Microbiologie  
 Pharmacologie  
 Chirurgie Pédiatrique  
 CCV  
 Médecine Interne  
 Gynécologie-Obstétrique

\* Enseignants Militaires

#### DECEMBRE 2014

Pr. ABILKACEM Rachid*	Pédiatrie
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila	Médecine Légale
Pr. BEKKALI Hicham *	Anesthésie-Réanimation
Pr. BENZAOU Salma	Chirurgie Maxillo-Faciale
Pr. BOUABDELLAH Mounya	Biochimie-Chimie
Pr. BOUCHRIK Mourad*	Parasitologie
Pr. DERRAJI Soufiane*	Pharmacie Clinique
Pr. DOBLALI Taoufik	Microbiologie
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali	Anatomie
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL MARJANY Mohammed*	Radiothérapie
Pr. FEJJAL Nawfal	Chirurgie Réparatrice et Plastique
Pr. JAHIDI Mohamed*	O.R.L.
Pr. LAKHAL Zouhair*	Cardiologie
Pr. OUDGHIRI NEZHA	Anesthésie-Réanimation
Pr. RAMI Mohamed	Chirurgie Pédiatrique
Pr. SABIR Maria	Psychiatrie
Pr. SBAI IDRISSE Karim*	Médecine préventive, santé publique et Hyg.

#### AOÛT 2015

Pr. MEZIANE Meryem	Dermatologie
Pr. TAHIRI Latifa	Rhumatologie

#### PROFESSEURS AGREGES :

#### JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine	Chirurgie Générale
Pr. EL ASRI Fouad*	Ophthalmologie
Pr. ERRAMI Noureddine*	O.R.L.
Pr. NITASSI Sophia	O.R.L.

#### JUIN 2017

Pr. ABBI Rachid*	Microbiologie
Pr. ASFALOU Ilyasse*	Cardiologie
Pr. BOUAYTI El Arbi*	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. BOUTAYEB Saber	Oncologie Médicale
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim	Oncologie Médicale
Pr. HAFIDI Jawad	Anatomie
Pr. OURAINI Saloua*	O.R.L.
Pr. RAZINE Rachid	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. ZRARA Abdelhamid*	Immunologie

#### NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina	Anatomie
Pr. SOULY Karim	Microbiologie
Pr. TAHRI Rajae	Histologie-Embryologie-Cytogénétique

\* Enseignants Militaires

### NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq *	Néphrologie
Pr. ACHBOUK Abdelhafid *	Chirurgie Réparatrice et Plastique
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid *	Radiothérapie
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah *	Gynécologie-obstétrique
Pr. BASSIR RIDA ALLAH	Anatomie
Pr. BOUATTAR TARIK	Néphrologie
Pr. BOUFETTAL MONSEF	Anatomie
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed *	Chirurgie Générale
Pr. BOUZELMAT Hicham *	Cardiologie
Pr. BOUKHRIS Jalal *	Traumatologie-orthopédie
Pr. CHAFRY Bouchaib *	Traumatologie-orthopédie
Pr. CHAHDI Hafsa *	Anatomie Pathologique
Pr. CHERIF EL ASRI Abad *	Neurochirurgie
Pr. DAMIRI Amal *	Anatomie Pathologique
Pr. DOGHMI Nawfal *	Anesthésie-réanimation
Pr. ELALAOUI Sidi Yassir	Pharmacie Galénique
Pr. EL ANNAZ Hicham *	Virologie
Pr. EL HASSANI Moulay EL Mehdi *	Gynécologie-obstétrique
Pr. EL HJOUJI Abderrahman *	Chirurgie Générale
Pr. EL KAOUI Hakim *	Chirurgie Générale
Pr. EL WALI Abderrahman *	Anesthésie-réanimation
Pr. EN-NAFAA Issam *	Radiologie
Pr. HAMAMA Jalal *	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. HEMMAOUI Bouchaib *	O.R.L
Pr. HJIRA Naoufal *	Dermatologie
Pr. JIRA Mohamed *	Médecine Interne
Pr. JNIE NE Asmaa	Physiologie
Pr. LARAQUI Hicham *	Chirurgie Générale
Pr. MAHFOUD Tarik *	Oncologie Médicale
Pr. MEZIANE Mohammed *	Anesthésie-réanimation
Pr. MOUTAKI ALLAH Younes *	Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. MOUZARI Yassine *	Ophthalmologie
Pr. NAOUI Hafida *	Parasitologie-Mycologie
Pr. OBTEL Majdouline	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. OURRAI Abdelhakim *	Pédiatrie
Pr. SAOUAB Rachida *	Radiologie
Pr. SBITTI Yassir *	Oncologie Médicale
Pr. ZADDOUG Omar *	Traumatologie Orthopédie
Pr. ZIDOUH Saad *	Anesthésie-réanimation

\* Enseignants Militaires

## 2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

### PROFESSEURS/Prs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie-chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbès	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. YAGOUBI Maamar	Environnement,Eau et Hygiène
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

Mise à jour le 11/06/2020

KHALED Abdellah

Chef du Service des Ressources Humaines

FMPR

\* Enseignants Militaires



***DEDICACES***



*À Allah*

*Tout puissant*

*Qui m'a inspiré*

*Qui m'a guidé dans le bon chemin*

*Je vous dois ce que je suis devenue*

*Louanges et remerciements*

*Pour votre clémence et miséricorde .*

*À mes très chers parents : Abdellah et Aziza*

*Aucune phrase, aucun mot ne saurait exprimer à sa juste valeur*

*Le respect et l'amour que je vous porte.*

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

*À mon très cher mari, Mounir*

*À ma moitié qui a suivi, pas à pas, mon long chemin dans le monde de la  
médecine. Tu as été une source continue d'encouragement et d'amour pendant  
toutes les phases de ma vie et ton soutien a été sans égal. En témoignage de  
ma grande affection, je te prie de trouver dans ce travail l'expression de mon  
sincère attachement et mon estime.*

*À ma tante Aziza et son mari Abdellatif,*

*Avec mon amour et mon respect .*

*À ma tante Nezha et son mari Mamoune,*

*Avec mon amour et mon respect.*

*À mon frère Saad et ma sœur Hajiba*

*Aucun mot ne saurait décrire à quel point je suis fière de vous,  
Vous m'avez soutenu et comblé tout au long de mon parcours. Vous savez  
que l'affection et l'amour fraternel que je vous porte sont sans limite. Je  
vous dédie ce travail en témoignage de l'amour et des liens de sang qui  
nous unissent.*

*À la famille Benhommada et la famille chaàkak,*

*Aucune dédicace ne saurait exprimer le respect que je vous porte de même que ma reconnaissance pour l'aide que vous m'avez apporté en réalisant ce travail. Puisse dieu tout puissant vous procurer santé bonheur et longue vie. Veuillez trouver dans ce travail l'expression de mon respect le plus profond et mon affection la plus sincère.*

*À mes cher(e)s ami(e)s et collègues : Fatima Zahrae ; Khadija ; Chaimae.*

*Je vous dédie ce travail en témoignage de ma reconnaissance et de mon respect.*

*À tous mes enseignants du primaire, secondaire et de la faculté de  
Médecine et de pharmacie de Rabat*

*À tous ceux qui me sont très chers et que j'ai omis de citer.*

*À tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à l'élaboration  
de ce travail.*



*REMERCIEMENTS*

*À notre MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE,*

*PR. AIT ALI ABDELMOUNAIM*

*C'est pour nous un grand honneur de vous voir siéger dans notre jury. Nous vous sommes très reconnaissants de la spontanéité et de l'amabilité avec lesquelles vous avez accepté de juger notre travail. Veuillez trouver, cher Maître, le témoignage de notre grande gratitude et de notre profond respect.*

*À NOTRE MAÎTRE ET RAPPORTEUR DE THÈSE*

*Pr. SBITI YASSIR*

*Nous avons eu le grand plaisir de travailler sous votre direction, et avons trouvé auprès de vous le conseiller et le guide qui nous a reçu en toute circonstance avec sympathie, sourire et bienveillance.*

*Votre compétence professionnelle incontestable ainsi que vos qualités humaines vous valent l'admiration et le respect de tous.*

*Vous êtes et vous serez pour nous l'exemple de rigueur et de droiture dans l'exercice de la profession.*

*Veillez, cher Maître, trouver dans ce modeste travail l'expression de notre haute considération, de notre sincère reconnaissance et de notre profond respect.*

*À NOTRE MAÎTRE ET JUGE DE THÈSE ,*

*PRELHJOUI ABDERRAHMANE*

*Veillez accepter Professeur, mes vifs remerciements pour l'intérêt que vous avez porté à ce travail en acceptant de faire partie de notre jury de thèse.*

*Veillez trouver ici, cher Maître, l'assurance de mes sentiments les plus respectueux,*

*À NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE*

*PR. BOUTAYEB SABER*

*Nous sommes infiniment sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de siéger parmi notre jury de thèse .Nous tenons à exprimer notre profonde gratitude pour votre bienveillance et votre simplicité avec les quelles vous nous avez accueillis. Veuillez trouver ici, cher Maitre, le témoignage de notre grande estime et notre sincère reconnaissance.*



*LISTE DES  
ABREVIATIONS*

<b>CCR</b>	: Carcinome à Cellules Rénales
<b>CRCC</b>	: Carcinome rénal à cellules claires
<b>CRM</b>	: Cancer du rein métastatique
<b>FLT3</b>	: Fms-like tyrosine kinase 3
<b>HIF</b>	: Hypoxia Inducible Factor
<b>HR</b>	: Hazard ratio
<b>HTA</b>	: Hypertension artérielle
<b>IL2</b>	: Interleukin 2
<b>IMDC</b>	: The International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium
<b>INF alpha</b>	: Interferon- alpha
<b>IRM</b>	: Imagerie par résonance magnétique.
<b>ITK</b>	: Inhibiteur de tyrosine-kinase
<b>MSKCC</b>	: Memorial Sloan-Kettering Cancer Center
<b>mTOR</b>	: Mamalian Target of Rapamycin.
<b>PDGF</b>	: Platelet Derived Growth Factor
<b>PDGFR</b>	: Platelet Derived Growth Factor Receptor
<b>PI3K</b>	: Phosphoinositide 3-kinase
<b>SG</b>	: Survie globale

**SSP** : Survie Sans Progression

**TF** : Poussée tumorale

**VEGF** : Vascular Endothelial Growth Factor

**VEGF-R** : Vascular Endothelial Growth Factor Receptor

**VHL** : Von Hippel Lindau



*LISTE DES  
ILLUSTRATIONS*

## LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Indice de Karnofsky en % .....	10
Figure 2 : Classification TNM 2009 des tumeurs renales .....	11
Figure 3 : 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 .....	17
Figure 4 : Schéma de la voie PI3K/AKT/mTOR. ....	19
Figure 5 : Action des thérapies ciblées.....	23
Figure 6 : Carcinome rénal à cellules claires observé par échographie .....	25
Figure 7 : Carcinome rénal à cellules claires observé par TDM. ....	26
Figure 8 : Carcinome rénal à cellules claires observé par IRM .....	27
Figure 9 : Résultats de survie globale de l'étude CARMENA. ....	32
Figure 10 : Critères discriminants dans l'identification de thérapeutique En oncologie... 34	
Figure 11 : Inhibiteurs des points de contrôle immunitaire CTLA-4 et PD-1/L1 .....	47
Figure 12 : Étude CheckMate 25 : courbe de survie médiane d'univolumab versus sunitinib dans le cancer du rein avancé .....	48
Figure 13 : Photos montrant les résultats histopathologiques des métastases pancréatiques du cancer rénal. ....	60
Figure 14 : Tomodensitométrie des métastases pancréatiques .....	63
Figure 15 : L'imagerie par résonance magnétique montre l'évolution exemplaire des métastases pancréatiques du cancer des cellules rénales.....	64

## **LISTE DES TABLEAUX**

Tableau 1 : Le grade nucleaire de Fuhrman.....	12
Tableau 2 : Classification de Motzer ou du MSKCC.....	13
Tableau 3 : La classification de Heng .	14

## **LISTE DES ANNEXES**

Annexe 1 : Indice de karnofsky.....	82
Annexe 2 : Le grade nucléaire de Furamen.....	82
Annexe 3 : Classification de Motzer ou du MSKCC.....	83
Annexe 4 : La classification de heng. ....	83



# *SOMMAIRE*

<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>1</b>
<b>PREMIERE PARTIE</b> .....	<b>4</b>
I. Epidémiologie et facteurs de risques du cancer du rein .....	5
1. Epidémiologie descriptive .....	5
2. Epidémiologie analytique .....	6
2.1. Facteurs de risque non modifiables .....	6
2.1.1. L'âge .....	6
2.1.2. Le sexe .....	6
2.1.3. Facteurs génétiques.....	6
2.2. Facteurs de risque modifiables .....	7
2.2.1. Le tabac.....	7
2.2.2. L'obésité .....	7
2.2.3. L'hypertension artérielle (HTA).....	7
2.2.4. L'insuffisance rénale terminale avec dialyse.....	8
2.2.5. Autres.....	8
II. Histologie et pronostic des tumeurs rénales.....	8
1. Histologie des tumeurs rénales .....	8
2. Le pronostic .....	9
2.1. Les facteurs pronostiques .....	9
2.1.1. Les facteurs pronostiques cliniques .....	9
2.1.2. Les facteurs pronostiques histologiques .....	11
2.2. Les systèmes pronostiques .....	13
III. L'oncogénèse et l'angiogénèse du cancer du rein .....	14
1. L'oncogénèse .....	14
1.1. La voie VHL/HIF/VEGF et ses inhibiteurs.....	15
1.2. La voie PI3K/AKT/mTOR et ses inhibiteurs .....	18
2. Angiogénèse du cancer du rein .....	20
2.1. Le Gène VHL .....	20
3. VEGF (vascular endothelial growth factor).....	22

4. Application au cancer du rein métastatique .....	22
IV. Dépistage ; diagnostic et bilan d'extension .....	24
1. Dépistage.....	24
2. Diagnostic .....	24
2.1. Les manifestations cliniques .....	24
2.2. La paraclinique .....	25
2.2.1. La radiologie.....	25
2.2.1.1. L'échographie abdominale .....	25
2.2.1.2. La tomodensitométrie (TDM) abdominale .....	26
2.2.2. La biologie .....	27
2.2.3. La biopsie .....	28
3. Bilan d'extension .....	28
3.1. L'extension locale .....	28
3.2. L'extension à distance .....	29
V. Prise en charge thérapeutique .....	30
1. Traitement chirurgical.....	30
1.1. La chirurgie du site primaire .....	30
1.2. La chirurgie des métastases .....	32
2. Traitement médical .....	33
2.1. Le traitement antiangiogénique (Les thérapies ciblées ).....	33
2.1.1. Le terme de cible .....	33
2.1.2. Les différentes classes de drogues actives avec leurs effets secondaires .....	35
2.2. L'immunothérapie .....	46
2.2.1. L'immunothérapie classique.....	46
2.2.2. Les nouvelles immunothérapies .....	47
3. Les combinaisons.....	51
4. Les indications de traitement en fonction de la classification de Heng .....	55

<b>DEUXIEME PARTIE</b> .....	<b>58</b>
I. Présentation de l'observation .....	59
II. Discussion .....	65
<b>CONCLUSION</b> .....	<b>75</b>
<b>RESUMES</b> .....	<b>77</b>
<b>ANNEXES</b> .....	<b>81</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	<b>84</b>



***INTRODUCTION:(1-7)***

Le cancer du rein représente 3% des tumeurs solides de l'adulte (1). Il est le troisième cancer urologique après celui de la prostate et des tumeurs urothéliales (2). La grande majorité de ces tumeurs est représentée par les carcinomes à cellules claires. Malgré une augmentation des découvertes fortuites à un stade précoce, les formes d'emblée métastatiques ne sont pas rares et varient entre 10 à 40 % des cas. En outre, environ 30 % des patients deviendront métastatiques au cours du suivi après néphrectomie (3). Le cancer du rein est connu par sa radiorésistance et sa chimiorésistance, ce qui explique en partie le pronostic sombre des formes métastatiques avec une survie médiane allant de six à dix mois et un taux de survie à cinq ans inférieur à 10 % (3).

Jusqu'en 2006, le traitement du cancer du rein métastatique reposait principalement sur l'immunothérapie (interleukine 2 (IL-2) et INF-alpha) avec ou sans chirurgie associée. Cependant, le taux de réponse tumorale sous immunothérapie reste faible (4).

En situation métastatique, le traitement fait appel désormais aux antiangiogéniques dont l'avènement a révolutionné la prise en charge du cancer du rein métastatique ces dix dernières années. Dès lors, les stratégies de première et deuxième ligne n'ont pas cessé d'être rediscutées, en tenant compte des nouvelles molécules sur le marché et des résultats des différents essais thérapeutiques (3).

Le récent développement des thérapies ciblant l'angiogenèse tumorale a transformé le pronostic des patients atteints d'un cancer du rein métastatique (CRM). Ces nouveaux traitements ont permis d'augmenter la survie des malades et se sont rapidement imposés comme un standard des traitements de première ligne du CRM (5) , mais leur utilisation à long terme entraîne par ailleurs un nouveau spectre d'effets secondaires.

Un défi principal avec les ITK est l'équilibre de l'efficacité clinique et des toxicités associées de la thérapie à long terme. Des pauses de traitement ont été incorporées dans le développement des ITK VEGFR pour limiter les toxicités, suggérant qu'un traitement continu n'est pas toujours nécessaire et que des périodes prolongées de traitement pourraient être possibles sans compromettre les résultats cliniques.

Ensuite ; l'arsenal thérapeutique a considérablement changé, et l'énoncé doit donc être actualisé depuis la dernière mise à jour de l'énoncé consensuel du Réseau canadien de recherche en cancer du rein (RCRCR) en 2017,

Les résultats publiés de trois études de phase III portant sur des inhibiteurs de point de contrôle immunitaire ont montré de façon convaincante la supériorité de ces agents par rapport à un traitement ciblé initial seulement chez certaines populations de patients(6,7).

Ici, nous rapportons un cas d'arrêt du sunitinib chez un patient atteint d'une maladie stable après une rémission partielle de longue durée. Cette observation fournit des données importantes à la discussion en cours sur l'arrêt du traitement avec des inhibiteurs de la tyrosine kinase.



*PREMIERE PARTIE*

# **I. Epidémiologie et facteurs de risques du cancer du rein**

## **1. Epidémiologie descriptive :(8 -15)**

Le cancer du rein est le troisième cancer 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.

## **2. Epidémiologie analytique :(16-24)**

Parmi les facteurs de risque identifiés, il faut différencier les facteurs de risque non modifiables des facteurs de risque modifiables.

### **2.1. Facteurs de risque non modifiables**

#### **2.1.1. L'âge**

Le risque du cancer du rein augmente avec l'âge et atteint principalement les sujets de plus de 65 ans.

#### **2.1.2. Le sexe**

Le cancer du rein est deux fois moins fréquent chez la femme que chez l'homme.

#### **2.1.3. Facteurs génétiques**

Les formes héréditaires du cancer du rein représentent 2 à 3% des cas et touchent des patients plus jeunes (l'âge moyen d'apparition étant de 35 ans). Une mutation au niveau du gène Von Hippel-Lindau (VHL), gène suppresseur de tumeurs porté par le bras court du chromosome 3, en est la cause la plus fréquente (17). Elle concerne principalement la maladie de VHL, maladie à transmission autosomique dominante qui se traduit par une atteinte bilatérale et multifocale. Le cancer du rein commun familial est également dû à une mutation au niveau de ce gène. D'autres formes héréditaires du cancer du rein existent, mais elles concernent d'autres gènes et sont beaucoup plus rares : le carcinome rénal papillaire familial ou héréditaire, la léiomyomatose cutanée familiale, le syndrome de Birt-Hogg-Dubé, la sclérose tubéreuse de Bourneville...

## **2.2. Facteurs de risque modifiables**

### **2.2.1. Le tabac**

Le rôle du tabac dans le développement des tumeurs rénales est clairement établi et celui-ci représente le principal facteur de risque du cancer du rein. Ceci s'explique par l'élimination rénale des substances cancérigènes contenues dans le tabac et dans la fumée de cigarette, qui vont favoriser des conditions hypoxiques et conduire à l'activation de certaines voies cellulaires contribuant au cancer du rein [18]. Le risque relatif de carcinome à cellules rénales (CCR) est presque deux fois plus important chez un gros fumeur (> 20 cigarettes par jour) qu'un non fumeur [18]. Il est dose-dépendant et diminuerait après un arrêt du tabac depuis plus de 10 ans [17, 18]. Le tabagisme passif pendant plus de 20 ans pourrait également augmenter le risque de cancer du rein [18].

### **2.2.2. L'obésité**

Le risque relatif du cancer du rein augmente avec l'Indice de Masse Corporelle (IMC). Il est 1,5 fois plus élevé chez des patients avec un IMC compris entre 25 et 30 et 2,5 fois plus élevé chez des patients avec un IMC > 30 [17]. Le stress oxydatif, la consommation d'acides gras polyinsaturés à risque d'oxydation, ou encore, les espèces réactives de l'oxygène qui sont libérées suite à des lésions cellulaires [19] sont différents facteurs qui conduisent à une peroxydation lipidique accrue des tubules rénaux proximaux dans ces populations. Or, celle-ci, pourrait être corrélée à une augmentation du risque de cancer du rein [20]. Néanmoins, ce mécanisme n'est pas clairement validé.

### **2.2.3. L'hypertension artérielle (HTA)**

L'HTA favorise la survenue d'un cancer du rein, avec un risque relatif compris entre 1,5 et 4 selon les études et qui augmente avec l'élévation de la pression artérielle. Une explication possible serait comme dans le cas de l'obésité, une augmentation de la peroxydation lipidique [20]. Certaines études [21, 22] évoquaient également un rôle possible des antihypertenseurs, plus particulièrement des diurétiques thiazidiques, sans toutefois être affirmatives. Ces études ont été réfutées par la suite : après 5 ans sous antihypertenseur, il y a une diminution de ce risque grâce à l'abaissement de la pression artérielle [23].

#### **2.2.4. L'insuffisance rénale terminale avec dialyse**

Les sujets atteints d'insuffisance rénale terminale et dialysés depuis plus de trois ans sont à risque de développer des lésions multikystiques qui favorisent la survenue de CCR (incidence 3 à 6 fois plus élevée que dans la population générale) (16). Le diagnostic est posé à un plus jeune âge chez ces patients, mais dans la majorité des cas, il s'agit d'un CCR tubulopapillaire, de meilleur pronostic que dans le reste de la population (atteinte ganglionnaire et métastases rares) [24]. De même, le risque de cancer du rein est plus important chez les patients transplantés.

#### **2.2.5. Autres**

D'autres facteurs de risque sont également évoqués dans la littérature : expositions professionnelles à certains produits chimiques (amiante, trichloréthylène, plomb, cadmium,...), alimentation hypercalorique, utilisation prolongée de phénacétine,... mais ces facteurs sont controversés.

## **II. Histologie et pronostic des tumeurs rénales**

### **1. Histologie des tumeurs rénales :(25-31)**

Le cancer du rein est une pathologie particulièrement hétérogène, la classification OMS 2016 recense actuellement 55 sous-types différents de tumeurs rénales (25).

Une approche histopathologique des carcinomes du rein a été proposée en 1985, basée sur la définition de six types histologiques définis par leur origine tissulaire rénale (26). Les principales tumeurs rénales, par ordre de fréquence, sont les suivantes :

- Le carcinome à cellules claires : il s'agit du sous-type le plus fréquent et représente 70 à 75% de l'ensemble des carcinomes du rein (25). 95% des cas sont sporadiques et 5% s'intègrent dans des syndromes héréditaires.

- Le carcinome papillaire : il représente 10 à 15% des cas et est caractérisé génétiquement par une trisomie au niveau des chromosomes 7 et 17. La classification d'Elbé permet de distinguer deux sous-types : le sous-type 1 constitué essentiellement de cellules

basophiles et le sous-type 2 constitué essentiellement de cellules éosinophiles et qui peut présenter des anomalies génétiques supplémentaires comme la perte du chromosome Y et des aberrations dans les chromosomes 8, 9, 12, 16 et 20 (27).

- Le carcinome chromophile : il représente 5% des tumeurs épithéliales rénales malignes. Il est plus fréquent chez la femme (25). Sur le plan génétique, il se caractérise par des hypo-diploïdies, des pertes des chromosomes 1, 2, 6, 10, 13, 17 et 21 et des gains des chromosomes 4, 7, 15, 19 et 20 (28) (29).

- Le carcinome de Bellini : qui est une variante rare (moins de 1% des tumeurs rénales) et très agressive (30), avec un tiers des cas d'emblée métastatiques (31).

- Le carcinome médullaire : très rare et très agressif, avec 95% des maladies métastatiques au diagnostic et atteint souvent des jeunes patients (20 – 30 ans).

- Le carcinome à translocation Xp11/TFE3 fusion : tumeur rare qui atteint généralement les enfants et implique la translocation du gène TFE3 au niveau du bras court du chromosome 11 (région Xp11.2) (25).

## **2. Le pronostic :(32 -45)**

### **2.1. Les facteurs pronostiques**

#### **2.1.1. Les facteurs pronostiques cliniques**

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

- Échelle de statut de performance-ECOG :

0. Patient entièrement actif, capable d'effectuer les mêmes activités pré-morbides sans restriction.

1. Patient restreint dans ses activités physiques, mais ambulatoires et capables d'effectuer des activités légères ou sédentaires, par ex. : travaux ménagers légers ou tâches administratives.

2. Patient ambulatoire et capable de s'occuper de lui, mais incapable d'effectuer des activités. Debout > 50% de la journée.
3. Patient capable de soins limités, alité ou au fauteuil > 50% de la journée.
4. Patient complètement handicapé, ne pouvant s'occuper de lui. Totalement allité ou confiné au fauteuil.

Indice de Karnofsky en %	
100%	Normal, pas de signe de maladie, aucun problème fonctionnel.
90%	Normal, signes et symptômes de la maladie minimes.
80%	Fonctionnement normal du corps mais demandant un effort supplémentaire, quelques signes ou symptômes de la maladie.
70%	La personne peut se prendre en charge mais est incapable de travailler ou d'avoir une activité normale.
60%	Nécessite une aide occasionnelle mais peut prendre en charge la plupart de ses besoins personnels.
50%	Nécessite une aide suivie et des soins médicaux fréquents.
40%	Handicapé, nécessite une aide et des soins particuliers. Personne dépendante.
30%	Sévèrement handicapé. Personne dépendante.
20%	État grave. Nécessite un soutien actif. Absence totale d'autonomie.
10%	Processus fatal progressant rapidement.

**Figure 1 : Indice de Karnofsky en % .**

## 2.1.2. Les facteurs pronostiques histologiques

- 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.

<b>Traduction de la classification TNM 2009 des carcinomes rénaux (UICC)</b>	
<b>T – TUMEUR PRIMITIVE</b>	
TX – Renseignements insuffisants pour classer la tumeur primitive	
T0 – Pas de signe de tumeur primitive	
T1 – Tumeur intrarénale ≤ 7 cm dans son plus grand diamètre	
T1a – tumeur ≤ 4 cm	
T1b – tumeur > 4 cm et ≤ 7 cm	
T2 – Tumeur intrarénale > 7 cm dans son plus grand diamètre, limitée au rein	
T2a – tumeur > 7 cm et ≤ 10 cm	
T2b – tumeur > 10 cm, limitée au rein	
T3 – Tumeur étendue aux veines majeures ou aux tissus périrénaux mais sans envahissement de la glande surrénale ipsilatérale ni dépassement du fascia de Gérota	
T3a – Tumeur macroscopiquement étendue à la veine rénale ou à ses branches segmentaires (contenant des muscles) ou tumeur envahissant la graisse péri rénale et/ou le tissu adipeux du sinus rénal (hile rénal) mais sans dépassement du fascia de Gérota	
T3b – Tumeur macroscopiquement étendue à la veine cave au-dessous du diaphragme	
T3c – Tumeur macroscopiquement étendue à la veine cave au-dessus du diaphragme ou envahissant la paroi de la veine cave	
T4 – Tumeur étendue au-delà du fascia de Gérota (y compris l'extension par contiguïté à la glande surrénale ipsilatérale)	
<b>N – ADÉNOPATHIES RÉGIONALES</b>	
NX – Renseignements insuffisants pour classer l'atteinte des ganglions lymphatiques	
N0 – Pas d'atteinte des ganglions lymphatiques régionaux	
N1 – Atteinte d'un seul ganglion lymphatique régional	
N2 – Atteinte de plus d'un ganglion lymphatique régional	
<b>M – MÉTASTASES À DISTANCE</b>	
M0 – Pas de métastases à distance	
M1 – Métastases à distance	

Figure 2 : Classification TNM 2009 des tumeurs renales .

- Le Grade nucléaire

Le grade nucléaire de Fuhrman (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 Fuhrman 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).

**Tableau 1 : Le grade nucléaire de Fuhrman.**

GRADE	Noyaux	Nucléoles	Survie à 5 ans	Survie à 10 ans
I	Ronds, réguliers Environ 10 µm	Absents ou peu visibles au grossissement x 400	76%	88%
II	Ronds, Un peu irréguliers Environ 15 µm	Visibles mais petits au grossissement x 400	72%	75%
III	Très irréguliers Environ 20 µm	Visibles, larges, proéminents au grossissement x 100	51%	51 à 40%
IV	Pléomorphes Multilobés > 20 µm	Proéminents Chromatine irrégulière	43%	43 à 31%

- 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.

- 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.

- 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).

## 2.2. Les systèmes 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
Hémoglobininémie	Inférieure à la normale
Calcémie corrigée	Supérieure à la normale
LDH	Supérieure à 1,5 fois la normale

**Tableau 3 : La classification de Heng .**

<b>Classification de HENG</b>	
Index de Karnofsky (performance status)	Inférieur à 80 %
Intervalle libre entre le diagnostic et le traitement Systémique	Inférieur à 1 an
Hémoglobininémie	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).

### **III. L'oncogénèse et l'angiogénèse du cancer du rein**

#### **1. L'oncogénèse :(46 -49)**

L'oncogénèse est la transformation d'une cellule normale en cellule tumorale du fait de mutations au niveau de l'ADN. Il s'agit d'un processus long, pouvant durer plusieurs dizaines d'années, au cours desquelles les cellules cancéreuses se multiplient de façon anarchique et acquièrent un certain nombre de caractéristiques.

Les cellules cancéreuses se différencient des cellules normales dans la mesure où elles deviennent insensibles aux signaux extérieurs et présentent un comportement autonome et indépendant. Elles acquièrent de nouvelles fonctionnalités permettant de proliférer indéfiniment et d'envahir les tissus à distance (46).

Dix mécanismes fondamentaux de l'oncogenèse ont été répertoriés par Hanahan et Weinberg en 2011 (47) :

- 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.

Chacun de ces mécanismes peut potentiellement être ciblé par une molécule appartenant à la classe des thérapies ciblées (Figure 3).

### **1.1. La voie VHL/HIF/VEGF et ses inhibiteurs :(48)**

Le cancer du rein est une tumeur hypervascularisée qui présente des taux de VEGF (Vascular endothelial growth factor) circulant très importants (Pouessel D, 2008). 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.

#### **• 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  $\alpha$  et  $\beta$ . La régulation de la sous-unité  $\alpha$  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 $\alpha$  ce qui permet sa dégradation par le protéasome. La présence d'oxygène est au préalable, nécessaire à l'hydroxylation de HIF $\alpha$  par la propylhydroxylase (PHD). En situation d'hypoxie ou en cas d'inactivation de VHL, HIF $\alpha$  s'hétérodimérise avec la sous-unité  $\beta$  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 $\beta$ )
- § Transport du glucose (GLUT 1)
- § Glycolyse (6PF2K) • Contrôle du pH (CA IX)
- § Prolifération cellulaire (PDGF $\beta$  et TGF $\alpha$ )
- § 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 4).

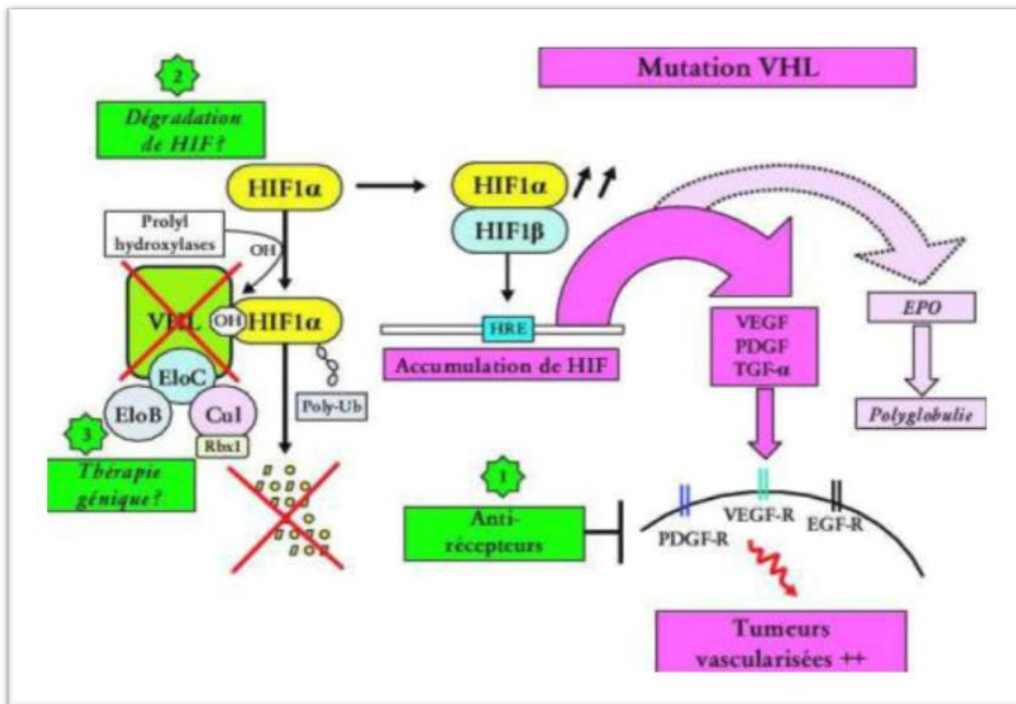
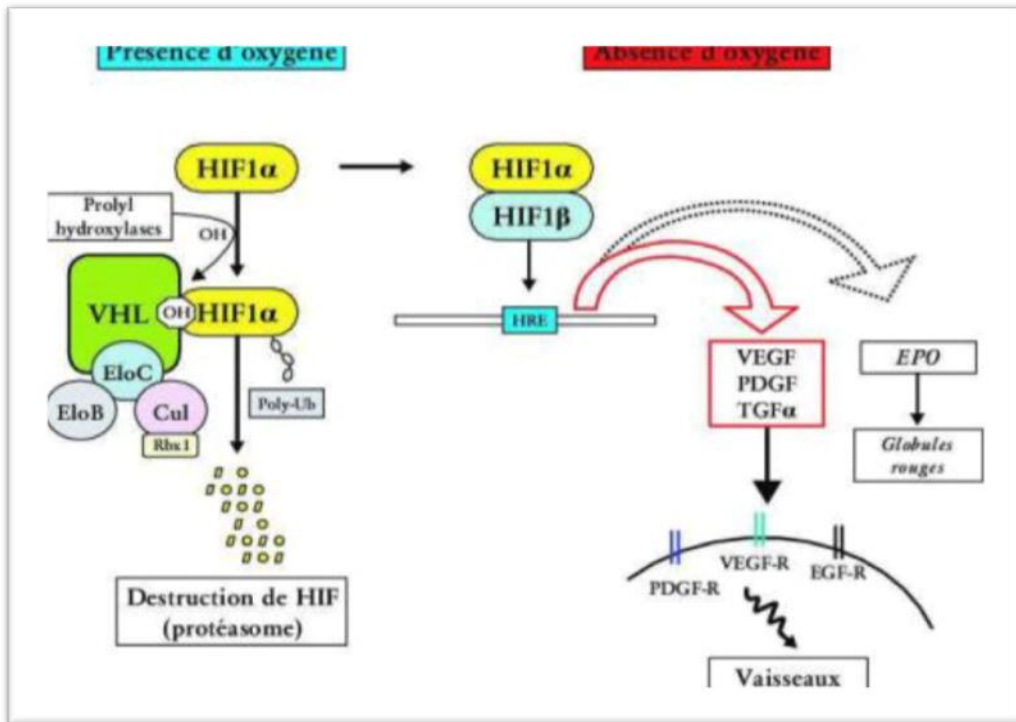


Figure 3 : Rôle du gène VHL dans la réponse tissulaire à l'hypoxie en présence d'oxygène, en absence d'oxygène et en cas de mutation du gène VHL .

Le facteur majoritairement impliqué dans l'oncogenèse du CCR à cellule claires est le VEGF. Il joue un rôle essentiel dans la néoangiogenèse (Ferrara N, 2003) .

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.

La perte de fonction du gène VHL permettant l'activation de la voie VHL/HIF/VEGF apparaît 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.

## **1.2. La voie PI3K/AKT/mTOR et ses inhibiteurs : (49)**

- 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-inositoltriphosphate (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 5).

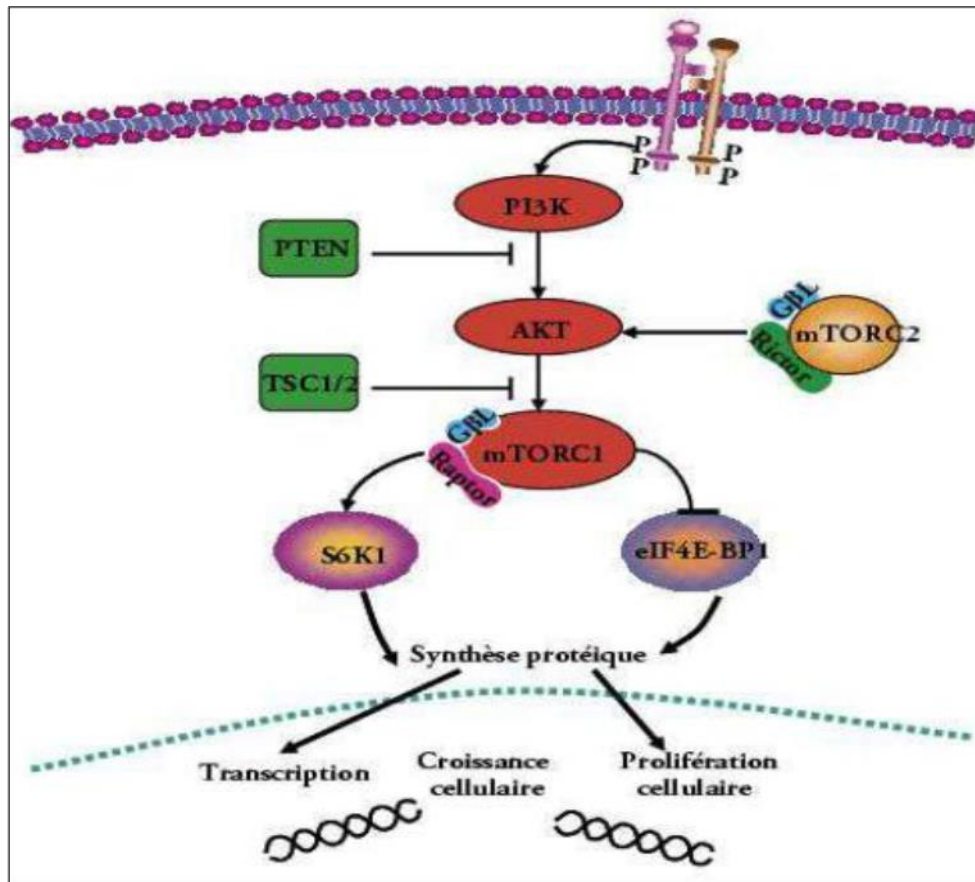


Figure 4 : Schéma de la voie PI3K/AKT/mTOR.

En situation physiologique, une phosphatase appelée PTEN (phosphatase and tensin homologe 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 RIPTOR (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 $\alpha$ , 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 .

## **2. Angiogenèse du cancer du rein :(50.51)**

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 proangiogéniques, 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).

### **2.1. Le Gène 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 (Hypoxia-inducible factor) : HIF-1 $\alpha$ , HIF 2 $\alpha$  et HIF-3 $\alpha$  : en situation de normoxie, HIF1 $\alpha$  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- $\alpha$  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- $\alpha$ s'accumule dans la cellule et se lie aux facteurs HIF- $\beta$ . Le complexe HIF (composé de la réunion de HIF- $\alpha$  et HIF- $\beta$ ) 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) → angiogénèse.
- EGFR (Epithelial Growth Factor Receptor) type 1 → croissance cellulaire tumorale.
- PDGF $\beta$  (platelet-derived growth factor).
- Glut1 (transporteur de glucose).
- TGF $\alpha$ .
- CA9.
- Erythropoïétine.

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

- Angiogénèse.
- Augmentation de la croissance cellulaire et survie en condition d'hypoxie.

- Adaptation à un pH bas.
- Environnement pauvre en nutritif.
- Finalement, développement de métastases.

### **3. 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.

### **4. Echappement du système immunitaire (Application au cancer du rein métastatique) : (50.51)**

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 6).

Actuellement il existe 3 types de molécules :

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

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

La biologie des cancers du rein a permis d'identifier les protéines et les voies responsables de l'angiogénèse 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.

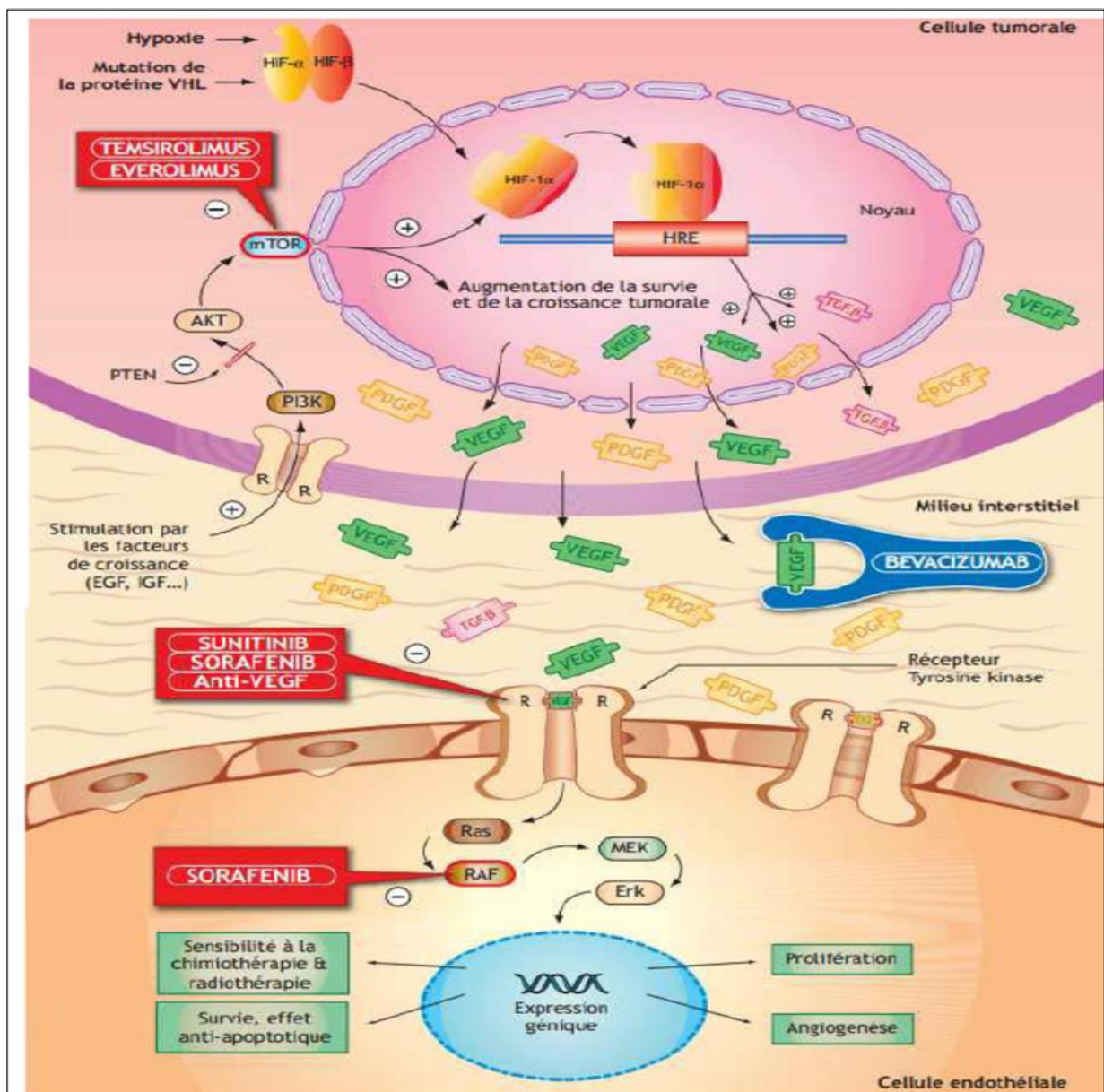


Figure 5 : Action des thérapies ciblées [50].

## **IV. Dépistage ; diagnostic et bilan d'extension**

### **1. Dépistage**

Il n'existe pas de campagne de dépistage pour le cancer du rein car celui-ci ne répond pas aux critères établis par l'OMS justifiant un dépistage : prévalence faible dans la population générale, coût élevé du dépistage, ...

En revanche, il est recommandé de dépister les enfants dès l'âge de 5 ans dans les familles où il y a des cas de maladie de VHL. Il consiste en un dépistage génétique qui permet de mettre en évidence une mutation au niveau du gène VHL. Une imagerie abdominale annuelle est recommandée car il existe un risque de 2,7% de découverte par an de nouvelle lésion rénale (21). Ce contrôle annuel est également souhaitable chez les patients hémodialysés et les patients transplantés, qui sont des personnes particulièrement à risque de carcinome tubulo-papillaire.

### **2. Diagnostic**

#### **2.1. Les manifestations cliniques : (52-64)**

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. Le cancer du rein ne provoque pas de symptômes aux premiers stades de développement et c'est seulement pour les formes les plus avancées que des signes apparaissent tels que la triade dans 6 à 10% des cas : hématurie, douleur du flanc, masse palpable abdominale, ou par d'autres signes non spécifiques dans 30% des cas (amaigrissement, fatigue, fièvre, ...), on parle de syndrome paranéoplasique. Dans un tiers des cas, le cancer du rein est diagnostiqué à un stade déjà métastatique, métastases ayant une localisation principalement pulmonaire (75%), osseuse, hépatique ou cérébrale. Le cancer du rein étant découvert avec présence de métastases dans 25% des cas (53,54).

## **2.2. La paraclinique**

Les tumeurs rénales sont le plus souvent découvertes par échographie ou tomographie abdominale. La multiplication des examens d'imagerie ces dernières années a permis une détection plus précoce des cancers du rein.

### **2.2.1. La radiologie**

#### **2.2.1.1. L'échographie abdominale :**

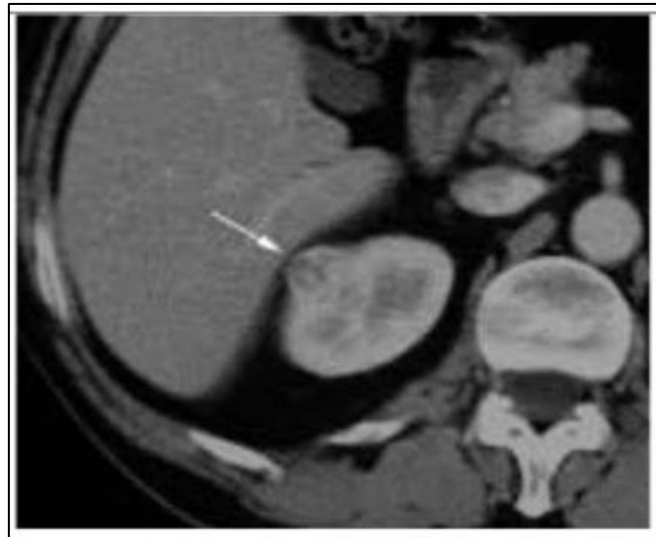
L'échographie abdominale est une méthode non invasive permettant de réaliser des coupes longitudinales, transversales, frontales, sagittales ou obliques. Elle permet de mettre en évidence une masse solide ou kystique, avec parfois des calcifications. L'échographie a une sensibilité de 85% pour les lésions de plus de 3 cm, de 60% pour les tumeurs inférieures à 3 cm, mais une faible spécificité. En cas d'obésité, l'image peut manquer de netteté, ce n'est donc pas un examen de référence. Cependant, son faible coût en fait un très bon examen de routine (55,56).



**Figure 6 : Carcinome rénal à cellules claires observé par échographie (56)**

### 2.2.1.2. La tomодensitométrie (TDM) abdominale

La tomодensitométrie, appelée couramment « scanner », permet d'obtenir des images en 2D ou 3D des structures anatomiques, d'étudier en détails la cavité abdominale et ses organes, et de rechercher la présence éventuelle de métastases, d'un envahissement veineux ou des ganglions au contact de la tumeur. Le protocole suivi dans l'exploration du rein comprend un passage avant et un passage après administration d'un produit de contraste. C'est l'examen de référence pour suivre l'évolution de la maladie (57). L'inconvénient de cette méthode est la dose de rayons X reçue par le patient, en effet, la quantité de rayons X utilisée dans ce protocole correspond à ce que reçoit une personne en trois ans par le rayonnement naturel. La TDM est contre-indiquée en cas de grossesse, d'insuffisance rénale ou d'allergie aux produits de contraste. Chez les patients atteints de diabète de type 2, ceux traités par metformine doivent arrêter le traitement le jour de l'examen et le reprendre 48h après l'examen, avec un avis médical. En effet, les produits de contraste iodés sont susceptibles de provoquer des néphropathies et de diminuer la fonction rénale. La metformine étant éliminée par voie rénale, on a alors une accumulation de metformine en cas d'administration de produits de contraste iodés, avec un risque élevé d'acidose lactique. L'acidose lactique se caractérisant par des crampes, une asthénie sévère et des douleurs abdominales et thoraciques peut provoquer un coma et la mort (58,59).

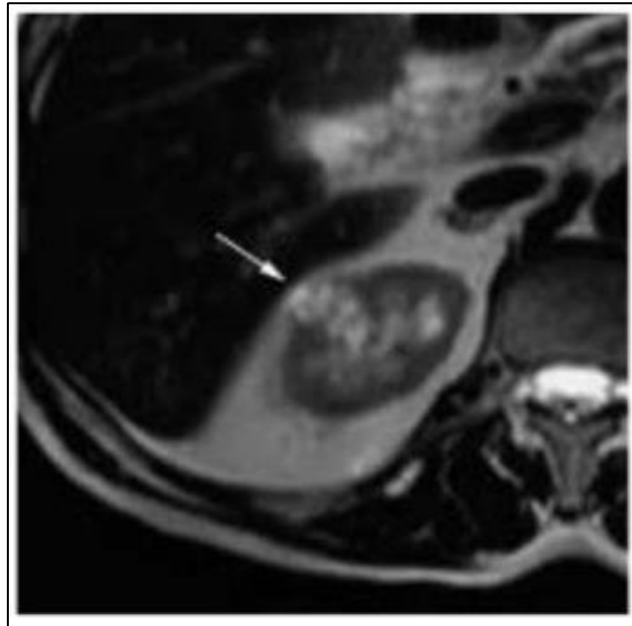


**Figure 7 : Carcinome rénal à cellules claires observé par TDM (56).**

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

On utilise les IRM dans les cas suivants :

- en cas de contre-indication pour la TDM
- pour caractériser certaines tumeurs en complément de la TDM
- au cours du diagnostic d'extension local.



**Figure 8 : Carcinome rénal à cellules claires observé par IRM (52)**

### **2.2.2. La biologie**

Le bilan biologique inclut obligatoirement deux examens : la numération de formule sanguine (NFS) qui permet de détecter une anémie ou une polyglobulie, et la créatininémie (créatinine plasmatique) qui permet d'évaluer la fonction rénale. On effectue également un contrôle de la vitesse de sédimentation et de la C-Reactive Protein (CRP) qui, quand elles sont élevées, peuvent indiquer un état infectieux lié au cancer (53).

### **2.2.3. La biopsie : (60)**

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:

o Les tumeurs inextirpables afin d'obtenir un diagnostic histologique précis avant le traitement.

o La suspicion d'une métastase rénale d'un cancer connu

o Les masses rénales chez les sujets à fortes comorbidités.

§ Les indications de principe :

o Les masses rénales sur rein unique, la PBP permet alors le diagnostic d'une tumeur bénigne.

o L'existence de tumeurs bilatérales en dehors d'un contexte de maladie héréditaire.

o La découverte d'une tumeur de moins de 4cm évitant ainsi un traitement chirurgical pour une tumeur bénigne.

o Les formes métastatiques étendues.

Elle est contre indiquée devant :

§ Une infection urinaire.

§ Un trouble de la coagulation.

§ Un déséquilibre tensionnel

## **3. Bilan d'extension :(61.64)**

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

### **3.1. L'extension locale**

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

- 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).

- 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.

- 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

### **3.2. L'extension à distance**

Le bilan d'extension va permettre de déterminer le stade d'évolution du cancer et s'il s'étend à d'autres organes :

- recherche systématique de l'existence de métastases pulmonaires par TDM thoracique
- recherche de l'existence de métastases osseuses par scintigraphie (quand présence de métastases) ou par TDM ou IRM osseuses (si signe d'alerte)
- recherche de l'existence de métastases cérébrales par TDM ou IRM cérébrale, en cas de symptômes ou de maladie métastatique évoluée .

## V. Prise en charge thérapeutique

Nous nous concentrerons dans ce travail sur la prise en charge du cancer du rein métastatique et en particulier le traitement anti angiogénique ; Ses effets secondaires ; et Son interruption temporaire au cours de la prise en charge du cancer du rein métastatique .

### 1. Traitement chirurgical

#### 1.1. La chirurgie du site primaire :(65)

Malgré la présence de métastases, la néphrectomie totale doit être discutée, pouvant apporter un bénéfice en termes de survie médiane et de qualité de vie, à condition que celle-ci soit réalisée avant la mise en route du traitement médical. Elle peut être recommandée chez les patients en bon état général, et avec une masse tumorale représentant plus de 80% de la masse tumorale globale (23,35).

Ce principe déjà admis est actuellement remis en cause dès l'arrivée des thérapies ciblées en particulier les antiangiogéniques.

La prise en charge de ces cancers d'emblée métastatiques varie selon l'état de santé du patient. Pour les patients particulièrement graves, trop fragiles pour subir une chirurgie, le recours à la néphrectomie est exclu (performance status PS > 1). Pour tous les autres, le traitement de première intention est basé depuis 2005 en une néphrectomie suivie, d'un traitement médical à base de Sunitinib, un inhibiteur de tyrosine kinase (SUTENT®), à raison de 50 mg pendant 4 semaines et 2 semaines off.

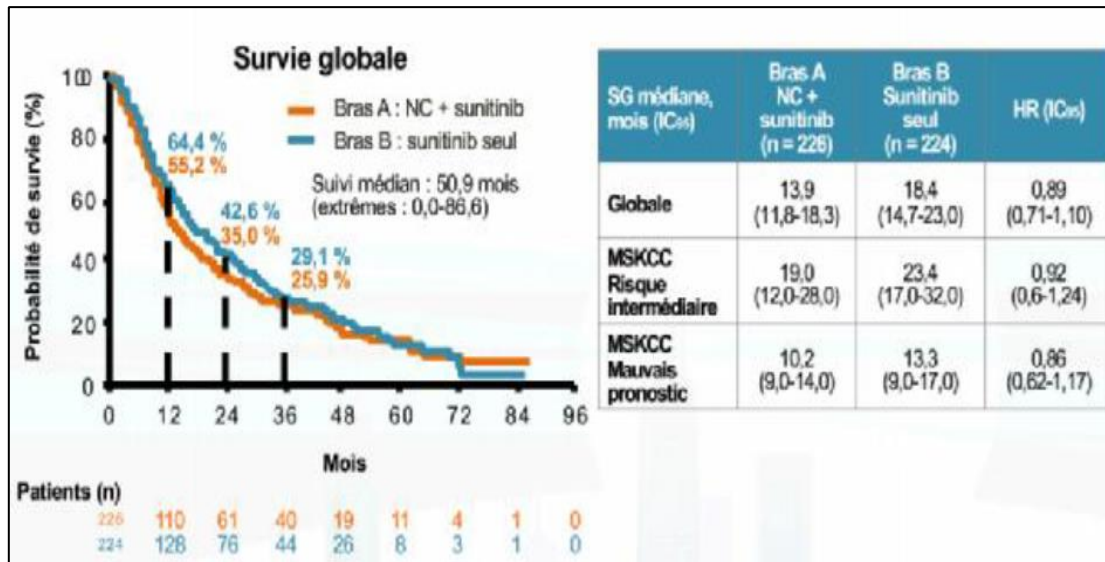
« Lorsque ces molécules sont découverts , elles ont montré leur capacité à ralentir la progression de la maladie. Nous nous sommes posé la question de savoir si la néphrectomie restait indispensable pour tous ces patients ou s'il fallait la réserver à certaines catégories », explique le Pr Arnaud Méjean. Pour les personnes en bon état général, avec une maladie métastatique de faible volume (petits nodules pulmonaires par exemple), la néphrectomie est nécessaire et le traitement médical par Sunitinib peut être retardé. Mais pour les patients ayant une maladie métastatique plus importante, cette option est-elle la plus adaptée ? Il n'y avait jusqu'à présent aucune certitude à ce sujet. C'est ainsi qu'est né le protocole CARMENA.

Carmena pour « CANcer, Rein, MEtastase, Nephrectomie, Antiangiogénique). Des études rétrospectives s'étaient déjà interrogées sur la pertinence de la chirurgie systématique dans le cancer du rein métastatique. CARMENA, est la première étude prospective, randomisée sur le sujet.

450 patients, 8 ans de suivi, 79 centres

L'étude CARMENA, soutenue par l'APHP et financée dans le cadre d'un PHRC s'est déroulée entre 2009 et 2017. Elle a inclus 450 patients, suivis dans 79 centres, par des équipes pluridisciplinaires d'oncologie et d'urologie. Elle s'est déroulée principalement en France mais également au Royaume-Uni et en Norvège. Elle s'adressait aux patients porteurs d'un cancer du rein à cellules claires, métastatiques au moment du diagnostic, dont l'état de santé permettait l'opération (PS 0 ou 1, métastases limitées). Son but était de déterminer, si, pour ces patients, un traitement par SUNITINIB seul était ou non équivalent à l'approche traditionnelle associant la chirurgie et la thérapie ciblée. Il s'agissait donc d'une étude de « non infériorité ». Les patients ont été randomisés, divisés en deux bras, l'un recevant le traitement habituel (chirurgie puis Sunitinib), l'autre uniquement du Sunitinib (aux mêmes dosages et sur la même durée). L'âge moyen était de 63 ans dans le bras A (chirurgie puis thérapie ciblée), il était de 62 ans dans le bras B. 226 patients ont été inclus dans le bras standard et 224 dans le bras expérimental. Les typologies des patients étaient comparables. Une survie non-inférieure

La survie globale était Le but principal de l'étude CARMENA. Les objectifs secondaires : la survie sans récurrence, la réponse tumorale, le bénéfice clinique défini par le contrôle de la maladie au-delà de 12 semaines. D'autres critères étaient inclus comme le profil de tolérance. Sur un suivi médian de 50,9 mois, La courbe de survie globale montre que 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) .



**Figure 9 : Résultats de survie globale de l'étude CARMENA.**

« En termes statistiques, on peut donc conclure que le Sunitinib seul n'est pas inférieur au traitement chirurgie + Sunitinib. On peut donc conclure que les patients métastatiques, peuvent être traités immédiatement par SUNITINIB sans qu'il soit nécessaire de les opérer préalablement et il n'y aurait pas une perte de chance pour eux . »

Sur les autres paramètres (survie sans progression, bénéfice clinique...), la différence est également en faveur du bras Sunitinib seul. Tous les paramètres vont dans le même sens.

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.

## **1.2. La chirurgie des métastases:(66 ;67)**

. La chirurgie des métastases concerne les groupes à bon pronostic de Motzer, en effet, un patient pouvant bénéficier d'une chirurgie des métastases doit répondre à plusieurs critères (66) :

- Un intervalle libre supérieur à 12 mois entre la néphrectomie et l'évolution métastatique

- Une métastase unique
- Une première métastase
- Un bon état général
- Un âge inférieur à 60 ans
- Un caractère asynchrone de la métastase.

## **2. Traitement médical**

### **2.1. Le traitement antiangiogénique (Les thérapies ciblées )**

#### **2.1.1. Le terme de cible**

Le terme de « thérapie ciblée » qualifie les traitements anticancéreux visant à bloquer la croissance et/ou la propagation des cellules cancéreuses en s'attaquant spécifiquement à leurs anomalies moléculaires (68). En effet, elles ciblent des récepteurs ou des anomalies identifiées dans les voies de signalisation des cellules tumorales (qui contrôlent la prolifération cellulaire, la survie, l'invasion, l'apoptose, ou encore l'angiogénèse).

Les agents de thérapie ciblée exercent une action cytostatique qui cible le mécanisme de l'oncogénèse spécifique des cellules cancéreuses.(68).

les thérapies ciblées agissent comme des inhibiteurs spécifiques du processus tumoral que représentent des voies de signalisation dérégulées (69). Les thérapies ciblées ont de ce fait une plus grande spécificité d'action envers les cellules tumorales et permettent d'obtenir des index thérapeutiques plus larges .(71).

Le concept de « cible » provient de la découverte des voies de signalisation fortement impliquées dans l'oncogénèse. Ces voies de signalisation ne sont pas spécifiques de la cellule cancéreuse. En effet, elles sont présentes au sein de cellules saines où elles participent à la croissance, la différenciation cellulaire, la régulation de l'homéostasie, .... (70). Cependant certaines d'entre elles sont dérégulées, positivement ou négativement, et jouent ainsi un rôle majeur dans le processus de cancérisation en permettant l'acquisition des compétences nécessaires à la transformation maligne (indépendance vis-à-vis des signaux de croissance, résistance à l'apoptose, phénotype invasif et métastasant, ...) (69).

Toute molécule protéique, nucléique ou lipidique caractérisant une cellule tumorale peut être considérée comme une cible potentielle. Ce sont des cibles théoriques. Cependant elles ne possèdent pas toutes le même potentiel thérapeutique. Pour qu'une cible soit considérée comme pertinente, il faut qu'elle soit exprimée par un grand nombre de cellules tumorales, qu'elle soit accessible par une thérapeutique et que son ciblage ait un impact clinique (68). Il existe différents types de cibles quant à leur degré de responsabilité dans l'oncogénèse. Une cible passive a aucune fonction ou une fonction minimale au sein de la cellule tumorale. Une cible est dite active quand son rôle est actif dans le processus tumoral. Son inhibition a des répercussions sur le fonctionnement de la cellule (69).

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.

- Pertinence de cette cible dans le contexte du cancer
- Validation de la cible comme importante sur plusieurs modèles expérimentaux de tumeurs (transgénique et xéno greffée)
- 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)

**Figure 10 : Critères discriminants dans l'identification de thérapeutique En cancérologie.**

## **2.1.2. Les différentes classes de drogues actives avec leurs effets secondaires :**

Les principales drogues actives sont :

- Les inhibiteurs de la tyrosine kinase (TKI) .
  - Les inhibiteurs de mTOR.
  - Anticorps monoclonal anti-VEGF (associé à l'interferon- $\alpha$ ).
- a) Les inhibiteurs des tyrosines-kinases (TKI) :

Les inhibiteurs de la voie du facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF) sont des agents importants dans le traitement du CCR. Les données confirment systématiquement les avantages d'une monothérapie par un inhibiteur sélectif de la voie du VEGF par rapport à l'interféron alfa (IFNa) ou à un placebo chez les patients atteints d'un CCR avancé ou métastatique qui n'ont jamais été traités. En outre, ces agents ont un rôle établi pour le traitement ultérieur des patients qui ont progressé après une immunothérapie ou un traitement moléculaire ciblé antérieur.

Bien qu'un certain nombre d'agents soient disponibles, il n'existe que des données limitées permettant de comparer un agent par rapport à l'autre. Les options disponibles sont les suivantes:

- Les inhibiteurs de la tyrosine kinase (TKI) du VEGF , y compris cabozantinib, pazopanib, sunitinib, axitinib, lenvatinib et sorafenib

### ❖ Le Pazopanib :(72)

Le pazopanib est un agent administré par voie orale qui inhibe les TK associées au VEGF, au facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGF) et aux récepteurs Kit.

L'activité du pazopanib a été initialement démontrée dans un essai de phase III qui a recruté 435 patients qui ont été répartis au hasard entre le pazopanib et un placebo, tous présentant un bon pronostic ou pronostic intermédiaire [72]. Environ la moitié d'entre eux n'avaient jamais été traités et l'autre moitié avait déjà reçu une thérapie aux cytokines. Par

rapport au placebo, le pazopanib a eu pour résultat :

- une augmentation significative de la survie sans progression (médiane, 9 mois contre 4 mois, ratio de risque [HR] pour la récurrence 0,46, 95% CI 0,34-0,62).

- Pas d'amélioration de la survie globale (médiane, 23 contre 21 mois, HR pour la mortalité 0,91, IC à 95% 0,71-1,16). Toutefois, l'absence de bénéfice en termes de survie globale était probablement due au taux élevé de croisement et à l'utilisation des autres traitements après la progression de la maladie chez les patients du groupe du placebo.

#### ❖ Le Sunitinib :(73-82)

Le sunitinib inhibe les TK du récepteur du VEGF ainsi que d'autres TK associées au récepteur du PDGF et à l'oncogène c-Kit.

Plusieurs schémas de sunitinib ont été évalués dans des études cliniques. Sur la base des résultats de ces essais, nous avons généralement préféré de commencer le traitement avec un schéma utilisant des cycles de trois semaines ; deux semaines sous médicament (50 mg) suivis d'une semaine sans traitement.

Dans l'essai initial qui a établi l'efficacité du sunitinib et a servi de base à l'approbation réglementaire, le sunitinib a été commencé à une dose initiale de 50 mg pendant quatre semaines, suivie de deux semaines de repos . Des études ultérieures de phase II et un petit essai randomisé de phase II ont montré qu'un schéma de 50 mg pendant deux semaines suivi d'une semaine de repos est mieux toléré, avec des effets secondaires réduits, des réductions de doses moins importantes et une efficacité similaire. Une analyse rétrospective des patients qui sont passés d'un schéma de quatre semaines sur deux semaines à un schéma de deux semaines sur une semaine a également confirmé cette approche alternative .

Bien que les données soient limitées, le sunitinib semble être efficace quel que soit l'âge. Dans une étude rétrospective qui a inclus plus de 1000 patients non traités auparavant, il n'y a pas eu de différences significatives dans la survie sans progression (médiane, 11 contre 10 mois) et la survie globale (26 contre 24 mois) chez les patients respectivement <70 ans et ≥70 ans. Des résultats similaires ont été signalés chez les patients recevant du sunitinib après une progression de leur traitement antérieur par des cytokines. Cependant, les patients ≥70 ans

ont présenté une toxicité liée au traitement significativement plus importante. Les décisions relatives à l'administration du sunitinib chez les patients âgés doivent être basées sur les risques liés au traitement et sur les objectifs et les préférences de chaque patient.

❖ Cabozantinib :(83\_86)

Le cabozantinib est une petite molécule TKI qui cible le récepteur VEGF. Il inhibe également les gènes MET et AXL, qui sont associés à un mauvais pronostic et au développement d'une résistance à l'inhibition du VEGF. Le cabozantinib a été comparé à l'évérolimus chez des patients précédemment traités et au sunitinib chez des patients non traités.

La dose et la formulation approuvées du cabozantinib (Cabometyx) pour le CCR sont différentes à celles utilisées pour le cancer médullaire métastatique de la thyroïde (Cabometriq), et les deux formes de cabozantinib ne doivent pas être échangées [83].

Le Cabozantinib peut avoir une valeur particulière chez les patients souffrant de métastases osseuses, un sous-ensemble de patients atteints d'un CCR avancé qui a un pronostic relativement mauvais [85]. Dans une analyse secondaire chez 142 patients atteints de métastases osseuses, le cabozantinib a amélioré à la fois la survie sans progression (médiane 7,4 contre 2,7 mois, HR 0,33, 95 % CI, 0,21-0,51) et la survie globale (médiane 20,1 contre 12,1 mois, HR 0,54, 95 % CI 0,34-0,84) par rapport à l'évérolimus [84]. L'expression des divers biomarqueurs plasmatiques, en particulier le MET, peut également identifier un sous-ensemble de patients répondant mieux au cabozantinib [86].

Toxicité :(87 ;88)

La toxicité chez les patients du groupe de cabozantinib a été significative, 68 % des patients ayant subi un événement de grade 3 ou 4 [88]. Parmi les toxicités graves (grade  $\geq 3$ ) associées au cabozantinib, on compte [87] :

- Hémorragie (2,1 contre 1,6% avec l'évérolimus)
- Perforation gastro-intestinale et / ou fistule (1,2 contre 0,0 pour cent)
- Événements thrombotiques et embolies pulmonaires (7,3 contre 2,5 et 3,9 contre 0,3 pour cent, respectivement)
- Hypertension (15 contre 7,1%)

- Diarrhée (11 contre 2%)
- Syndrome d'érythrodysesthésie palmo -plantaire (42 contre 6 pour cent)
- Un syndrome de leucoencéphalopathie postérieure réversible a également été signalé avec le cabozantinib .

❖ L'Axitinib : (87-91)

L'axitinib est un inhibiteur de la tyrosine kinase administré par voie orale des récepteurs VEGF 1, 2 et 3. L'axitinib a eu un taux de réponse plus élevé que le sorafenib dans les essais cliniques randomisés. Cependant, l'axitinib n'a pas été directement comparé au pazopanib ou au sunitinib comme traitement initial, ni au cabozantinib comme traitement ultérieur.

L'hypertension sous axitinib semble être un biomarqueur prometteur de la réponse au traitement. Bien que l'ajustement de la dose d'axitinib à des niveaux produisant de l'hypertension puisse améliorer son efficacité tant chez les patients naïfs de traitement que chez ceux dont la maladie progresse sous immunothérapie, les avantages de cette approche n'ont pas été clairement établis.

Dans un essai randomisé de phase II, 213 patients n'ayant jamais été traités ont été traités avec de l'axitinib (5 mg deux fois par jour) pendant quatre semaines, puis répartis au hasard entre un titrage de la dose d'axitinib (par étapes de 5 à 7 mg à 10 mg deux fois par jour en fonction de la tolérance) ou axitinib avec un titrage de la dose du placebo [89]. Les taux des réponses objectives étaient plus élevés chez les patients recevant un dosage titré d'axitinib que chez ceux recevant un placebo (54 % contre 34 %) ; en outre, les patients recevant de l'axitinib avec une pression artérielle diastolique  $\geq 90$  mmHg après deux semaines de traitement avaient également des taux de réponse objective plus élevés (65 % contre 50 %) et une survie médiane sans progression (23 mois contre 14 mois) par rapport à ceux ayant une pression artérielle diastolique plus faible [90]. Cependant, la survie sans progression était similaire entre l'axitinib et le titrage du placebo (médiane 14,5 contre 15,7 mois, HR 0,85, 95% CI 0,54-1,35), ce qui suggère que le titrage de l'axitinib jusqu'à ce que l'hypertension soit observée n'a pas influencé les résultats chez une majorité de patients.

Chez les patients dont la maladie progresse sous immunothérapie, l'utilisation de l'axitinib titré comme traitement ultérieur reste expérimentale, n'ayant été évaluée que dans une seule étude de phase II [91]. Le dosage titré de l'axitinib n'a pas été directement comparé dans ce contexte avec le dosage standard de l'axitinib ou d'autres inhibiteurs du VEGF, soit en monothérapie (par exemple, le cabozantinib), soit en association avec d'autres agents (par exemple, le lenvatinib plus l'évérolimus).

❖ Le Sorafenib : (92)

Le sorafenib est un puissant inhibiteur à petite molécule de plusieurs ITK, notamment le récepteur 2 du VEGF, le FLT3, le récepteur du PDGF et le récepteur 1 du facteur de croissance des fibroblastes (FGFR1) . Il inhibe également le C-raf et le B-raf de type mutant et sauvage. La Raf kinase est un médiateur important de la voie Ras/Raf/MEK. Bien que les mutations activatrices de la voie de B-raf (BRAF) n'aient pas été identifiées dans l'organisme, une activation constitutive de la de voie BRAF (Raf, MEK et ERK) a été observée dans environ 50 % des tumeurs [92].

Le sorafénib est principalement limité à une utilisation en tant qu'agent moléculaire de deuxième ligne . Le sorafénib n'a pas de rôle précis dans l'approche des patients non traités auparavant.

b) Les effets secondaires des inhibiteurs de la tyrosine kinase :(93\_105)

❖ L'hypertension artérielle (HTA) : complication ou facteur prédictif ?

L'HTA est une des complications les plus fréquentes des traitements ciblés. Mais elle pourrait également être un marqueur de l'efficacité des anti-VEGF voire un objectif thérapeutique intermédiaire . Sa prévalence serait liée à une plus grande activité, comme cela a été montré avec le sunitinib surtout sur l'HTA grade 3. Dans cette étude les patients hypertendus avec un meilleur taux de réponse que ceux qui ne l'étaient pas . À l'inverse l'absence d'HTA pourrait prédire un manque d'efficacité et conduire à une modification du schéma thérapeutique même si les essais cliniques doivent encore le démontrer.

En termes d'effets secondaires, elle expose les patients aux accidents cardio-vasculaires classiques notamment coronariens mais également à des risques moins connus comme la

leuco-encéphalopathie postérieure réversible (RPLS) décrite avec le bevacizumab et le sorafénib. Il s'agit d'un syndrome associant HTA aigüe, céphalées, troubles de la vision et troubles de la conscience dont l'aspect est typique en IRM cérébrale sous la forme de signaux hyperintenses en T2 dans les lobes occipitaux.

Le traitement de l'HTA permet la normalisation de l'état clinique et de l'IRM. Le mécanisme est à ce jour inconnu.

Les effets secondaires sur le système vasculaire concernent tous les inhibiteurs de l'angiogenèse affectant le VEGF et peuvent retentir sous la forme d'HTA mais aussi de protéinurie, thrombose et d'hémorragie.

❖ Troubles cutanés :

Les troubles cutanés rapportés sous anti-VEGF sont fréquents et peuvent être une des causes de l'arrêt du traitement. La prescription de mesures symptomatiques sont essentielles pour s'assurer de l'adhésion du patient à la poursuite du traitement.

Les troubles cutanés affectant les patients sous sorafenib ou sunitinib sont essentiellement : le syndrome pied-main , des hémorragies striées sous-unguéales, un érythème facial et un oedème péri-orbitaire .

Le syndrome pied-main est en fait très particulier et ne ressemble pas à celui décrit avec les chimiothérapies. Il s'agit d'un érythème acral de la paume des mains et de la plante des pieds survenant quelques semaines après le début du traitement. Il se présente sous la forme d'un érythème symétrique et douloureux accompagné d'une hyperkératose et d'une desquamation souvent précédée de paresthésies. Il peut toucher également les zones périunguéales. Les douleurs sont parfois intenses obligeant une réduction de doses voire un arrêt du traitement. D'autres manifestations cutanées sont également décrites. La physiopathologie de ces troubles est inconnue. Ils disparaissent à l'arrêt du traitement.

Les mesures préventives sont essentielles et notamment le traitement chez le pédicure d'une hyperkératose préexistante : chaussettes en coton, semelles absorbant les chocs, chaussures légères, crèmes hyperhydratantes. On peut également utiliser les dermocorticoïdes.

#### ❖ Hypothyroïdie :

Des perturbations du bilan thyroïdien ont surtout été constatées avec le sunitinib (Rini BI). Dans cette étude rétrospective portant sur 66 patients traités pour cancer du rein métastatique, 85 % avaient une ou plusieurs anomalies de la fonction thyroïdienne incluant T3, T4 et TSH. Parmi eux 84 % avaient des symptômes possiblement attribuables à l'hypothyroïdie notamment la fatigue, l'anorexie, les oedèmes. Sur le plan physiopathologique, il semble que le sunitinib inhibe la fixation du VEGF sur les cellules thyroïdiennes. Le traitement doit être une supplémentation en hormones thyroïdiennes en cas de retentissement clinique. Le sorafénib peut s'accompagner d'un hypothyroïdisme mais moindre puisque seulement 21 % des patients avaient des anomalies du bilan thyroïdien .

#### ❖ Diarrhées :

Elles sont classiques avec le sunitinib et le sorafenib. Elles doivent être évaluées en fonction de leur retentissement clinique et biologique : nombre de selles par jour, déshydratation (pli cutané, sécheresse des muqueuses, perte de poids, créatininémie). S'il n'y a pas de retentissement majeur, le traitement associe Smecta (6 sachets/j) + Imodium (2 gélules après la 1re selle liquide puis 1 gélule toutes les 2 h sans dépasser 8 gélules/j. En cas de diarrhées persistantes ou d'emblée grade 3 ou 4, l'hospitalisation est requise. Les perforations digestives ont été essentiellement décrites dans les traitements des cancers colorectaux.

#### ❖ Hémorragies et thromboses

L'origine des saignements est variable : épistaxis, hémoptysie,

hématémèse, maelena, saignements d'origine gynécologique, hémorragie cérébrale. Ce sont essentiellement les anti-VEGF, sunitinib, sorafénib et bevacizumab, qui sont à l'origine de saignements évalués dans la littérature jusqu'à 26 %, 15 % et 33 % respectivement. L'épistaxis en est le principal reflet et nécessite le plus souvent aucun autre traitement que le méchage. Les accidents hémorragiques graves, grade 3 à 5, peuvent survenir avec une incidence de 9 % et une mortalité de 6 %. Les accidents thromboemboliques peuvent également survenir notamment sous bévacizumab.

La physiopathologie s'explique par le rôle du VEGF qui stimule la prolifération et la survie des cellules endothéliales mais également facilite l'intégrité vasculaire. En inhibant cette fonction, on crée les conditions favorables à des accidents vasculaires [9]. Toutefois la présence de la tumeur avec l'émergence de vaisseaux anarchiques, tortueux et anormaux joue un rôle majeur et central dans ces saignements.

❖ Toxicités hématologiques :

Elles peuvent se traduire par une anémie, une thrombopénie ou une neutropénie. Elles sont contrôlées par des NFS, plaquettes régulièrement. De principe toute neutropénie fébrile doit être hospitalisée. Les anémies, après vérification de l'absence de saignement actif et/ou aigu, justifient le plus souvent d'une transfusion en hospitalisation ambulatoire. En cas d'anémie chronique, la prescription d'érythropoétine peut être justifiée. En cas de thrombopénie, un taux de plaquettes > 75000 ne justifie aucune prescription spécifique sinon une surveillance.

En cas de taux de plaquettes < 75000, une réduction de dose peut être justifiée.

❖ Toxicité neurologique :

Leucoencéphalopathie postérieure Il s'agit d'une atteinte centrale, occipitopariétale, observée chez des patients traités par sorafenib, combinant des céphalées, des crises convulsives, des troubles de la vision et une HTA aiguë sévère .

Le mécanisme responsable est une vasoconstriction, associée à des microthrombi des petits vaisseaux puis à une apoptose capillaire, avec rupture de la barrière hématoencéphalique et oedème cérébral focal. L'imagerie par IRM montre une hypoperfusion de la substance blanche. Il s'agit d'une complication sévère, réversible à l'arrêt du traitement, mais contre-indiquant sa reprise.

❖ 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.

❖ Les troubles généraux :

- La fatigue est inhérente à la maladie cancéreuse :

mais peut être rapportée et accrue en sévérité en fonction des doses utilisées. Ainsi, la fatigue engendrée par l'utilisation de sorafénib ou de sunitinib est plus fortement ressentie trois à quatre semaines après l'instauration du traitement . Toutefois, il est important d'identifier des causes de fatigue secondaires qui doivent être traitées avant toute prise en charge. Une hypothyroïdie, une anémie, une dépression, une insomnie, la douleur, la poly médication et/ou la malnutrition peuvent en être la cause.

- Les douleurs musculosquelettiques sont fréquemment :

décrites lors de l'utilisation de nilotinib, dasatinib et imatinib (40, 10 et 10 à 15 % respectivement) . Les crampes musculaires sont d'une intensité légère à modérée et généralement localisées au niveau des mains, des pieds, des cuisses et des mollets.

c) Les inhibiteurs de mTOR :

La cible mécaniste de la voie de la rapamycine (mTOR) est en aval de la voie de la phosphoinositide 3-kinase et de l'AKT qui est régulée par le gène suppresseur de la tumeur de la phosphatase et de l'homologue de la tensine (PTEN) . Bien que les inhibiteurs de mTOR aient une certaine activité, le temsirolimus et l'évérolimus ont un rôle limité, voire nul, dans le CCR avancé, sauf chez les patients dont la maladie est réfractaire au traitement initial par des inhibiteurs de la tyrosine kinase (TKI) du récepteur du facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF) ou qui présentent des mutations dans la voie PI3K.

❖ Temsirolimus :(106\_108)

Des essais randomisés ont montré que le temsirolimus a une activité dans les CCR avancés ou métastatiques, mais d'autres options sont préférées pour le traitement initial et de deuxième ligne.

● Dans un essai de phase III, 626 patients non traités auparavant ont été répartis au hasard entre le temsirolimus, le temsirolimus plus interféron alpha (IFNa) ou l'IFNa en monothérapie [107]. Le temsirolimus a prolongé de manière significative la survie globale médiane par rapport à l'IFNa en monothérapie (10,9 contre 7,3 mois, rapport de risque [HR] pour la mortalité 0,73, IC à 95% 0,58-0,92). La combinaison du temsirolimus et de l'IFNa n'a pas apporté de bénéfice supplémentaire.

● dans l'essai d'INTORSECT 512 patients qui avaient progressé sous sunitinib, le temsirolimus était moins actif que le sorafenib [108]. La survie globale était plus courte (médiane, 12,3 contre 16,6 mois, HR 1,31, 95% CI 1,05-1,63).

● Dans l'essai de BEST (E2804) 361 patients qui n'avaient pas reçu de traitement ciblé préalable, les patients ont été répartis au hasard entre le bevacizumab en monothérapie, le bevacizumab plus le temsirolimus, le bevacizumab plus le sorafenib ou le sorafenib plus le temsirolimus [106]. Aucune des combinaisons n'a amélioré la survie sans progression par rapport au bevacizumab en monothérapie ; les deux combinaisons contenant le temsirolimus avaient un indice thérapeutique pire que celui du bevacizumab en monothérapie.

❖ Évériolimus :

L'évérolimus est un inhibiteur de mTOR administré par voie orale. Bien que l'évérolimus soit actif chez les patients atteints d'un CCR avancé [109,110], les essais randomisés utilisant des comparateurs actifs plutôt que des placebos n'ont pas établi un rôle en tant que traitement initial ou de deuxième ligne.

● Dans l'essai de RECORD-3 de phase II, 471 patients non traités auparavant ont été répartis au hasard entre l'évérolimus et le sunitinib [111,112]. La survie sans progression, le critère d'évaluation principal, était pire avec l'évérolimus (7,9 contre 10,7 mois, HR 1,4, 95% CI 1,2-1,8). La survie globale sans progression après le passage au sunitinib après l'évérolimus était inférieure à celle du sunitinib suivi par l'évérolimus (21,1 contre 25,8 mois).

● Deux grands essais randomisés ont démontré que l'évérolimus est significativement moins efficace que le cabozantinib ou le nivolumab chez les patients déjà traités (113)

d) Les effets indésirables des inhibiteurs de mTOR : (114-115)

Les inhibiteurs de mTOR sont associés à des multiples effets secondaires, bien que les toxicités graves (grade 3 ou 4) ne soient pas courantes.

Des réactions d'hypersensibilité ont été rapportées avec le temsirolimus peuvent être graves ou menacent le pronostic vital [114]. Une prémédication à la diphenhydramine (25 à 50 mg par voie intraveineuse [IV] avant chaque dose de temsirolimus) est recommandée.

- Temsirolimus et l'évérolimus ont été associés à une pneumonie chez 0,5 à 5 % des patients lors des études cliniques, qui dans certains cas comportaient une toxicité grave et des décès. Une évaluation radiologique de base (radiographie pulmonaire ou tomographie assistée par ordinateur [CT]) est conseillée pour tous les patients lorsqu'un inhibiteur de mTOR est envisagé. Une imagerie de suivi périodique doit être effectuée même en absence de symptômes cliniques.

- Des cas des infections opportunistes à *Pneumocystis jirovecii pneumoniae*, y compris des décès, ont été signalés chez des patients traités par le temsirolimus [115]. Il est donc fortement recommandé de suivre de près les symptômes respiratoires.

- Des autres toxicités fréquentes comprenant l'asthénie, les éruptions cutanées, l'anémie, les nausées, l'anorexie et l'hyperglycémie .

e) L' Anticorps monoclonal : le bévacizumab (116-123)

Bevacizumab plus interféron alfa :

Le bevacizumab est un anticorps monoclonal qui se lie au VEGF circulant et empêche son interaction avec le récepteur du VEGF. Deux essais de phase III ont montré une amélioration de la survie sans progression avec le bevacizumab plus IFN $\alpha$  par rapport à l'IFN $\alpha$  seul. Cependant, aucun essai ne compare le bevacizumab plus IFN $\alpha$  avec le bevacizumab seul.

- Dans l'essai d'AVOREN, 649 patients non traités auparavant ont été répartis au hasard entre IFN $\alpha$  plus bevacizumab ou un placebo (116\_120). L'association IFN $\alpha$  plus bevacizumab a augmenté de façon significative la survie sans progression par rapport à l'association d'IFN $\alpha$  plus placebo (médiane, 10,2 contre 5,5 mois, HR 0,63, 95% CI 0,45-0,72), et on a constaté une tendance à l'amélioration de la survie globale (médiane, 23,3 contre 21,3 mois, HR 0,86, 95% CI 0,72-1,04).

● Dans l'essai de CALGB 90206, 732 patients atteints d'un CCR métastatique et n'ayant jamais été traités ont été répartis au hasard entre IFNa plus bevacizumab ou IFNa plus placebo [121,122]. Le traitement par bevacizumab plus IFNa a entraîné une amélioration de la survie sans progression (médiane, 8,5 contre 5,2 mois, HR 0,71, 0,61-0,83) et une tendance à l'amélioration de la survie globale (médiane, 18,3 contre 17,4 mois, HR 0,86, p = 0,07).

● Dans l'essai de BEST (E2804), 331 patients sans traitement antiangiogénique préalable ont été répartis au hasard entre le bevacizumab en monothérapie, le bevacizumab plus temsirolimus, le bevacizumab plus sorafenib ou le sorafenib plus temsirolimus [123]. L'activité du bevacizumab (évaluée par la survie sans progression) n'a pas été améliorée par l'ajout de sorafenib ou de temsirolimus ou par l'utilisation de sorafenib plus temsirolimus. Les taux de toxicité grave (grade 3 ou plus) étaient significativement plus faibles avec le bevacizumab en monothérapie qu'avec les trois schémas thérapeutiques combinés (44 contre 77 à 84 %).

## **2.2. L'immunothérapie**

### **2.2.1. L'immunothérapie classique**

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

a- 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.

b- L'interféron alpha 2a :

L'IFN  $\alpha$ 2a est un analogue de l'IFN  $\alpha$  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, d'ADN, et de 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.

## 2.2.2. Les nouvelles immunothérapies :(124\_143)

a- 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 .

❖ 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.

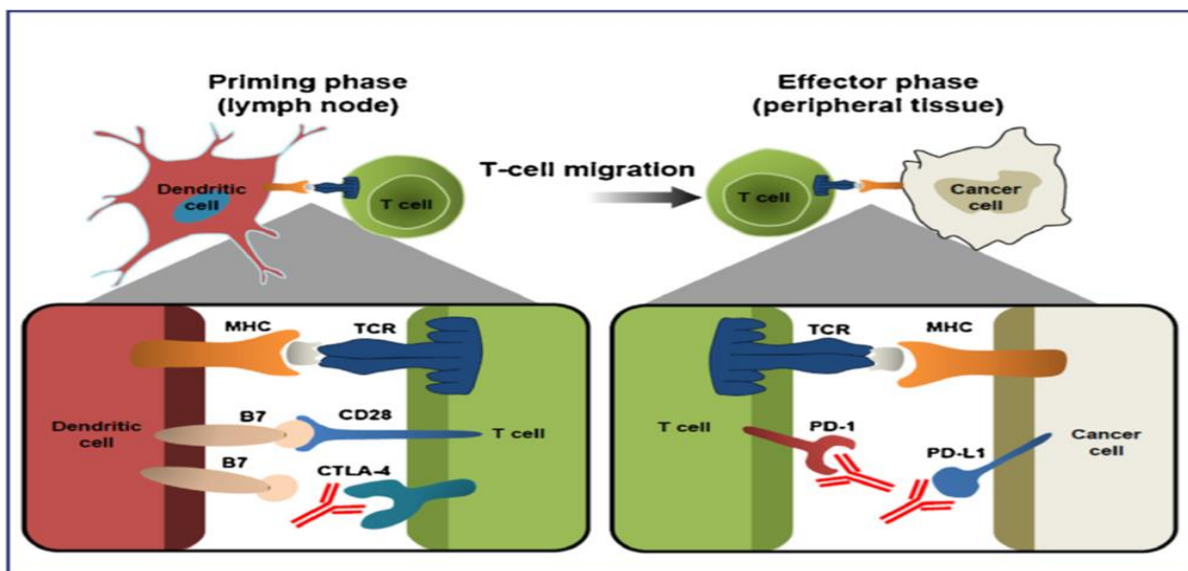


Figure 11 : Inhibiteurs des points de contrôle immunitaire CTLA-4 et PD-1/L1 .

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 (IC95 % : 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) (Fig. 18).

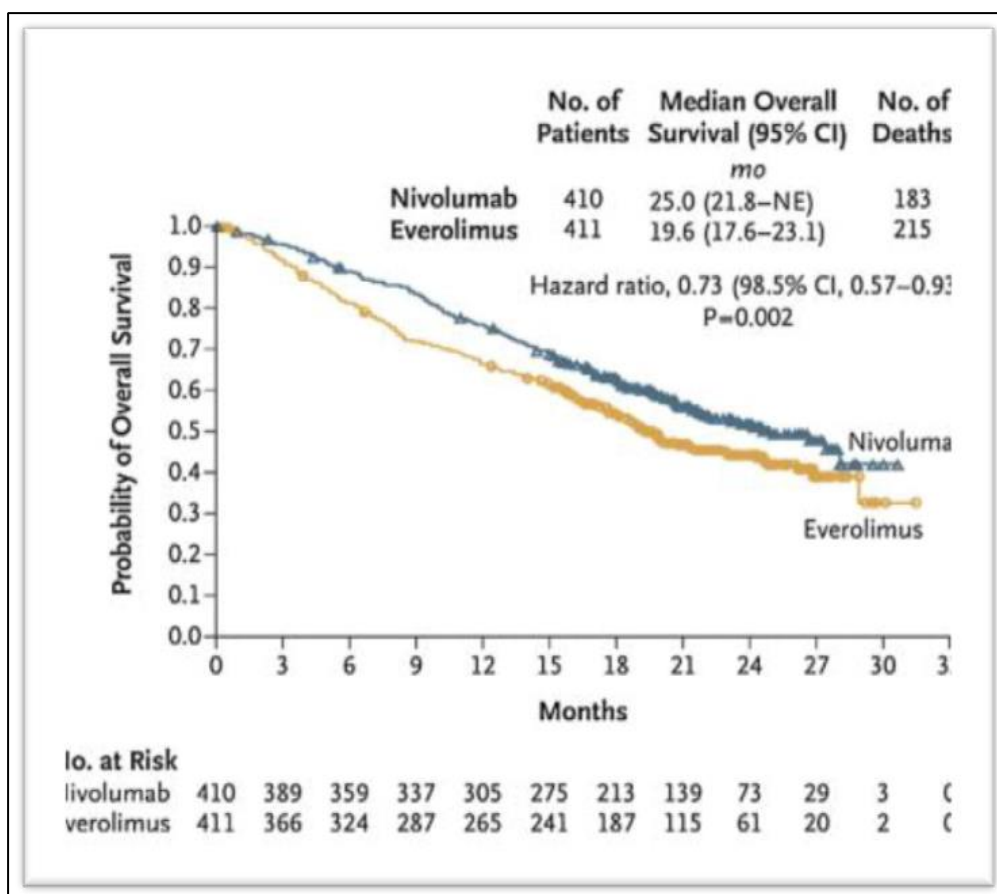


Figure 12 : Étude CheckMate 25 : courbe de survie médiane de nivolumab versus sunitinib dans le cancer du rein avancé .

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 PD-L1 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 %) . 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 [14].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 prétraités[10].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 anti-cancéreuse ce qui correspond au cycle cancer immunité décrit par Chen et Mellman .

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

❖ 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 %).

❖ 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 .

### 2.2.3 La toxicité de l'immunothérapie :(144\_145)

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, hypophysites, . . .), le foie (cytolyse). Si les patients présentant des antécédents de maladies autoimmunes 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.

### **3. Les combinaisons**

#### ❖ Les combinaisons des thérapies ciblées avec l'immunothérapie : ( 135)

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) a 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 [20]. 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. LaSSP 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 [135].

❖ Axitinib plus pembrolizumab :(146)

Il a été démontré que l'agent antiangiogénique axitinib se combine efficacement et en toute sécurité avec le pembrolizumab, un inhibiteur des points de contrôle. Compte tenu des avantages pour la SG observés avec le pembrolizumab plus axitinib par rapport au sunitinib, nous considérons qu'il s'agit d'une option de première ligne appropriée pour les personnes atteintes d'un CCR avancé qui ne présentent aucune contre-indication à l'un ou à l'autre traitement. Cette combinaison n'a pas été directement comparée au nivolumab plus ipilimumab ou à l'axitinib plus avelumab, et étant donné les différences dans la population étudiée, la durée de l'étude, les centres participants et les critères d'évaluation de l'étude, les comparaisons entre les résultats de l'étude sont probablement problématiques, malgré leurs bras de contrôle communs.

Dans l'essai de phase III de KEYNOTE-426, 861 patients présentant un CCR à cellules claires avancé, non traité auparavant, ont été répartis au hasard entre le pembrolizumab plus l'axitinib et le sunitinib seul. Après un suivi médian de 13 mois, le pembrolizumab et l'axitinib ont donné les résultats suivants :

- SG améliorée (90 contre 78% à 12 mois, HR 0,53, IC 95% 0,38-0,74).
- SSP plus longue (médiane 15,1 contre 11,1 mois, HR 0,69, IC 95% 0,57-0,84).
- Taux de réponse objectifs supérieurs (59 contre 36%).
- Taux d'événements indésirables de grade 3 ou plus plus élevés (76 contre 71%). Dans les deux groupes, les événements indésirables les plus courants étaient la diarrhée et l'hypertension.

Ces avantages ont été constatés indépendamment de l'expression de la PD-L1 et de la classification de risque de l'International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium (IMDC). Les données sur la durée de la réponse et la survie hors traitement pour cette combinaison sont immatures.

Les données de cet essai ont conduit à l'approbation par la FDA américaine du pembrolizumab plus axitinib pour le traitement de première ligne des patients atteints d'un CCR avancé.

❖ Nivolumab plus ipilimumab :(147\_148)

Chez les patients atteints d'un RCC avancé, l'association nivolumab plus ipilimumab a montré un bénéfice en termes de survie et une toxicité favorable par rapport au sunitinib.

Dans l'essai de phase III CheckMate 214, 1096 patients atteints d'un CCR à cellules claires non traité, avancé ou métastatique, ont été répartis au hasard entre le nivolumab plus ipilimumab et le sunitinib [147]. Les patients présentant des métastases cérébrales et ayant été précédemment exposés à un traitement ciblé ou à un inhibiteur de point de contrôle a été exclus.

L'association de nivolumab (3 mg/kg) plus ipilimumab (1 mg/kg) a été administrée toutes les trois semaines à raison de quatre doses, suivie par le nivolumab en monothérapie (3 mg/kg) toutes les deux semaines. Le sunitinib a été administré à raison de 50 mg par jour pendant quatre semaines sur un cycle de six semaines.

Lors d'un suivi médian de 25 mois, les résultats ont été les suivants

- Pour l'ensemble de la population de l'étude en intention du traitement, la SG a été significativement augmentée avec le nivolumab plus l'ipilimumab (médiane non atteinte contre 32,9 mois, HR 0,68, 99,8% CI 0,49-0,95). Le taux de réponse objective a également augmenté de manière significative (39 contre 32 %), mais il n'y a pas eu de différence dans la SSP (médiane 12,4 contre 12,3 mois, HR 0,98).

- Pour les 847 patients présentant une maladie à risque intermédiaire ou faible, il y a eu une amélioration significative de la SG avec le nivolumab plus ipilimumab par rapport au sunitinib (médiane non atteinte contre 26 mois, HR 0,63, 95% CI 0,44-0,82) et du taux de réponse objective (42 contre 27%). La SSP médiane a également augmenté, mais elle n'a pas atteint la signification statistique (11,6 contre 8,4 mois, HR 0,82, 95% CI 0,64-1,05).

Cependant, la SSP et le bénéfice en termes de réponse semblent avoir été améliorés chez les patients atteints de tumeurs ayant une expression de PD-L1  $\geq 1$  pour cent. Le bénéfice

accru par rapport au sunitinib semble être en partie dû à la réduction de l'activité du sunitinib chez les patients atteints de tumeurs exprimant la PD-L1 par rapport à ceux dont les tumeurs ne l'expriment pas .

- Les effets secondaires et les données sur la qualité de vie ont également favorisé la combinaison du nivolumab plus l'ipilimumab par rapport au sunitinib [148]. La toxicité de cette combinaison était cohérente à celle observée lors de son utilisation dans d'autres indications.

L'association du nivolumab et de l'ipilimumab est approuvée par la Food and Drug Administration (FDA) des Etats unis pour le traitement des patients à risque intermédiaire et faible, non traités auparavant, atteints d'un CCR avancé, et elle est intégrée dans les lignes directrices de l'Association européenne d'urologie.

Il n'existe que des données limitées sur l'activité du nivolumab en monothérapie (c'est-à-dire administré sans ipilimumab) chez les patients n'ayant jamais été traités et présentant un RCC avancé. Le rôle du nivolumab en monothérapie ou d'autres bloqueurs de la voie PD-1 chez les patients non traités atteints d'une RCC avancée, et en particulier la contribution de l'ipilimumab à l'association nivolumab plus ipilimumab, reste à définir.

#### ❖ Combinaison du pembrolizumab et d'un inhibiteur d'IDO-1 : (141)

L'épacadostat 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  $\geq 3$  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 [141].

#### **4. Les indications de traitement en fonction de la classification de Heng :(149\_150)**

Stratification des risques :

Le choix du traitement des patients atteints d'une maladie avancée doit tenir compte des facteurs de risque pronostiques. La classification de Heng intègre six facteurs défavorables) [149].

- Statut de performance de Karnofsky (KPS)  $< 80\%$
- Délai entre le diagnostic et le traitement  $< 1$  an
- Concentration d'hémoglobine  $<$  à la normale
- Calcémie  $>$  à la normale
- Nombre de neutrophiles  $>$  à la normale
- Numération plaquettaire  $>$  à la normale

Les patients qui ne présentent aucun de ces facteurs de risque sont considérés comme présentant un bon pronostic , ceux qui présentent un ou deux sont considérés comme présentant un pronostic intermédiaire et ceux qui présentent trois facteurs de risque ou plus sont considérés comme présentant un mauvais pronostic .

En général, un traitement systémique est rapidement mis en place en présence d'une maladie non résecable, qu'elle soit métastatique ou localement avancée. Cependant, pour les patients asymptomatiques dont la charge de morbidité est limitée et dont le pronostic est bon , une surveillance active étroite peut représenter une alternative pour ceux qui souhaitent reporter le début du traitement et sa toxicité jusqu'à ce que l'évolution de la maladie soit mieux documentée [150].

## Pas de thérapie systémique préalable

- Pour les patients à Pronostic intermédiaire ou mauvais , l'immunothérapie avec la combinaison nivolumab plus ipilimumab est préférable lorsque ce schéma est disponible.

- Pour les patients à pronostic intermédiaire ou mauvais pour lesquels la combinaison nivolumab plus ipilimumab n'est pas disponible, le traitement ciblé antiangiogénique est la principale option. Parmi les agents disponibles, les agents préférés pour le traitement initial sont le pazopanib et le sunitinib. Il existe très peu de données sur le nivolumab en monothérapie en première ligne, qui peut également constituer une alternative pour certains patients.

- Pour ceux qui présentent un bon pronostic , le traitement ciblé antiangiogénique est la principale option. Les autres options pour les patients à bon pronostic comprennent l'immunothérapie par inhibiteurs de point de contrôle (nivolumab plus ipilimumab avec une tumeur à mort cellulaire programmée du ligand 1 [PD-L1] positif ou le nivolumab en monothérapie) ou l'observation pour les patients à bon risque dont la maladie évolue lentement

- Les principales agents thérapeutiques ciblées dans ce cadre de première ligne comprennent le pazopanib, le sunitinib et le cabozantinib. Il n'existe que peu de données permettant de comparer ces agents.

## Thérapie secondaire

- Pour les patients qui progressent après une immunothérapie initiale (blocage des points de contrôle), nous suggérons un traitement avec un inhibiteur de la tyrosine kinase (IKT) du VEGF. Les options comprennent l'axitinib, le cabozantinib, le sunitinib et le pazopanib.

- Pour les patients qui ont progressé après un traitement initial avec un inhibiteur de la voie VEGF, nous suggérons un traitement avec le nivolumab. Bien qu'il n'y ait pas de données, la combinaison nivolumab plus ipilimumab pourrait également être une option.

- Les patients qui ont progressé à la suite d'une immunothérapie et d'un ou deux cycles du traitement antiangiogénique peuvent bénéficier d'un traitement avec un autre agent ciblant

le VEGF ou le mTOR. Les patients doivent être encouragés à participer à des essais cliniques formels chaque fois que cela est possible.

**Tableau 4 : Tableau récapitulatif des indication de traitement en fonction de la classification de Heng.**

Le Pronostic	Pronostic intermédiaire ou mauvais.	pronostic intermédiaire ou mauvais pour lesquels la combinaison nivolumab plus ipilimumab n'est pas disponible	Un bon pronostic
Le traitement	l'immunothérapie avec la combinaison nivolumab plus ipilimumab	le traitement antiangiogénique est la principale option ; les agents préférés pour le traitement initial sont le pazopanib et le sunitinib	, le traitement antiangiogénique est la principale option. Les principales agents thérapeutiques ciblées dans ce cadre de première ligne comprennent le pazopanib, le sunitinib et le cabozantinib.



*DEUXIEME PARTIE*

## I. Présentation de l'observation

Il s'agit de monsieur T . A, âgé de 80 ans, originaire et habitant rabat, ingénieur des mines, marié et père de 04 enfants. Dans ses antécédants ,Rien à signaler sauf sa consommation occasionnelle d'alcool.

L'histoire de sa maladie remontait à l'année 1997 par une néphrectomie réalisée dans le cadre d'une masse rénale découverte lors d'un bilan d'amaigrissement. L'étude anatomopathologique de la pièce opératoire a conclu à un carcinome à cellules claires du rein. La tumeur rénale mesurait 32 × 31 mm de siège médio rénal de grade 2 selon le système de notation nucléaire Fuhrman (grandes cellules granuleuses claires) sans envahissement capsulaire, l'uretère et les ganglions lymphatiques hilaires étaient indemnes. Une tomodensitométrie thoracoabdominopelvienne ne révélait pas de lésions à distance. la scintigraphie osseuse était sans anomalies. La tumeur rénale a été classée T1 N0M0. Aucun traitement complémentaire n'était indiqué. Une surveillance semestrielle clinique était préconisée. Un scanner TAP était pratiqué chaque 6mois pendant les 4 premières années et chaque 2ans par la suite. Durant cette période de suivi ; le malade était asymptomatique jusqu'au mois de mai 2010. L'examen clinique était strictement normal . Une tomodensitométrie thoracoabdominopelvienne montrait de multiples lésions rehaussées dans la tête (40 × 50 mm) le corps (35 × 42 mm) et la queue (30 × 3 5 mm) du pancréas. Devant ces nodules pancréatiques, une biopsie scannoguidée a été réalisée objectivant une prolifération tumorale faite surtout de lobules de cellules claires qui sont pourvues d'un noyau faiblement anisocaryotique, à noyau rond ou ovalaire, muni rarement d'un nucléole punctiforme. L'activité mitotique était minime. Le cytoplasme des cellules tumorales était abondant et clair parfois éosinophile en de rares endroits. Les limites cytoplasmiques étaient nettes, ce qui confère aux cellules tumorales un aspect végétal. Le stroma était fait d'un réseau vasculaire capillaire bien développé avec absence de structures papillaires et d'images d'emboles vasculaires (Fig 15a).

Une étude immunohistochimique a été réalisée montrant des cellules tumorales exprimant, de façon intense et diffuse, le CD10 et la vimentine (Fig.15 b-c), et de façon focale l'antigène de membrane épithéliale. Cet aspect anatomopathologique était en faveur de

métastases pancréatiques d'un adénocarcinome à cellules claires dont le profil immunohistochimique cadrerait bien avec une origine rénale. Un bilan à la recherche d'autres localisations comprenant un scanner cérébral et thoracique ainsi qu'une scintigraphie osseuse, était normal.



**Figure 13 : Photos montrant les résultats histopathologiques des métastases pancréatiques du cancer rénal.**

a : Après coloration à l'hématoxyline et l'éosine (HE) (grossissement  $\times 200$ ).

b et c : Immunohistochimie : Cellules tumorales exprimant, de façon intense et diffuse le CD10 (grossissement  $\times 200$ ) et la vimentine (grossissement  $\times 400$ ).

Le dossier du malade a été discuté en réunion de concertation pluridisciplinaire entre chirurgien ; oncologue ; radiothérapeute et médecin radiologue. Devant cette maladie métastatique isolée et résécable, une pancréatectomie totale a été proposée au patient. Ce geste a été refusé par le patient après avoir été informé sur les risques de morbi-mortalité de ce type d'intervention.

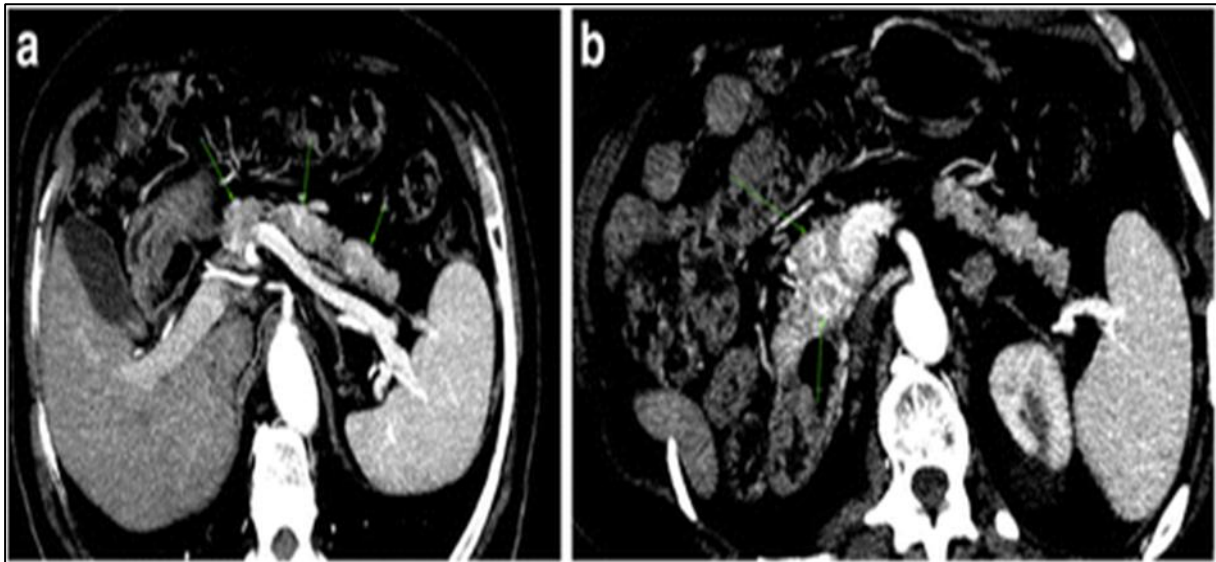
L'alternative d'un traitement antiangiogénique à base de sunitinib a été proposée au patient. Devant cette maladie asymptomatique avec un index mitotique faible et un score Heng (voir annexe) calculé qui classe la maladie à faible risque, une stratégie de surveillance active avec un traitement antiangiogénique à base de sunitinib administré de façon différée a été adoptée. Un scanner thoraco-abdomino-pelvien avec injection de produit de contraste a été donc pratiqué tous les 4 mois.

En mai 2014, le contrôle tomодensitométrique a objectivé une augmentation de la taille des lésions pancréatiques. L'évaluation cardiaque de base était normale. Une hémogramme complète était normale (tableau 5). Ses dépistages des hépatites B et C étaient négatifs . Son score de performance de base était de 0. Devant cette progression radiologique de la maladie un traitement antiangiogénique à base de sunitinib a été démarré. Le protocole adopté était celui d'un schéma classique avec une dose de 50 mg / jour pendant 4 semaines de traitement et 2 semaines de repos. Ce cycle a été répété chaque 6 semaine. Après trois mois de traitement, une évaluation de la réponse tumorale selon les critères de RECIST a montré une réponse partielle (réduction de 30% de la taille et de 50% de la densité des lésions pancréatiques) (Figure16). Sans signe de progression, ni cliniquement ni en IRM.

**Tableau 5 : Résultats de laboratoire majeurs selon 03 cycles depuis l'administration de sunitinib pendant 28 mois.**

<b>Paramètre</b>	<b>Mai 2014</b>	<b>Août 2014</b>	<b>Novembre 2014</b>	<b>Février 2015</b>	<b>Mai 2015</b>	<b>Août 2015</b>	<b>Novembre 2015</b>	<b>Février 2016</b>	<b>Mai 2016</b>
Hb (g / dL)	14,2	13,3	13,5	13,7	13,2	13,6	13,9	14,1	13,8
GB ( $\times 10^9 / L$ )	4,89	4,10	5,02	4,67	4,90	5,15	4,77	4,07	5,08
PLT ( $\times 10^9 / L$ )	205	198	175	189	176	154	132	120	115
BT (umol / L)	3	2	3	3					
ALT (U / L)	16	19	20	14	19	21	22	16	15
AST (U / L)	12	11	13	13	14	13	15	17	13
BUN (g / L)	0,25	0,25	0,32	0,40	0,4	0,42	0,42	0,39	0,31
BCr (mg / L)	11	11	12	11	9	dix	11	11	dix
Protéinurie	0	0	0	0	0	0	0	0	0
TSH (microUI / ml)	1,34	2,09	2,98	3,34	6,02	19,16	15,68	9,45	7,45

Les plages normales sont indiquées entre parenthèses comme suit: hémoglobine Hb , globule blanc GB ( $4,0-10,0 \times 10^9 / L$ ) , plaquette PLT ( $100-300 \times 10^9 / L$ ), BT bilirubine totale ( $1,7-22,5 \mu\text{mol} / L$ ) , ALT alanine aminotransférase ( $5-45 U / L$ ), AST aspartate aminotransférase ( $5-45 U / L$ ), BUN azote uréique sanguin ( $0,17-0,49 \text{ g} / L$ ), BCr Créatinine sanguine ( $7-12 \text{ mg} / L$ ) , TSH hormone stimulant la thyroïde ( $0,27-4,20 \text{ microUI} / \text{mL}$ ) .

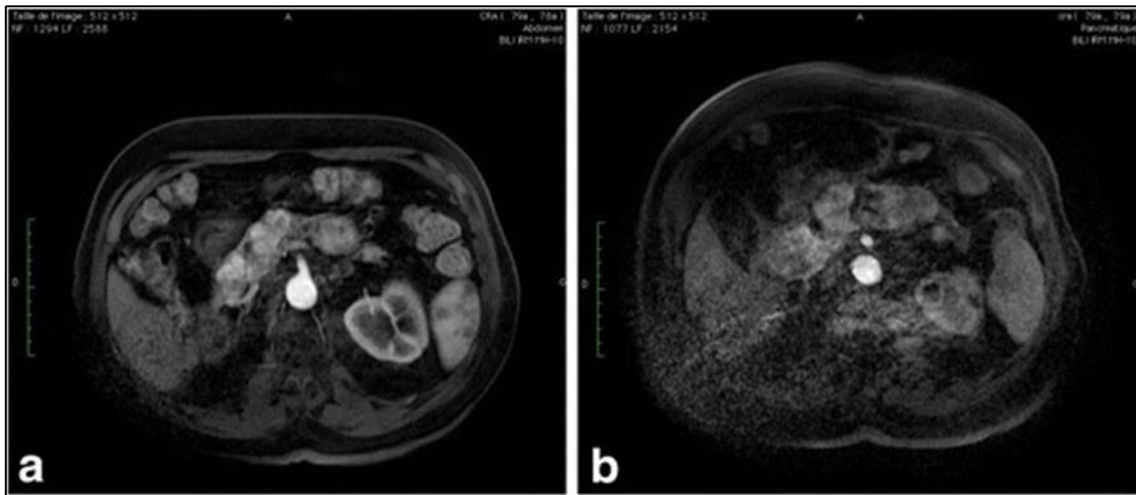


**Figure 14 : Tomodensitométrie des métastases pancréatiques .**

En septembre 2014 le patient a signalé différents effets secondaires tels qu'une toxicité cutanée de grade III , une décoloration des cheveux , une ulcération testiculaire, une mucite et une toxicité gastro-intestinale jugulée par un traitement symptomatique et une réduction des doses. Le schéma adopté par la suite était celui de sunitinib à 37,5 mg en continue puis 2 semaine sur 3 (2 semaines on et une semaine off). Il a reçu 15 cycles de sunitinib par voie orale Ce nouveau schéma a été bien toléré par le patient.

En novembre 2015 ; une nouvelle tomodensitométrie de contrôle a continué de montrer une maladie stable avec une réponse partielle selon les critères d'évaluation des tumeurs solides. Cependant, le patient a présenté une asthénie importante, ce qui a motivé une diminution de la fréquence d'administration de sunitinib ( $37,5\text{mg}$  1 semaine sur 2). Par ailleurs Un bilan thyroïdien a objectivé une hypothyroïdie grade II qui a été jugulée par une supplémentation en thyroxine avec bonne évolution.

. Le sunitinib a été réduit à la dose de 25 mg (schéma 2/1). Par conséquent, notre patient a demandé une interruption de l'administration du sunitinib et le traitement a été arrêté après une période de 9 mois. Après 28 mois de traitement, le sunitinib a donc été interrompu en septembre 2016. De nos jours; notre patient est sous suivi oncologique. Il maintient toujours une maladie stable, une excellente santé globale et un score de performance de 0. Le délai de contrôle de la maladie après l'arrêt du sunitinib était de 13 mois. Une évaluation de l'imagerie par résonance magnétique abdominale (IRM) de suivi tous les 4 mois a révélé une maladie stable (Fig. 6a et b ). De nos jours, le patient souligne qu'il se sent beaucoup mieux après la fin du traitement par sunitinib. Les métastases pancréatiques du cancer des cellules rénales n'ont montré aucun signe de progression, ni cliniquement ni en IRM.



**Figure 15 : L'imagerie par résonance magnétique montre l'évolution exemplaire des métastases pancréatiques du cancer des cellules rénales.**

L'imagerie par résonance magnétique du côté gauche a été réalisée directement avant l'arrêt du traitement avec un inhibiteur de tyrosine kinase en juillet 2016 ( a ), l'IRM du côté droit 13 mois plus tard en août 2017 ( b ).

## II. Discussion

Le pronostic des patients atteints du carcinome rénal métastatique à cellules claires (mRCC) est médiocre, avec une survie médiane d'une durée de l'ordre d'un an et un taux de survie de deux ans dans 10 à 20 % [151]. Environ un tiers des patients présentant une maladie métastatique au moment du diagnostic initial, et 25 % des patients vont développer des métastases à un stade ultérieur.

Le sunitinib (Sutent ; ) est un inhibiteur de la tyrosine kinase (IKT) biodisponible par voie orale, à petites molécules, à cibles multiples du facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF) 2. Une grande phase multicentrique randomisée de 3 essais ont comparé le sunitinib à l'interféron-alpha (IFN- $\alpha$ ) comme traitement de première ligne et a confirmé un taux de réponse objectif élevé de 39 % ; stabilisation de la maladie chez 40 % des patients ; une survie sans progression (SSP) de 11 mois ; et récemment, une survie globale (SG) de 26,4 mois [152,153] et des événements indésirables comprenant la fatigue, la diarrhée, le syndrome mains-pieds, éruption cutanée, hypertension, leucopénie et thrombocytopénie.

Le sunitinib est devenu un traitement de première ligne pour les patients atteints de CCRm [153,154]. Dans Les États-Unis et l'Europe est approuvé comme traitement de première ligne ainsi que de deuxième ligne pour mRCC.

Le Sorafenib (Nexavar) est un TKI disponible par voie orale ; il a une activité contre les récepteurs du VEGF facteur de croissance endothélial vasculaire, le PDGF, le Flt-3, et c-KIT. De plus, il inhibe les kinases Raf [155].

Les résultats prometteurs d'une phase 2, contrôlée par placebo, étude d'interruption randomisée a conduit à un essai randomisé de phase 3, contrôlé par un placebo, de 905 patients dont la maladie est n'est pas contrôlée par des traitements antérieurs à base de cytokines [156]. Chez les patients traités par le sorafenib, une augmentation significative de la SSP (5,5 mo) et de la SG (17,8mo) a été observée. Des réponses objectives sont observées chez 10 % des patients et une stabilisation de la maladie, y compris des réponses mineures, ont été constatées dans 74 % des cas ; ce qui se traduit par un bénéfice clinique pour 84 % des patients recevant le sorafenib. Les effets secondaires étaient similaires à ceux observés avec

le sunitinib, avec moins de fatigue et une légère pancytopenie. Les résultats d'une étude randomisée de phase 2 comparant le sorafénib et l'interféron comme traitement de première ligne chez des patients atteints de mRCC suggèrent que le sorafénib n'est pas supérieur dans ce contexte [157]. Le sorafénib est considéré comme le traitement standard de deuxième ligne chez les patients atteints de mRCC après un échec des cytokines et est également approuvé comme traitement de première ligne chez les patients dont les cytokines ne sont pas indiquées ou ne seraient pas tolérées [154,158].

Étant donné le rôle émergent des thérapies ciblées systémiques, une discussion des approches multimodales du mRCC est justifiée. À l'ère des cytokines, les rémissions partielles (RP) ou la stabilisation prolongée de la maladie par résection chirurgicale était une option bénéfique pour une proportion relativement faible de patients atteints de CCRm [159]. Le taux de réponse est significatif sous sunitinib mais aussi la forte proportion de stabilisation prolongée de la maladie sous sorafénib et sunitinib suggère de soulever la perspective d'une résection de la maladie résiduelle après l'administration initiale d'un TKI.

Plus précisément, parce que les rémissions complètes sous sunitinib et sorafénib sont rares, les patients souffrant d'une RP pourraient bénéficier d'une résection chirurgicale supplémentaire des métastases résiduelles, ce qui permet d'obtenir une CR chirurgical [160]. Compte tenu que le traitement continu à long terme peut nuire à la qualité de vie (QoL) d'une proportion importante de patients et aussi en raison du coût élevé de cette thérapie.

La question de savoir si le traitement par TKI peut être abandonné pour ces patients soigneusement sélectionnés et qui sont atteints de CCRm et est-ce que la reprise est possible en cas de récurrence ?. À notre connaissance il n'existe actuellement aucune information concernant la faisabilité et la sécurité d'une telle approche.

La première étude qui a analysé systématiquement le résultat d'interrompre le traitement par TKI chez les patients atteints de CCRm est publiée par Johannsen et ses collègues (161), a décrit 36 patients en rémission complète (RC) ou sans apparition des signes de maladie après l'arrêt du traitement ; le traitement, principalement constitué de sunitinib, a été arrêté. Après un temps médian de 7 mois, le carcinome est réapparu chez environ 65 % des patients, mais environ 30 % des patients sont restés sans tumeur.

En outre, Albiges et ses collègues(162) ont décrit le suivi de 36 patients atteints de CCRm, après qu' une rémission complète en utilisant un TKI (encore une fois principalement le sunitinib) a été atteinte. Alors 8 d'entre eux ont poursuivi leur traitement, 28 patients ont arrêté de prendre des TKI. Parmi ces patients, 61% étaient toujours indemnes de la maladie avec un suivi médian de 8,5 mois ; ce pourcentage est supérieure à celui trouvée par Johannsen et ses collègues(161) .

Plusieurs études rétrospectives ont suggéré que l'arrêt du traitement par ITK est possible chez des patients soigneusement sélectionnés et peut améliorer les symptômes de toxicité( 163 , 164) .

Une analyse rétrospective a cherché de savoir si les patients atteints de mRCC traités par TKI (sunitinib ou sorafenib) qui obtiennent une réponse complète (CR) au traitement, peuvent prendre une pause de traitement jusqu'à la rechute [ 165 ]. Sur 53 patients qui ont arrêté le traitement, 29 (55%) sont restés sans maladie récurrente à un suivi médian de 8,5 mois. La majorité des 24 patients restants qui ont rechuté ont pu relancer le même TKI et maintenir une réponse antitumorale, ce qui indique que les TKI peuvent être arrêtés et redémarrés chez certains patients.

De même, l'impact des pauses de traitement de 3 mois ou plus pour des raisons autres que la maladie progressive (PD) chez les patients atteints de mRCC recevant VEGFR TKI a été évalué dans une étude rétrospective de 112 patients [ 166]. La durée médiane de la pause initiale était de 16,8 mois avec un intervalle de 12,5 à 26,4 mois sans traitement. La réalisation de la RC avant la pause du traitement initial (n = 15) était associée à une période de surveillance plus longue (p = 0,0004). Ces données rétrospectives indiquent en outre que des pauses de traitement par TKI sont possibles chez certains patients.

Le concept d'interruptions prolongée du traitement a été prospectivement étudié dans un essai randomisé d'arrêt du sorafenib, dans lequel des patients atteints de CCRm atteints d'une maladie stable après 12 semaines de sorafenib ont été assignés au hasard pour recevoir un placebo ou pour continuer le sorafenib. La survie sans progression (SSP) chez les patients qui ont été assignés à un placebo mais qui ont ensuite été croisés lors de la progression pour redémarrer le sorafenib, était similaire à celle des patients qui ont continué sous sorafenib. Les

patients qui étaient dans le bras placebo ont eu plus de croissance tumorale mais l'effet antitumoral du sorafénib a été maintenu lors de la relance du traitement, soulignant en outre que les pauses prolongées du traitement ne compromettaient pas nécessairement les résultats cliniques [ 167 ].

Des données prospectives supplémentaires soutenant la faisabilité du dosage intermittent des ITK avec des pauses prolongées chez les patients atteints de mRCC ont été récemment publiées [ 168 ]. Les patients atteints de mRCC naïfs de traitement ont été traités avec 4 cycles de sunitinib, puis reclassés. Les patients dont la charge tumorale (TB) avait diminué de plus de 10% ont été arrêtés. Ces patients ont ensuite subi une imagerie tous les deux cycles et n'ont repris le traitement qu'en cas d'augmentation de la TB > 10%. Après la relance du traitement, le traitement serait à nouveau suspendu pour une réduction de la TB > 10%. Ce programme de traitement intermittent a été poursuivi jusqu'à une maladie progressive (PD) ou des toxicités inacceptables. Sur 37 patients, 20 patients avaient > 10% de diminution de la charge tumorale et tous les patients (100%) sont entrés dans la phase intermittente. La durée médiane des pauses du traitement était de 8,3 semaines (fourchette de 4,7 à 192,1 semaines), sept patients ayant des pauses de traitement prolongées de 3,2 à 43,6 mois. L'efficacité clinique dans cet essai du traitement intermittent (taux de réponse objective (ORR) de 46% et PFS médiane de 22,4 mois) n'a pas été pire que les données précédemment rapportées dans le traitement de première ligne avec le sunitinib [169, 170 ], suggérant ainsi qu'un traitement intermittent avec le sunitinib est faisable et ne compromet pas l'activité clinique chez des patients soigneusement sélectionnés.

Un essai clinique de phase II / III au Royaume-Uni est en cours dans le but de randomiser 1 000 patients atteints de CCRm à une dose standard ou à une dose intermittente de sunitinib [ 171]. L'objectif global de l'essai est de déterminer si le schéma posologique intermittent n'est pas inférieur au dosage standard en termes de survie globale et de qualité de vie. Les résultats de cet essai consolideront d'avantage les données existantes pour soutenir le schéma posologique intermittent du sunitinib.

En résumé, les ITK ont changé le paysage du traitement des RCC et continueront à jouer un rôle important dans le traitement des RCC à l'avenir. Les défis de la délivrance des

ITK comprennent l'atténuation des toxicités à long terme tout en maintenant l'efficacité clinique, et des stratégies telles que des pauses de traitement prolongées sont essentielles pour optimiser la livraison des ITK.

AU CONTRAIRE ; des études ont montré que l'interruption du traitement entraîne un développement des métastases ; Une analyse rétrospective des dossiers médicaux et des études d'imagerie a été réalisée sur tous les patients atteints de mRCC traités avec des ITK (n = 266) dans cinq institutions. Les patients avec un CR sous traitement par TKI seul ou avec une métastasectomie supplémentaire de la maladie résiduelle suite à une réponse partielle (PR), dans laquelle les ITK ont été interrompus, ont été inclus dans l'analyse. Les critères de la réponse analysés étaient le délai de récurrence des métastases précédentes, la survenue de nouvelles métastases, la progression symptomatique, l'amélioration des événements indésirables et la réponse à la réexposition aux ITK. A la fin de cette étude Nous avons identifié 12 cas: 5 CR avec sunitinib, 1 CR avec sorafenib et 6 CR chirurgicaux avec sunitinib suivis d'une métastasectomie résiduelle. Les effets secondaires sont atténués chez tous les patients hors traitement. Lors d'un suivi médian de 8,5 mois (extrêmes: 4-25) depuis l'arrêt de l'ITK, 7 des 12 patients sont restés sans récurrence et 5 avaient une maladie récurrente, avec de nouvelles métastases dans 3 cas. Le délai médian de progression était de 6 mois (extrêmes: 3-8). La réadministration de TKI a été efficace dans tous les cas .

Dans cette cohorte, 7 patients sur 12 continuent d'être sans maladie après l'arrêt des inhibiteurs de la tyrosine kinase . Ces patients ont bénéficié d'un avantage significatif en termes de toxicité totalement absente et une meilleure qualité de vie . Cependant, cinq patients ont connu une récurrence de la maladie, et dans trois cas, des nouvelles lésions métastatiques sont apparues. Comme dans Le cas du patient 3, chez qui une nouvelle métastase du corps vertébral avec une compression de la moelle épinière a été détectée après seulement 3 mois sans sunitinib, ces récurrences peuvent avoir des complications potentiellement graves. Bien qu'il semble probable que dans ce cas, la survenue de cette lésion peut être évitée par une administration du sunitinib, cette conclusion demeure spéculative. Actuellement, cette lésion semble bien contrôlée par une ré-exposition au sunitinib. La notion peut-être la plus importante qu'on puisse déduire de notre analyse est que

l'approche de l'interruption d'une TKI en cas d'accident médical et/ou chirurgicales ne peuvent être considérées comme sûres car trois sur cinq patients ont connu le développement de nouvelles lésions en plus de la récurrence de leurs maladies. Ainsi, une enquête plus approfondie dans une cohorte de patients est justifiée avant qu'une telle approche peut être recommandée à certains patients.

Si la réduction de la dose au lieu de l'arrêt peut être réalisable pour réduire les effets secondaires et les coûts du traitement par inhibiteurs de la tyrosine kinase et pour éviter d'éventuelles phénomènes de rebond restent à élucider.

En outre, des modèles précliniques ont mentionné un effet rebond, avec une repousse et un développement rapides des métastases observés après l'arrêt du traitement par les ITK [ 172].

En pratique clinique ; Iacovelli et ses collègues ont analysé le suivi de 63 patients atteints de mRCC après l'arrêt du TKI du récepteur du facteur de croissance endothélial anti-vasculaire (VEGFR) Ils ont constaté que la repousse tumorale après l'arrêt du traitement était liée à la raison de l'arrêt; la repousse était plus élevée chez les patients qui ont arrêté le traitement en raison de la progression de la maladie, et plus faible chez les patients qui ont arrêté le traitement en raison d'une réponse soutenue [ 173 ].

Cette étude a rapporté les premières preuves cliniques que l'arrêt du sunitinib ou du pazopanib entraîne l'accélération de l'évolution de la tumeur, et affecte donc négativement le pronostic des patients atteints de CCRM. En outre, l'absence de corrélation entre le GR1 (taux de croissance avant l'arrêt du traitement) et le GR2 (taux de croissance après l'arrêt du traitement) suggère l'impossibilité de la prévision de la croissance de la tumeur après l'arrêt du traitement.

Cependant, ils ont constaté que la raison de l'arrêt du traitement peut prédire l'ampleur du GR2. Cette preuve suggère que l'inhibition du VEGFR pourrait être une stratégie utile pour diminuer le GR et éviter la TF (progrès tumorale), même dans les tumeurs qui ont progressé sous traitement anti-VEGFR.

Dans la littérature médicale, d'autres preuves sont disponibles concernant l'inhibition continue de l'angiogenèse. Deux phases de 3 essais [174,175] ont révélé que les patients atteints par le cancer colorectal métastatique qui a été traité auparavant avec la chimiothérapie et un anticorps monoclonal anti-VEGF (bevacizumab) avait un meilleur résultat si l'inhibition de l'angiogenèse a été maintenue. Dans l'étude de VELOUR, les patients qui ont reçu une chimiothérapie avec ou sans leur soluble molécule réceptrice composée de la liaison critique au ligand domaines des VEGFR-1 et -2 humains fusionnés avec la partie Fc d'immunoglobuline G. Les patients traités dans le cadre de l'étude expérimentale ont connu une augmentation de la SSP médiane (6,9 contre 4,7 mois) ;  $p < 0,001$  et de la SG (13,5 contre 12,1 mois ;  $p = 0,003$ ) [174]. De même, le maintien du bevacizumab dans l'étude ML18147 a permis une augmentation de la SSP médiane (5,7 contre 4,1 mo ;  $p < 0,001$ ) et de la OS (11,2 vs 9,8 mo ;  $p = 0,006$ ) par rapport au groupe placebo [175].

En outre, la poursuite de l'inhibition de l'angiogenèse dans Le mRCC est étayé par des preuves cliniques selon les quelles le passage à un autre inhibiteur du VEGF dans le mRCC pourrait augmenter la SG chez les patients précédemment traités par sunitinib [176]. Si la séquence de deux thérapies antiangiogéniques est prouvée cliniquement faisable, il serait intéressant de spéculer qu'il s'agisse d'un agent à pouvoir inhibiteur plus élevé ou a un spectre d'inhibition plus grand. Les deux ont été testées dans la pratique clinique avec des résultats ambigus. Tout d'abord, l'essai AXIS, qui a comparé l'axitinib, plus puissant que le sorafenib, on a signalé un contrôle plus long de la maladie pour l'axitinib mais sans amélioration significative de la survie globale [185]. Deuxièmement, le procès de GOLD, qui a comparé le VEGFR/inhibiteur du récepteur du facteur de croissance des fibroblastes doviti- Le rapport entre la plume et le sorafenib n'a pas révélé de meilleur résultat pour le patient [177], suggérant que la meilleure séquence n'est pas encore déterminer dans la pratique clinique.

Il est intéressant d'analyser les patients qui ont abandonné le traitement en raison d'une réponse soutenue dans l'étude de Iacovelli et ses collègues . Ces patients avaient la TF (possée tumorale ) la plus longue, le GR1( taux de croissance avant discontinuation) le plus bas et une augmentation non significative du GR2 taux de croissance après l'arrêt de la production.

Cliniquement, on peut se demander si le traitement doit être continué ou non dans de tels cas. Albiges et al [186] ont réalisé une vaste étude rétrospective sur des patients atteints de CCRm qui ont une réponse complète sous une thérapie anti-VEGFR, avec ou sans l'aide de procédures locales. Chez les patients traités par une thérapie médicale seule, le taux de rechute de la tumeur était plus élevé lorsque la thérapie anti-VEGFR a été immédiatement interrompue après atteindre une réponse (44%) par rapport aux patients qui ont poursuivi le traitement pendant quelques mois (33%) ou les patients qui ont poursuivi leur traitement (13%). De même, chez les patients qui ont obtenu une réponse complète grâce à la thérapie médicale plus des procédures locales, les taux de rechute étaient de 52 %, 50 % et 33%, respectivement. Sur la base de ces résultats, les auteurs ont recommandé l'arrêt de la thérapie lorsqu'une réponse complète est produite, car la remise en cause est généralement efficace si la rechute est observée [178]. Un arrêt temporaire du traitement a été discuté pour les patients qui interrompent leur traitement en raison d'une réponse soutenue. Certains rapports suggèrent que cette stratégie est utile chez certaines patients [179.180]. Il sera intéressant de déterminer de manière prospective, si le TF est prédictif de la durée d'interruption du traitement.

Une étude récente a analysé l'hétérogénéité moléculaire des mRCC [181] ; cette étude confirme cette hétérogénéité clinique en signalant que le TF est un facteur de pronostic indépendant.

De même, Powles et al [182] ont indiqué que dans une cohorte de 62 patients inscrits dans trois études sur le sunitinib ou le pazopanib pour les mRCC non traités avant par une néphrectomie, des facteurs tels que le pronostic de base du MSKCC ne prédisposaient pas les patients à la progression de la maladie pendant une période prévue d'interruption du traitement. Ce travail, confirme le rôle pronostic d'évaluation du GR (Taux de croissance) immédiatement après l'arrêt du traitement [182]. Cet aspect, ainsi que le rôle prédictif du GR2, a déjà été évalué par un groupe. Dans une précédente étude, nous avons signalé que l'augmentation du GR2 était spécifique pour le sorafenib, mais pas pour l'évérolimus, ce qui suggère une relation entre les agents anti-VEGFR et la TF [183].

De même, Griffioen et al [184] ont signalé une augmentation significative dans le nombre de cellules endothéliales proliférantes après l'arrêt du sunitinib, mais pas du bevacizumab, dans le mRCC, ce qui suggère une relation étroite entre le mécanisme d'action du médicament et de la TF.

La biologie de la TF ( poussé tumaorale ) n'a pas été étudiée en détail, bien que des études précliniques et cliniques aient révélé une augmentation des niveaux du VEGF en circulation pendant le traitement avec un inhibiteur du VEGFR, avec une diminution concomitante du VEGFR2 et sa forme soluble. Au contraire, pendant la période d'arrêt de la thérapie, le VEGF diminue avec l'augmentation du VEGFR dans les cellules endothéliales en quelques jours [173,177 ;187]. Ce changement des marqueurs sériques suggèrent que la

TF peut représenter un type de rétroaction dans laquelle l'interruption de l'inhibition du VEGFR, due à l'arrêt du traitement, peut entraîner une augmentation des récepteurs fonctionnant sur les cellules endothéliales d'une manière caractérisé par des niveaux croissants du VEGF. Bien que fascinante, cette hypothèse est extrêmement simpliste, car il ne tient pas compte de plusieurs autres facteurs, tels que les péricytes et les cellules tumorales, qui jouent un rôle dans l'angiogènèse.

À ce jour, aucune des lignes directrices sur le cancer ne recommande l'arrêt du sunitinib pour le mRCC.

Notre patient de 80 ans est atteint d'une maladie stable après une rémission partielle de longue durée sous sunitinib pour un carcinome rénal métastatique. Après l'arrêt du sunitinib, la survie sans progression était de 13 mois. Notre observation fournit des données importantes à la discussion en cours sur l'arrêt du traitement avec des inhibiteurs de la tyrosine kinase. Ce cas démontre que les patients atteints de mRCC peuvent être retirés de la thérapie ciblée antiangiogénique et suggère que le sunitinib continu peut ne pas être nécessaire chez tous les patients .

Notre cas illustre l'obtention d'une réponse partielle avec le sunitinib et d'une réponse prolongée même après l'arrêt du sunitinib,

En ce qui concerne notre patient, il est remarquable que le cancer du rein récidive après une période de plus de 10 ans sans maladie. il présente une maladie indolente gérée par une surveillance active avant sunitinib qui a été reporté volontairement . Il a obtenu une réponse partielle avec une maladie stable à long terme sous sunitinib pendant 28 mois.

Au cours d'un suivi de 13 mois, aucun signe de trouble significatif De croissance tumorale n'a été trouvée ni cliniquement ni en IRM réalisée; pour cela la cessation sera prolongé. Notre observation et plusieurs études plus petites ont suggéré que l'arrêt du traitement antiangiogénique est possible dans les cas des patients soigneusement sélectionnés et peut améliorer les symptômes de toxicité sans perte de réponse au même agent ciblé, qui a généralement été redémarré après une rechute [188–190]. La sélection des patients candidats à l'arrêt du sunitinib doit être rationnel, en tenant compte des avantages ;Critères de risque pronostique de Heng, longue absence de maladie ; intervalle entre le moment de la néphrectomie et le diagnostic de métastase, indique un schéma biologique de croissance lente, maladie généralement limitée à un ou deux sites ;bonne Statut de performance( ECOG ps)Développé par le Eastern Cooperative Oncology Group , un contrôle de la maladie sous sunitinib pendant une longue période ; pour les avantages doivent être optimal comme dans notre cas. Une stratégie de pauses périodiques de traitement peuvent donc permettre une réduction de la toxicité globale et augmentation de la qualité de vie d'un nombre de patients tout en maintenant le contrôle global de la maladie avec ces thérapies non curatives.

Par ailleurs ; Le renouveau de l'immunothérapie, met au premier plan les inhibiteurs des points de contrôle immunitaire dans le traitement du CRC. Cette approche thérapeutique permet d'obtenir des réponses durables et prolongées.



# *CONCLUSION*

Le développement des inhibiteurs de la tyrosine kinase a conduit à un changement fondamental dans les stratégies thérapeutiques des patients atteints de CCRm, non seulement en raison la bonne tolérance de ces agents, mais surtout pour leurs efficacité. Alors que la survie médiane obtenue en utilisant des cytokines n'a pas dépassé 10 mois, les inhibiteurs de la tyrosine kinase comme le sunitinib ou le sorafenib peut au moins doubler cette période. Toutefois, en raison de la survie prolongée, de nombreux patients peuvent avoir besoin de prendre un inhibiteurs de la tyrosine kinase pendant plusieurs années ce qui est responsable a des charges et des effets secondaires importants .Cependant certains études ont suggéré que l'arrêt du traitement antiangiogénique et la réadministration en cas de récurrence peut être possible pour certains patients atteints de mRCC qui obtiennent une RC sous TKI avec ou sans métastasectomie supplémentaire. Les avantages de cette approche sont le manque des effets secondaires liés au traitement et une réduction des frais du traitement. Mais certains patients peuvent progresser et présenter de nouveaux sites métastatiques et des complications potentielles . Complément d'enquête dans une plus grande cohorte de patients est justifiée avant qu'une telle approche peut être considérée comme sûre.



# *RESUMES*

## Résumé

**Titre :** Les antiangiogénique dans le cancer du rein métastatique. A quel moment peut-on discuter l'interruption temporaire du traitement.

**Auteur :** Benhommada Hajar.

**Mots clés :** carcinome rénal à cellules claires métastatique ; traitement antiangiogénique ; L'interruption temporaire du traitement.

Le cancer du rein métastatique a connu une évolution thérapeutique considérable. Actuellement il s'agit d'une maladie chronique. Ce pendant des thérapies provoquent des effets secondaires qui altèrent la qualité de vie des patients. Des stratégies de pause thérapeutique se sont donc développées.

Nous rapportons le cas d'un patient Marocain âgé de 80 ans traité pour un carcinome rénal à cellules claires avec métastases pancréatiques multiples indolent. Une surveillance active avec sunitinib différée à la progression de la maladie a été proposé au patient. La maladie a été contrôlée sous sunitinib avec une réponse partielle maintenue pendant 28 mois de traitement. Des effets secondaires ont été noté ayant nécessité des ajustements de doses et des soins de support. Devant cette stabilité de la maladie et ces effets indésirables, une pause thérapeutique a été proposé au patient après une concertation pluridisciplinaire partagée. La maladie est restée stable pendant 13 mois d'interruption de sunitinib, le patient était en excellente santé.

Les agents disponibles pour le carcinome rénal métastatique ont produit des taux de réponse plus élevés, mais leur succès est limité en raison des effets secondaires. Les cliniciens et les patients doivent donc équilibrer avec soin les objectifs de l'efficacité avec une toxicité minime. Cependant, éventuellement chez les patients dont la maladie est stable pendant une plus longue période, avant ou sous traitement, si plus de deux réductions de dose sont nécessaires (réduction totale de la dose > 25 mg), il est préférable d'arrêter le traitement par sunitinib. Mais des recherches supplémentaires sont nécessaires pour caractériser les déterminants moléculaires de la réponse et de la résistance au traitement ciblé.

## SUMMARY

**Title:** Antiangiogenic therapy in metastatic renal cell carcinoma. When can we discuss the temporary interruption of treatment? A case report .

**Author:** benhommada hajar.

**Keywords :** Metastatic renal cell carcinoma;; antiangiogenic treatment; Temporary interruption of treatment.

Metastatic renal cell carcinoma has undergone considerable therapeutic progress.. currently it is a chronic disease. this during therapies cause side effects that alter the quality of life of patients. Therefore, treatment pause strategies have been developed.

We report the case of an 80-year-old Moroccan patient treated for renal clear cell carcinoma with indolent multiple pancreatic metastases. Active surveillance with sunitinib delayed at disease progression was offered to the patient. The disease was controlled on sunitinib with a partial response maintained for 28 months of treatment. side effects were noted requiring dose adjustments and supportive care. In view of the stability of the disease and these adverse effects, a therapeutic break was proposed to the patient after a shared multidisciplinary consultation. The disease remained stable during 13 months of sunitinib interruption, the patient was in excellent health.

Available agents for metastatic renal cell carcinoma have produced higher response rates, but their success is limited due to side effects. Clinicians and patients must therefore carefully balance the goals of efficacy with minimal toxicity; however, possibly in patients with stable disease for a longer period of time, before or during treatment, if more than two dose reductions are required (total dose reduction > 25 mg), it is preferable to discontinue sunitinib therapy. Further research is needed to characterize the molecular determinants of response and resistance to targeted therapy.

## ملخص

**العنوان:** العلاج الاونتيونجيوغيني في سرطان الكلى النقيلي. متى يمكننا مناقشة الانقطاع المؤقت عن العلاج؟ تقرير عن

حالة

من طرف: هاجر بنحمادة

**الكلمات الأساسية:** :سرطان الكلى النقيلي ذو الخلايا الواضحة. العلاج الاونتيونجيوغيني ; الانقطاع المؤقت عن العلاج .

شهد سرطان الكلى النقيلي تقدماً علاجياً كبيراً. حالياً هو مرض مزمن. في حين ، تسبب بعض العلاجات آثاراً جانبية تؤثر سلباً على حياة المرضى. لذلك تم تطوير استراتيجيات التوقف المؤقت عن العلاج.

نستعرض هنا حالة مريض مغربي يبلغ من العمر 80 عاماً عولج من سرطان الكلى الخلوي ذو الخلايا النقية مع انبعاثات بنكرياسية متعددة و غير متناظرة سريريا. تم اقتراح الرصد الحريص مع علاج بسونيتينيب المتزامن و تقدم المرض . تمت السيطرة على المرض باستخدام سونيتينيب مع استجابة جزئية استمرت لمدة 28 شهراً من العلاج. آثار جانبية لوحظت و تطلبت تعديل الجرعات والرعاية الداعمة. امام هذا الاستقرار للمرض وهذه الآثار غير المرغوب فيها. تم تقديم استراحة علاجية للمريض بعد استشارة مشتركة متعددة التخصصات. ظل المرض مستقراً خلال 13 شهراً بعد التوقف عن استخدام سونيتينيب وكان المريض بصحة جيدة.

العوامل المتاحة لسرطان الخلايا الكلوية النقيلي اعطت معدلات استجابة أعلى. لكن نجاحهم محدود بسبب الآثار الجانبية. لذلك يجب على الأطباء والمرضى أن يوازنوا بعناية بين أهداف الفعالية مع الحد الأدنى من السمية ؛ في حين ، مستقبلاً المرضى الذين يكون مرضهم مستقراً لفترة أطول ، قبل العلاج أو أثناء العلاج ، إذا كانت هناك حاجة إلى أكثر من تخفيضين للجرعة (إجمالي تقليل الجرعة < 25 مجم) ، فمن الأفضل إيقاف العلاج بواسطة سونيتينيب ، ولاكن هناك حاجة إلى مزيد من الابحاث الاضافية لوصف المحددات الجزيئية للاستجابة والمقاومة للعلاج المستهدف.



# *ANNEXES*

### Annexe 1 : Indice de Karnofsky.

Indice de Karnofsky en %	
100%	Normal, pas de signe de maladie, aucun problème fonctionnel.
90%	Normal, signes et symptômes de la maladie minimes.
80%	Fonctionnement normal du corps mais demandant un effort supplémentaire, quelques signes ou symptômes de la maladie.
70%	La personne peut se prendre en charge mais est incapable de travailler ou d'avoir une activité normale.
60%	Nécessite une aide occasionnelle mais peut prendre en charge la plupart de ses besoins personnels.
50%	Nécessite une aide suivie et des soins médicaux fréquents.
40%	Handicapé, nécessite une aide et des soins particuliers. Personne dépendante.
30%	Sévèrement handicapé. Personne dépendante.
20%	État grave. Nécessite un soutien actif. Absence totale d'autonomie.
10%	Processus fatal progressant rapidement.

### Annexe 2 : Le grade nucléaire de Furamen.

GRADE	Noyaux	Nucléoles	Survie à 5 ans	Survie à 10 ans
I	Ronds, réguliers Environ 10 µm	Absents ou peu visibles au grossissement x 400	76%	88%
II	Ronds, Un peu irréguliers Environ 15 µm	Visibles mais petits au grossissement x 400	72%	75%
III	Très irréguliers Environ 20 µm	Visibles, larges, proéminents au grossissement x 100	51%	51 à 40%
IV	Pléomorphes Multilobés > 20 µm	Proéminents Chromatine irrégulière	43%	43 à 31%

**Annexe 3 : Classification de Motzer ou du MSKCC.**

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

**Annexe 4 : La classification de heng.**

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



# *BIBLIOGRAPHIE*

- [1]. Charles T., Lindner V., Matau A., Roy C., Lang H. Cancer du rein EMC (Elsevier Masson, SAS, Paris) Urologie 2010;18-096-A-10.
- [2]. Fiatte P. Urologie des Docteurs Fiatte et Cuvillier : Cancer du rein. [www.urologiefiatte.com](http://www.urologiefiatte.com). 2012
- [3]. Mejean A, Leuret T. Prise en charge du cancer rénal métastatique. Prog Urol 2008;18(suppl. 7):S298—308
- [4]. F. Arroua, C. Maurin, A. Carcenac, E. Ragni, D. Rossi, C. Bastide. Place de la chirurgie (néphrectomie cytoréductrice et métastasectomie) dans la prise en charge du cancer du rein métastatique. Progrès en urologie 2010;20:1175—1183
- [5]. Singer EA, Gupta GN, Srinivasan R. Targeted therapeutic strategies for the management of renal cell carcinoma. Curr Opin Oncol 2012.
- [6]. Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF et al. Nivolumab plus ipilimumab vs. sunitinib in advanced renal cell carcinoma. N Engl J Med 2018;378:1277-90. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1712126>.
- [7]. Rini BI, Plimack ER, Stus V et al. Pembrolizumab plus axitinib vs. sunitinib for advanced renal cell carcinoma. N Engl J Med 2019;380:1116-27. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1816714>.
- [8]. 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.
- [9]. Siegel Rebecca. MPH; Jiemin Ma, PhD; Zhaohui Zou, MS; Ahmedin Jemal, DVM, PhD Cancer Statistics, 2014 CA CANCER J CLIN 2014.

- [10]. Charles T. Lindner V. Matau A. Roy C. Lang H. Cancer du rein EMC (Elsevier Masson, SAS, Paris) Urologie, 18-096-A-10, 2010.
- [11]. Ferlay J et al. International Agency for Research on Cancer (IARC). GLOBOCAN 2002: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide. Lyon, France: IARC Press; 2004.
- [12]. 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.
- [13]. Registre des cancers. CHU Hassan II de Fès, (2004-2007)
- [14]. Registre des cancers. Centre hospitalier d'oncologie de Marrakech, 2007.
- [15]. 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.
- [16]. LJUNGBERG B, CAMPBELL SC, CHO HY, ET AL. (2011): The Epidemiology of Renal Cell Carcinoma, European Urology, vol.60 (4): 615-621.
- [17]. NAVAI N, WOOD CG (2012): Environmental and modifiable risk factors in renal cell carcinoma, Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations, vol.30 (2): 220- 224.
- [18]. THEIS RP, DOLWICK GRIEB SM, BURR D, ET AL. (2008): Smoking, environmental tobacco smoke, and risk of renal cell cancer: a population-based case-control study, BMC Cancer, vol.8 (387).

- [19]. OLUSI SO (2002): Obesity is an independent risk factor for plasma lipid peroxidation and depletion of erythrocyte cytoprotective enzymes in humans, *International Journal of Obesity*, vol.26 (9): 1159-1164.
- [20]. GAGO-DOMINGUEZ M, CASTELAO JE, YUAN J, ET AL. (2002): Lipid peroxidation: a novel and unifying concept of the etiology of renal cell carcinoma (United States), *Cancer causes control*, vol.13 (3): 287-293.
- [21]. FINKLE WD, MCLAUGHLIN JK, RASGON SA, ET AL. (1993): Increased risk of renal cell cancer among women using diuretics in the United States, *Cancer Causes and Control*, vol.4 (6): 555-558.
- [22]. HIATT RA, TOLAN K, QUESENBERRY CP (1994): Renal cell carcinoma and thiazide use: a historical, case-control study (California, USA), *Cancer Causes and Control*, vol.5 (4): 319-325.
- [23]. FRYZEK JP, POULSEN AH, JOHNSEN SP, ET AL. (2005): A cohort study of antihypertensive treatments and risk of renal cell cancer, *British journal of cancer*, vol.92 (7): 1302-1306. 143
- [24]. NEUZILLET Y, TILLOU X, MATHIEU R, ET AL. (2011): Renal Cell Carcinoma (RCC) in Patients with End-Stage Renal Disease Exhibits Many Favourable Clinical, Pathologic, and Outcome Features Compared With RCC in the General Population, *European urology*, vol.60 (2): 366-373.
- [25]. Moch, H., Cubilla, A. L., Humphrey, P. A., Reuter, V. E. & Ulbright, T. M. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs-Part A: Renal, Penile, and Testicular Tumours. *Eur. Urol.* doi:10.1016/j.eururo.2016.02.029.

- [26]. Thoenes W, Störkel S, Rumpelt HJ. Human chromophobe cell renal carcinoma. *Virchows Arch B Cell Pathol Incl Mol Pathol.* 1985;48(3):207-17 13. Amin, M. B. et al. Papillary (chromophil) renal cell carcinoma: histomorphologic characteristics and evaluation of conventional pathologic prognostic parameters in 62 cases. *Am. J. Surg. Pathol.* 21, 621–635 14. Davis, C. F. et al. The somatic genomic landscape of chromophobe renal cell carcinoma. *Cancer Cell* 26, 319–330.
- [27]. Amin, M. B. et al. Papillary (chromophil) renal cell carcinoma: histomorphologic characteristics and evaluation of conventional pathologic prognostic parameters in 62 cases. *Am. J. Surg. Pathol.* 21, 621–635 14. Davis, C. F. et al. The somatic genomic landscape of chromophobe renal cell carcinoma. *Cancer Cell* 26, 319–330.
- [28]. Davis, C. F. et al. The somatic genomic landscape of chromophobe renal cell carcinoma. *Cancer Cell* 26, 319–330.
- [29]. Daga, D., Dana, R. & Kothari, N. Chromophobe renal cell carcinoma with sarcomatoid changes: case report and review of literature. *Cent. Eur. J. Urol.* 67, 31–34.
- [30]. Chao, D. et al. Collecting duct renal cell carcinoma: clinical study of a rare tumor. *J. Urol.* 167, 71–74.
- [31]. Srigley, J. R. & Eble, J. N. Collecting duct carcinoma of kidney. *Semin. Diagn. Pathol.* 15, 54–67.
- [32]. Ficarra V, Galfano A, Novara G, Iafrate M, Brunelli M, Secco S, et al. Risk stratification and prognostication of renal cell carcinoma. *WorldJ Urol* 2008;26:115-25
- [33]. Sobin L, Gospodarowicz M & Wittenkind C. TNM Classification of malignant tumors. UICC International Union Against Cancer. 7th edn. Wiley-Blackwell, 2009:255-7.

- [34]. 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
- [35]. Gnarra 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.
- [36]. 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.
- [37]. 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.
- [38]. Comperat E, Camparo P, Vieillefond A. Classification anatomopathologique des tumeurs du rein. *J Radiol* 2006;87:1015-24.
- [39]. 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.
- [40]. 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.
- [41]. 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.

- [42]. 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.
- [43]. 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.
- [44]. 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.
- [45]. 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.
- [46]. [www.e-cancer.fr](http://www.e-cancer.fr). s.d. <http://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Comprendre-larecherche/La-medecine-de-precision/Qu-est-ce-que-la-medecine-de-precision>.
- [47]. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 2011 ; 100: 57.
- [48]. Vallone A. Les thérapies ciblées dans la prise en charge du cancer rénal métastatique. Thèse en médecine. Faculté de pharmacie ; Université de Lorraine .
- [49]. Dreyer C, Sablin M-P, Faivre S, Raymond E. [Topics in mTOR pathway and its inhibitors]. *Bull Cancer*. 2009 janv;96(1):87–94.
- [50]. Ait Driss W. Place de la chirurgie dans le cancer du rein métastatique. Faculté de médecine et de pharmacie; Université de Marrakech.

- [51]. Mejean A, Le Bret T. Angiogenèse : l'exemple du cancer renal. Prog Urol 2008;7:S309-S314.
- [52]. CHARLES T., LINDNER V., MATAU A. et al. Cancer du rein. EMC-Urologie, 2010.
- [53]. A.R.T.U.R. Generalites sur les tumeurs du reins [Internet]. 2012. [cite 1 dec 2015]. Disponible sur: <http://www.artur-rein.org/epidemiologie> S 20.
- [54]. ESCUDIER B., EISEN T., PORTA C. et al. Renal cell carcinoma : ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology, Janv 2012 ; 23 (suppl 7): p.vii65-vii71.
- [55]. PATARDA J-J., BAUMERT H., BENSALAH K. et al. Recommandations en onco-urologie 2013 du CCAFU: Cancer du rein. Progres en Urologie, 2013; 23 (suppl 2): p.177-204.
- [56]. ROY C., JEANTROUX J., TETEKPOR S. et al. Tumeurs du rein. Journal de Radiology, Sept 2006; 87(9): p.1025-54.
- [57]. ISRAEL G-M., BOSNIAK M-A. Pitfalls in Renal Mass Evaluation and How to Avoid Them. RadioGraphics, Sept 2008; 28(5): p.1325-38.
- [58]. PILLON F., BUXERAUD J. Acidose lactique sous metformine, un risque a ne pas negliger. Actualites Pharmaceutiques, Mars 2013; 52(524): p.36-7.
- [59]. AMET S., DERAY G. Toxicite renale des produits de contraste chez le patient oncologique. Bulletin du Cancer, Mars 2012; 99(3): p.295-307.
- [60]. 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.

- [61]. Sheth S, Scatarige J, Horton K, et al. Current concepts in the diagnosis and management of renal cell carcinoma: role of multidetector CT and threedimensional CT. *Radiographics* 2001 et No:S237-54., 21 Spec.
- [62]. Heidenreich A, Ravery V. European Society of Oncological Urology. Preoperative imaging in renal cell cancer. *World J Urol* 2004 et 22(5):307-15.
- [63]. 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.
- [64]. Sun M, Pedrosa I. Magnetic resonance imaging of renal masses. *Semin Ultrasound CT MR*. 2009 Aug et 30(4):326-51.
- [65]. Méjean A, Ravaud A, Thezenas S, et al. Sunitinib alone or after nephrectomy in metastatic renal-cell carcinoma. *New England Journal of Medicine*, 2018.
- [66]. PATARDA J-J., BAUMERT H., BENSALAH K. et al. Recommandations en oncurologie 2013 du CCAFU: Cancer du rein. *Progres en Urologie*, 2013; 23 (suppl 2): p.177-204.
- [67]. AFRIT M., YAHYAOUY Y., BOUZOUITA A et al. Traitements médicaux des cancers du rein localement avancés et/ou métastatiques. *Presse Médicale*, Fevr 2015; 44(2): p.135-43.
- [68]. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 2011 ; 100 : 57-70.
- [69]. E., Raymond. Le concept de cible en cancérologie. John Libbey Eurotext et AMGEN, 2008.

- [70]. Jacot, Dr William. Les Thérapies Ciblées les plus utilisées dans les traitements anticancéreux. Montpellier, 2014.
- [71]. <http://www.arcagy.org>. s.d. <http://www.arcagy.org/infocancer/traitement-ducancer/traitements-systemiques/therapies-ciblees>
- [72]. .Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2010; 28:1061.
- [73]. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356:115.
- [74]. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2009; 27:3584.
- [75]. .Patil S, Figlin RA, Hutson TE, et al. Prognostic factors for progression-free and overall survival with sunitinib targeted therapy and with cytokine as first-line therapy in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Ann Oncol* 2011; 22:295.
- [76]. .Bjarnason GA, Khalil B, Hudson JM, et al. Outcomes in patients with metastatic renal cell cancer treated with individualized sunitinib therapy: correlation with dynamic microbubble ultrasound data and review of the literature. *Urol Oncol* 2014; 32:480.
- [77]. Atkinson BJ, Kalra S, Wang X, et al. Clinical outcomes for patients with metastatic renal cell carcinoma treated with alternative sunitinib schedules. *J Urol* 2014; 191:611.

- [78]. Najjar YG, Mittal K, Elson P, et al. A 2 weeks on and 1 week off schedule of sunitinib is associated with decreased toxicity in metastatic renal cell carcinoma. *Eur J Cancer* 2014; 50:1084.
- [79]. Lee JL, Kim MK, Park I, et al. Randomized phase II trial of Sunitinib four weeks on and two weeks off versus Two weeks on and One week off in metastatic clear-cell type Renal cell carcinoma: RESTORE trial. *Ann Oncol* 2015; 26:2300.
- [80]. Bracarda S, Iacovelli R, Boni L, et al. Sunitinib administered on 2/1 schedule in patients with metastatic renal cell carcinoma: the RAINBOW analysis. *Ann Oncol* 2015; 26:2107.
- [81]. Motzer RJ, Hutson TE, Olsen MR, et al. Randomized phase II trial of sunitinib on an intermittent versus continuous dosing schedule as first-line therapy for advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2012; 30:1371.
- [82]. Hutson TE, Bukowski RM, Rini BI, et al. Efficacy and safety of sunitinib in elderly patients with metastatic renal cell carcinoma. *Br J Cancer* 2014; 110:1125.
- [83]. [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2016/208692s000lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/208692s000lbl.pdf)  
(Accessed on May 03, 2016)
- [84]. Escudier B, Powles T, Motzer RJ, et al. Cabozantinib, a New Standard of Care for Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma and Bone Metastases? Subgroup Analysis of the METEOR Trial. *J Clin Oncol* 2018; 36:765.
- [85]. McKay RR, Kroeger N, Xie W, et al. Impact of bone and liver metastases on patients with renal cell carcinoma treated with targeted therapy. *Eur Urol* 2014; 65:577.
- [86]. Powles T, Motzer RJ, George DJ, et al. Outcomes based on plasma biomarkers in METEOR, a randomized phase 3 trial of cabozantinib (C) versus everolimus (E) in advanced renal cell carcinoma (RCC). *Ann Oncol* 2017; 28 suppl:5

- [87]. [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2016/208692s000lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/208692s000lbl.pdf)  
(Accessed on May 03, 2016).
- [88]. Choueiri TK, Escudier B, Powles T, et al. Cabozantinib versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2015; 373:1814
- [89]. Rini BI, Melichar B, Ueda T, et al. Axitinib with or without dose titration for first-line metastatic renal-cell carcinoma: a randomised double-blind phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14:1233.
- [90]. Rini BI, Grünwald V, Fishman MN, et al. Axitinib for first-line metastatic renal cell carcinoma (mRCC): Overall efficacy and pharmacokinetic (PK) analyses from a randomized phase II study. *J Clin Oncol* 2012; 30S:ASCO #4503.
- [91]. Ornstein MC, Pal SK, Wood LS, et al. Individualised axitinib regimen for patients with metastatic renal cell carcinoma after treatment with checkpoint inhibitors: a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2019; 20:1386.
- [92]. Turner KJ, Moore JW, Jones A, et al. Expression of hypoxia-inducible factors in human renal cancer: relationship to angiogenesis and to the von Hippel-Lindau gene mutation. *Cancer Res* 2002; 62:2957.
- [93]. Verheul HM, Pinedo HM. Possible molecular mechanisms involved in the toxicity of antiangiogenesis inhibition. *Nat Rev Cancer* 2007;7(6):475-85.
- [94]. Rixe O, Billemon B, Izzedine H. Hypertension as a predictive factor of Sunitinib activity. *Ann Oncol* 2007;18(6):1117.
- [95]. Glusker P, Recht L, Lane B. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome and bevacizumab. *N Engl J Med* 2006;354(9):980-2.

- [96]. van Heeckeren WJ, Ortiz J, Cooney MM, Remick SC. Hypertension, proteinuria, and antagonism of vascular endothelial growth factor signaling: clinical toxicity, therapeutic target, or novel biomarker? *J Clin Oncol* 2007;25(21):2993-5.
- [97]. Kamba T, McDonald DM. Mechanisms of adverse effects of anti- VEGF therapy for cancer. *Br J Cancer* 2007;96(12):1788-95.
- [98]. Dirix LY, Maes H, Sweldens C. Treatment of arterial hypertension (AHT) associated with angiogenesis inhibitors. *Ann Oncol* 2007;18(6):1121-2.
- [99]. Robert C, Soria JC, Spatz A, Le Cesne A, Malka D, Pautier P, Wechsler J, Lhomme C, Escudier B, Boige V, Armand JP, Le Chevalier T. Cutaneous side-effects of kinase inhibitors and blocking antibodies. *Lancet Oncol* 2005;6(7):491-500.
- [100]. Tamaskar I, Bukowski R, Elson P, Ioachimescu AG, Wood L, Dreicer R, Mekhail T, Garcia J, Rini BI. Thyroid function test abnormalities in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sorafenib. *Ann Oncol* 2008;19(2):265-8.
- [101]. Zachary I. Signaling mechanisms mediating vascular protective actions of vascular endothelial growth factor. *Am J Physiol Cell Physiol* 2001;280(6):C1375-86.
- [102]. Govindarajan R, Adusumilli J, Baxter DL, El-Khoueiry A, Harik SI. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome induced by RAF kinase inhibitor BAY 43-9006. *J Clin Oncol* 2006 ; 24 : e48.
- [103]. Edmonds K, Hull D, Spencer-Shaw A et al. Strategies for assessing and managing the adverse events of sorafenib and other targeted therapies in the treatment of renal cell and hepatocellular carcinoma: recommendations from a European nursing task group. *Eur J Oncol Nurs*. 2012;16(2):172-84.

- [104]. Demetri GD, von Mehren M, Blanke CD et al. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *N Engl J Med*. 2002;347(7):472-80.
- [105]. Mauro MJ, Deininger MW. Management of drug toxicities in chronic myeloid leukaemia. *Best Pract Res Clin Haematol*.2009;22(3):409-29.
- [106]. Flaherty KT, Manola JB, Pins M, et al. BEST: A Randomized Phase II Study of Vascular Endothelial Growth Factor, RAF Kinase, and Mammalian Target of Rapamycin Combination Targeted Therapy With Bevacizumab, Sorafenib, and Temsirolimus in Advanced Renal Cell Carcinoma--A Trial of the ECOG-ACRIN Cancer Research Group (E2804). *J Clin Oncol* 2015; 33:2384
- [107]. Hudes G, Carducci M, Tomczak P, et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356:2271.
- [108]. Hutson TE, Escudier B, Esteban E, et al. Randomized phase III trial of temsirolimus versus sorafenib as second-line therapy after sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2014; 32:760.
- [109]. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, et al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet* 2008; 372:449.
- [110]. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, et al. Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma : final results and analysis of prognostic factors. *Cancer* 2010; 116:4256.
- [111]. Knox JJ, Barrios CH, Kim TM, et al. Final overall survival analysis for the phase II RECORD-3 study of first-line everolimus followed by sunitinib versus first-line sunitinib followed by everolimus in metastatic RCC. *Ann Oncol* 2017; 28:1339.

- [112]. Motzer RJ, Barrios CH, Kim TM, et al. Phase II randomized trial comparing sequential first-line everolimus and second-line sunitinib versus first-line sunitinib and second-line everolimus in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2014; 32:2765.
- [113]. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, et al. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2015; 373:1803.
- [114]. Hutson TE, Figlin RA, Kuhn JG, Motzer RJ. Targeted therapies for metastatic renal cell carcinoma: an overview of toxicity and dosing strategies. *Oncologist* 2008; 13:1084.
- [115]. Torisel (temsirolimus) injection: Detailed View: Safety Labeling Changes Approved By FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER) <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm262796.htm> (Accessed on May 28, 2014).
- [116]. Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P, et al. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. *Lancet* 2007; 370:2103.
- [117]. Escudier BJ, Bellmunt J, Negrier S, et al. Final results of the phase III, randomized, double-blind AVOREN trial of first-line bevacizumab (BEV) + interferon- $\alpha$ 2a (IFN) in metastatic renal cell carcinoma (mRCC). *J Clin Oncol* 2009; 27S:ASCO #5020.
- [118]. Melichar B, Koralewski P, Ravaud A, et al. First-line bevacizumab combined with reduced dose interferon-alpha2a is active in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Ann Oncol* 2008; 19:1470.
- [119]. Escudier B, Bellmunt J, Négrrier S, et al. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma (AVOREN): final analysis of overall survival. *J Clin Oncol* 2010; 28:2144.

- [120]. Bracarda S, Bellmunt J, Melichar B, et al. Overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma initially treated with bevacizumab plus interferon- $\alpha$ 2a and subsequent therapy with tyrosine kinase inhibitors: a retrospective analysis of the phase III AVOREN trial. *BJU Int* 2011; 107:214.
- [121]. Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE, et al. Bevacizumab plus interferon alfa compared with interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: CALGB 90206. *J Clin Oncol* 2008; 26:5422.
- [122]. Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE, et al. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa versus interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: final results of CALGB 90206. *J Clin Oncol* 2010; 28:2137.
- [123]. Flaherty KT, Manola JB, Pins M, et al. BEST: A Randomized Phase II Study of Vascular Endothelial Growth Factor, RAF Kinase, and Mammalian Target of Rapamycin Combination Targeted Therapy With Bevacizumab, Sorafenib, and Temsirolimus in Advanced Renal Cell Carcinoma--A Trial of the ECOG-ACRIN Cancer Research Group (E2804). *J Clin Oncol* 2015; 33:2384.
- [124]. 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.
- [125]. Choueiri TK, Escudier B, Powles T, Tannir NM, Mainwaring PN, Rini BI, et al. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): final results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17(7):917—27.
- [126]. Motzer RJ, Hutson TE, Glen H, Michaelson MD, Molina A, Eisen T, et al. Lenvatinib, everolimus, and the combination in patients with metastatic renal cell carcinoma: a randomised, phase 2, open-label, multicentre trial. *Lancet Oncol* 2015;16(15):1473—82.

- [127]. Ribas A. Tumor immunotherapy directed at PD-1. *N Engl J Med* 2012;366(26):2517—9.
- [128]. 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 CheckMate025: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17(7):994—1003.
- [129]. Chen DS, Mellman I. Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle. *Immunity* 2013;39(1):1—10
- [130]. McDermott DF, Sosman JA, Sznol M, Massard C, Gordon MS, Hamid O, et al. Atezolizumab, an anti-programmed death-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
- [131]. 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]
- [132]. 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.
- [133]. 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].
- [134]. Lapeyre-Prost A, Terme M, Pernot S, Pointet A-P, Vron T, Tartour E, et al. Immunomodulatory Activity of VEGF in cancer. *Int Rev Cell Mol Biol* 2017;330:295—342.

- [135]. Amin A, Plimack ER, Infante JR, Ernstoff MS, Rini BI, McDermott 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]
- [136]. 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].
- [137]. 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]
- [138]. 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].
- [139]. Choueiri TK, Larkin J, Oya M, Thistlethwaite F, Powles T. Firstline avelumab + axitinib in patients with advanced renal cell carcinoma. Results from a phase Ib trial. *J Clin Oncol* 2017;35 [suppl; abstr 4504]
- [140]. Lee C, Makker V, Rasco D, Taylor M, Dutkus C, Shumaker R, et al. A phase 1b/2 trial of lenvatinib plus pembrolizumab in patients with renal cell carcinoma. *Ann Oncol* 2017;28
- [141]. 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; abstr 4503].

- [142]. 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.
- [143]. 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.
- [144]. Granier C, Soumelis V, Mandavit M, et al. Les «immune checkpoints», comment ça marche. In : *Annales de Pathologie*. Elsevier Masson, 2017. p. 18-28.
- [145]. Gautschi O, Brand C, Criblez D, Odermatt U, Fischli S, Schwizer B, Aebi S. Effets indésirables immunomédiés des immunothérapies oncologiques. *Swiss medical forum*.
- [146]. Rini BI, Plimack ER, Stus V, et al. Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2019; 380:1116.
- [147]. Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, et al. Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2018; 378:1277.
- [148]. Cella D, Grünwald V, Escudier B, et al. Patient-reported outcomes of patients with advanced renal cell carcinoma treated with nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib (CheckMate 214): a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019; 20:297.
- [149]. Atkins MB, Clark JI, Quinn DI. Immune checkpoint inhibitors in advanced renal cell carcinoma: experience to date and future directions. *Ann Oncol* 2017.

- [150]. Heng DY, Xie W, Regan MM, et al. External validation and comparison with other models of the International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium prognostic model: a population-based study. *Lancet Oncol* 2013; 14:141
- [151]. Jemal A, Siegel R, Ward EA, et al. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin* 2008;58:71–96.
- [152]. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356:115–24.
- [153]. Figlin RA, Hutson TE, Tomczak P, et al. Overall survival with sunitinib versus interferon (IFN)-alfa as firstline treatment of metastatic renal cell carcinoma (mRCC). *J Clin Oncol* 2008;26(Suppl):5024.
- [154]. Ljungberg B, Hanbury DC, Kuczyk M, et al. Renal cell carcinoma guideline. *Eur Urol* 2007;51:1502–10.
- [155]. Wilhelm SM, Carter C, Tang L, et al. BAY 43-9006 exhibits broad spectrum oral antitumor activity and targets the RAF/MEK/ERK pathway and receptor tyrosine kinases involved in tumor progression and angiogenesis. *Cancer Res* 2004;64:7099–109.
- [156]. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356:125–34.
- [157]. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology. [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/f\\_guidelines.asp](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp). Accessed September 3, 2008.

- [158]. Szczylik C, Demkow T, Staehler M, et al. Randomized phase II trial of first-line treatment with sorafenib versus interferon in patients with advanced renal cell carcinoma: final results [abstract]. 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. *J Clin Oncol* 2007;25:5025.
- [159]. Brinkmann OA, Semik M, Goshgerger G, Hertle L. The role of residual tumor resection in patients with metastatic renal cell carcinoma and partial remission following immunochemotherapy. *Eur Urol Suppl* 2007;6:641–5.
- [160]. Rini B, Shaw V, Rosenberg JE, Kim ST, Chen I. Patients with metastatic renal cell carcinoma with long-term diseasefree survival after treatment with sunitinib and resection of residual metastases. *Clin Genitourin Cancer* 2006;5: 232–4.
- [161]. Johannsen M, Staehler M, Ohlmann CH, et al. Outcome of treatment discontinuation in patients with metastatic renal cell carcinoma and no evidence of disease following targeted therapy with or without metastasectomy. *Ann Oncol*. 2011;22:657-63.
- [162]. Albiges L, Oudard S, Negrier S, et al. Complete remission with tyrosine kinase inhibitors in renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2012;30:482-7.
- [163]. Johannsen M, Flörcken A, Bex A, Roigas J, Cosentino M, Ficarra V, Kloeters C, Rief M, Rogalla P, Miller K, Grünwald V. Can tyrosine kinase inhibitors be discontinued in patients with metastatic renal cell carcinoma and a complete response to treatment? A multicentre, retrospective analysis. *Eur Urol*. 2009;55(6):1430–8.
- [164]. Park I, Lee JL, Ahn JH, Lee DH, Lee KH, You D, Jeong IG, Song C, Hong B, Hong JH, Ahn H. Vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor (VEGFR-TKI) rechallenge for patients with metastatic renal cell carcinoma after treatment failure using both VEGFR-TKI and mTOR inhibitor. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2015;75(5):1025–35.

- [165]. Albiges L et al. *J Clin Oncol*. 2012; 30 : 482–487. [ PubMed ] [ Google Scholar ]
- [166]. Mittal K et al. *J Clin Oncol*. 2014; 32 : 5S. suppl; abstr 4521. [ Google Scholar ]
- [167]. Ratain MJ, et al. *J Clin Oncol*. 2006; 24 : 2505–2512. [ PubMed ] [ Google Scholar ]
- [168]. Ornstein MC, et al. *J Clin Oncol*. 2017; 35 : 1764-1769. [ PubMed ] [ Google Scholar]
- [169]. Motzer RJ et al. *J Clin Oncol*. 2009; 27 : 3584–3590. [ Article PMC gratuit ] [ PubMed ] [ Google Scholar ]
- [170]. Motzer RJ et al. *N Engl J Med*. 2013; 369 : 722–731. [ PubMed ] [ Google Scholar ]
- [171]. Collinson FJ, et al. *BMC Cancer*. 2012; 12 : 598. [ Article PMC gratuit ] [ PubMed ] [ Google Scholar ]
- [172]. Boers-Sonderen MJ, Desar IM, Fütterer JJ, Mulder SF, De Geus-Oei LF, Mulders PF, Van Der Graaf WT, Oyen WJ, Van Herpen CM. Biological effects after discontinuation of VEGFR inhibitors in metastatic renal cell cancer. *Anticancer Res*. 2015;35(10):5601–6.
- [173]. Iacovelli R, Massari F, Albiges L, Loriot Y, Massard C, Fizazi K, Escudier B. Evidence and clinical relevance of tumor flare in patients who discontinue tyrosine kinase inhibitors for treatment of metastatic renal cell carcinoma. *Eur Urol*. 2015;68(1):154–60.
- [174]. Van Cutsem E, Tabernero J, Lakomy R, et al. Addition of aflibercept to fluorouracil, leucovorin, and irinotecan improves survival in a phase III randomized trial in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with an oxaliplatin-based regimen. *J Clin Oncol* 2012;30:3499–506.

- [175]. Bennouna J, Sastre J, Arnold D, et al. Continuation of bevacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14:29–37.
- [176]. Hutson TE, Escudier B, Esteban E, et al. Randomized phase III trial of temsirolimus versus sorafenib as second-line therapy after sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2014;32:760–7.
- [177]. Motzer RJ, Porta C, Vogelzang NJ, et al. Dovitinib versus sorafenib for third-line targeted treatment of patients with metastatic renal cell carcinoma: an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:286–96.
- [178]. Zama IN, Hutson TE, Elson P, et al. Sunitinib rechallenge in metastatic renal cell carcinoma patients. *Cancer* 2010;116:5400–6.
- [179]. Mittal K, Derosa L, Albiges L, et al. Outcomes of treatment cessation in select metastatic renal cell carcinoma (mRCC) patients. *J Clin Oncol* 2014;32(15 Suppl):4521.
- [180]. Sadeghi S, Albiges L, Wood LS, et al. Cessation of vascular endothelial growth factor-targeted therapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: feasibility and clinical outcome. *Cancer* 2012; 118:3277–82.
- [181]. Gerlinger M, Rowan AJ, Horswell S, et al. Intratumor heterogeneity and branched evolution revealed by multiregion sequencing. *N Engl J Med* 2012;366:883–92.
- [182]. Powles T, Kayani I, Sharpe K, et al. A prospective evaluation of VEGF-targeted treatment cessation in metastatic clear cell renal cancer. *Ann Oncol* 2013;24:2098–103.

- [183]. Ferte´ C, Koscielny S, Albiges L, et al. Tumor growth rate provides useful information to evaluate sorafenib and everolimus treatment in metastatic renal cell carcinoma patients: an integrated analysis of the TARGET and RECORD phase 3 trial data. *Eur Urol* 2014;65: 713–20.
- [184]. Griffioen AW, Mans LA, de Graaf AM, et al. Rapid angiogenesis onset after discontinuation of sunitinib treatment of renal cell carcinoma patients. *Clin Cancer Res* 2012;18:3961–71.
- [185]. Rini BI, Escudier B, Tomczak P, et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. *Lancet* 2011;378:1931–9.
- [186]. Albiges L, Oudard S, Negrier S, et al. Complete remission with tyrosine kinase inhibitors in renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2012;30:482–7.
- [187]. Motzer RJ, Michaelson MD, Redman BG, 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.
- [188]. Miura Y, Fujii Y, Shimomura A. Temporal cessation of sunitinib treatment in patients with metastatic renal cell carcinoma: a retrospective study. *J Clin Oncol*. 2014;32(15 Suppl):15552.
- [189]. Neuhaus T, Luyken J, Stier S. Discontinuation of the tyrosine kinase inhibitor sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma: a case series. *Urol J*. 2014;11:1494–8.
- [190]. Mittal K, Derosa L, Albiges L, et al. Outcomes of treatment cessation in select metastatic renal cell carcinoma (mRCC) patients. *J Clin Oncol*. 2014; 32(5 Suppl):4521.



## *Serment d'Hippocrate*

*Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.*

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*

*Je m'y engage librement et sur mon honneur.*



# قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوة في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- < بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
- < وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
- < وأن أمارس مهنتي بوازع من ضميري وشرفي جاعلة صحة مريضى هدى فى الأول.
- < وألا أفشى الأسرار المعهودة إلى.
- < وأن أحافظ بكل ما لى من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
- < وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لى.
- < وأن أقوم بواجبى نحو مرضاى بدون أى اعتبار دىنى أو وطنى أو عرقى أو سىاسى أو اجتماعى.
- < وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
- < وأن لا أستعمل معلوماى الطبية بطرىق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقىت من تهديد.
- < بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسمة بالله.

والله على ما أقول شهيد.



المملكة المغربية  
جامعة محمد الخامس بالرباط  
كلية الطب والصيدلة  
الرباط



أطروحة رقم: 295

سنة: 2020

# العلاج الاوتتيونيجيني في سرطان الكلى النقيلي. متى يمكننا مناقشة الانقطاع المؤقت عن العلاج؟ تقرير عن حالة

## أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم: / / 2020

من طرف:

السيدة هاجر بنجمادة

المزادة في 10 يونيو 1994 بسيدي قاسم

لنيل شهادة

دكتور في الطب

الكلمات الأساسية: سرطان الكلى النقيلي ذو الخلايا الواضحة - العلاج الاوتتيونيجيني - الانقطاع المؤقت عن العلاج

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس و مشرف

عضو

عضو

عضو

السيد عبد المنعم ايت علي

أستاذ في الجراحة العامة

السيد ياسر سيبيتي

أستاذ في طب الأورام

السيد عبدالرحمان الحجيوي

أستاذ في الجراحة العامة

السيد بوطيب صابر

أستاذ في طب الأورام