

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

ANNEE: 2018

THESE N°: 229

**THERAPIES CIBLEES DANS LE CANCER DU REIN :
L'ETAT DE L'ART EN 2018**

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mlle. Nahla ZIAN

Née le 10 Octobre 1991 à Martif

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES : Cancer du rein métastatique – Thérapies ciblées – Inhibiteurs des tyrosines
kinases – Inhibiteurs de mTOR – Anticorps anti VEGF.

JURY

Mr. Y. NOUINI

Professeur d'Urologie

PRESIDENT

Mr. A. JANANE

Professeur d'Urologie

RAPPORTEUR

Mr. K. HADADI

Professeur de Radiothérapie

Mr. T. KEBDANI

Professeur de Radiothérapie

JUGES

Mr. M. OUKABLI

Professeur d'Anatomie Pathologique

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

قالوا سبحانك لا علم لنا إلا ما

علمتنا إنك أنت العليم الحكيم

بِسْمِ اللَّهِ
الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سورة البقرة: الآية: 32



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

DOYENS HONORAIRES :

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



ADMINISTRATION :

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

1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS

**ET
PHARMACIENS**

PROFESSEURS :

Décembre 1984

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

Médecine Interne – **Clinique Royale**
Anesthésie -Réanimation
pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENSAID Younes

Pathologie Chirurgicale

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. CHAHED OUZZANI Houria
Pr. LACHKAR Hassan
Pr. YAHYAOUI Mohamed

Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCH Mohamed Najib
Pr. DAFIRI Rachida

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. CHAD Bouziane
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Janvier et Novembre 1990

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

Février Avril Juillet et Décembre 1991

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

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUDA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Médecine Interne – Doyen de la FMPR
Pathologie Chirurgicale
Neurologie

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

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

Chirurgie Générale V.D Aff. Acad. et Estud
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie



Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques Doyen de la

FMPA

Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbas
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

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

Gynécologie Obstétrique
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale- Directeur CHIS
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Gynécologie – Obstétrique
Dermatologie

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

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie - Directeur HMI Med V
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

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



Novembre 1997

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

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

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*
Pr. KHATOURI ALI*

Gastro-Entérologie
Neurologie – Doyen de la FMP Abulcassis
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie
Cardiologie

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montace r
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. ISMAILI Hassane*
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Traumatologie Orthopédie- Dir. Hop. Av. Marr.
Anesthésie-Réanimation Inspecteur du SSM
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. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MAHASSINI Najat
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie Directeur Hop. Chekikh Zaied
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Neurologie

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

ORL

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouada
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. DRISSE Sidi Mourad*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABBAJ Saad
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MAHASSIN Fattouma*
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie ***Directeur. Hop.d'Enfants***
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Médecine Interne
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie ***Directeur Hôpital Ibn Sina***
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. BICHA Mohamed Zakariya*

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Psychiatrie

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. IKEN Ali
 Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 Pr. KRIOUILE Yamina
 Pr. LAGHMARI Mina
 Pr. MABROUK Hfid*
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 Pr. OUJILAL Abdelilah
 Pr. RACHID Khalid *
 Pr. RAISS Mohamed
 Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
 Pr. RHOU Hakima
 Pr. SIAH Samir *
 Pr. THIMOU Amal
 Pr. ZENTAR Aziz*

Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Dermatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Pneumophtisiologie
 Néphrologie
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale

Janvier 2004

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

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

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
 Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
 Pr. ALLALI Fadoua
 Pr. AMAZOUZI Abdellah
 Pr. AZIZ Nouredine*

Chirurgie Réparatrice et Plastique
 Chirurgie Générale
 Rhumatologie
 Ophtalmologie
 Radiologie



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. CHARKAOUI Naoual*
 Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
 Pr. ELABSI 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. LALAOUI SALIM Jaafar*
 Pr. LOUZI Lhoussain*
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MAHI Mohamed*
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. MRABET Mustapha*
 Pr. MRANI Saad*
 Pr. OUZZIF Ez zohra*
 Pr. RABHI Monsef*
 Pr. RADOUANE Bouchaib*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine*
 Pr. SIFAT Hassan*
 Pr. TABERKANET Mustafa*
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour*
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
 Pr TAHIRI My El Hassan*

Mars 2009

Chirurgie générale
 Chirurgie cardio vasculaire
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Anesthésie réanimation **Directeur ERSM**
 Biochimie-chimie
 Pharmacie clinique
 Ophtalmologie
 Pharmacie galénique
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Anesthésie réanimation
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Radiologie
 Pneumo phtisiologie
 Hématologique
 Médecine préventive santé publique et hygiène
 Virologie
 Biochimie-chimie
 Médecine interne
 Radiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie



Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale

Pr. ABOUZAHIR Ali*
 Pr. AGDR Aomar*
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
 Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
 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. CHAKOUR Mohammed *
 Pr. CHTATA Hassan Toufik*
 Pr. DOGHMI Kamal*
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid*
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. L'KASSIMI Hachemi*
 Pr. LAMSAOURI Jamal*
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufik*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. BOUAITY Brahim*
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*

 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. EL SAYEGH Hachem

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



Anesthésie réanimation
 Médecine interne
 Physiologie
 ORL
 Microbiologie
 Médecine aéronautique
 Biochimie chimie
 Radiologie
 Chirurgie pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie

 Chirurgie plastique et réparatrice
 Urologie

Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Gastro entérologie
Anatomie pathologique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie générale
Hématologie
Anatomie pathologique

Mai 2012

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

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

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOUR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
0.
Pr. BENSGHIR Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali*
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha*
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI Nizare
Pr. EL GUERROUJ Hasnae
Pr. EL HARTI Jaouad

Pharmacologie – Chimie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Informatique Pharmaceutique

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique
Traumatologie Orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie

Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-Chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique

Pr. EL JOUDI Rachid*

Toxicologie



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

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

Avril 2013

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

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Urologie
 Médecine Interne

***Enseignants Militaires**



MARS 2014

ACHIR ABDELLAH
BENCHAKROUN MOHAMMED
BOUCHIKH MOHAMMED
EL KABBAJ DRISS
EL MACHTANI IDRISSE SAMIRA
HARDIZI HOUYAM
HASSANI AMALE
HERRAK LAILA
JANANE ABDELLA TIF
JEAIDI ANASS
KOUACH JAOUAD
LEMNOUER ABDELHAY
MAKRAM SANAA
OULAHYANE RACHID
RHISSASSI MOHAMED JM FAR
SABRY MOHAMED
SEKKACH YOUSSEF
TAZL MOUKBA. :LA.KLA.

***Enseignants Militaires**

DECEMBRE 2014

ABILKACEM RACHID'
AIT BOUGHIMA FADILA
BEKKALI HICHAM
BENAZZOU SALMA
BOUABDELLAH MOUNYA
BOUCHRIK MOURAD
DERRAJI SOUFIANE
DOBLALI TAOUFIK
EL AYOUBI EL IDRISSE ALI
EL GHADBANE ABDEDAIM HATIM
EL MARJANY MOHAMMED
FEJJAL NAWFAL
JAHIDI MOHAMED
LAKHAL ZOUHAIR
OUDGHIRI NEZHA
Rami Mohamed
SABIR MARIA
SBAI IDRISSE KARIM

***Enseignants Militaires**

AOUT 2015

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

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Microbiologie
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.



Meziane meryem
Tahri latifa

Dermatologie
Rhumatologie

JANVIER 2016

BENKABBOU AMINE
EL ASRI FOUAD
ERRAMI NOUREDDINE
NITASSI SOPHIA

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES
PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia
Pr. ALAMI OUHABI Naïma
Pr. ALAOUI KATIM
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
Pr. ANSAR M'hammed
Pr. BOUHOUCHE Ahmed
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
Pr. BOURJOUANE Mohamed
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia
Pr. DAKKA Taoufiq
Pr. DRAOUI Mustapha
Pr. EL GUESSABI Lahcen
Pr. ETTAIB Abdelkader
Pr. FAOUZI Moulay El Abbas
Pr. HAMZAOUI Laila
Pr. HMAMOUCHE Mohamed
Pr. IBRAHIMI Azeddine
Pr. KHANFRI Jamal Eddine
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med
Pr. REDHA Ahlam
Pr. TOUATI Driss
Pr. ZAHIDI Ahmed
Pr. ZELLOU Amina

Physiologie
Biochimie – chimie
Pharmacologie
Histologie-Embryologie
Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Génétique Humaine
Applications Pharmaceutiques
Microbiologie
Biochimie – chimie
Physiologie
Chimie Analytique
Pharmacognosie
Zootechnie
Pharmacologie
Biophysique
Chimie Organique
Biologie moléculaire
Biologie
Chimie Organique
Chimie
Pharmacognosie
Pharmacologie
Chimie Organique

Mise à jour le 14/12/2016 par le
Service des Ressources Humaines





Dédicaces

Ma cher famille

*Je dédie ce travail à ma famille, qui vaut beaucoup, à ma mère,
mon père, mes grands-mères, mes tantes, mes oncles, mes sœurs,
mon frère, et tous ceux qui s'intéressent à moi,
Merci d'être là, dans les moments difficiles de ma vie. Merci de
m'avoir soutenue sans mesure ni conditions . Merci d'être ma famille.
C'est un honneur et une fierté d'être membre de cette grande famille.*

Mes chers amies et amis

*Je dédie aussi ce travail à mes amies et amis , qui gaspillent la
sympathie, les optimistes et les rêveurs avec des ailes sur leurs pieds,
chacun d'entre eux, surtout mon groupe Z.
a été un plaisir de vous recontrer .*



Remerciements

*A notre maitre et président de jury
Monsieur le Pr. NOUINI Yassine,
Professeur d'Urologie,*

*En présidant ce jury , vous me faites un grande honneur ,
j'avais eu la chance et le privilège d'etre parmi vos étudiants et de
profiter de votre enseignement de qualité et de votre sagesse .
Que ce travail soit un témoignage de ma profonde gratitude.*

A NOTRE MAITRE ET RAPPORTEUR DE THESE,

MONSIEUR LE

Professeur ABDELLATIF JANANE,

Professeur d'Urologie

*Je tenais à vous exprimer mon profonde reconnaissance pour
l'honneur que vous m'avez fait en acceptant de diriger ce travail.*

*J'avais eu le plus grand plaisir à travailler sous votre direction.
Je voudrais être dignes de votre confiance en moi et vous prions de
trouver, dans ce travail, l'expression de ma gratitude infinie.*

Aux membres du Jury.

*Monsieur le Professeur KHALID HADADI ,
Professeur de Radiothérapie,*

*Pour avoir accepté avec gentillesse de juger cette thèse, Veuillez
trouver ici le témoignage de toute ma gratitude.*

*Monsieur KEBDANI Tayeb,
Professeur de Radiothérapie,
Pour l'honneur que vous me faites de siéger parmi
les membres du Jury,
Veuillez trouver ici le témoignage de toute ma gratitude..*

*Monsieur OUKABLI Mohamed ,
Professeur d'Anatomie Pathologique ,
Pour m'avoir fait le grand
plaisir d'accepter de juger ce travail
Veuillez trouver ici le témoignage de ma gratitude .*



Liste des abréviations



LISTE DES ABREVIATIONS

5-FU : 5-fluorouracile

AAG : Anti-angiogénique

AKT : protéine kinase B

AMM : autorisation de mise sur le marché

ATP : adénosine triphosphate

CCAFU: Le comité de cancérologie de l'Association Française d'Urologie

CI : CONFIDENCE INTERVAL

CR : cancer du reins

DCM : modèle de consortium de base de données

ECBU : Examen cytobactériologique des urines

ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group

E.coli : Escherichia coli

ECR : étude clinique randomisée

EMA : agence européenne du médicament

EORTC : European Organisation for Research and Treatment of Cancer

EI : Effets indésirables

FDG : Fluoro-desoxy-glucose

Fig : figure

GFI : groupe français d'immunologie

GGT : gamma glutamyl transférase

HMIMV: Hôpital Militaire d'Instruction Mohamed 5

HIF : hypoxia inducible factor

HR : hazard ratio

HTA : hypertension artérielle

Hb : hémoglobine

IPP : inhibiteur pompe à protons

IPTW : inverse probability of treatment weighting

IQR : INTERQUARTILE RANGE

IKCWG : International Kidney Cancer Working Group

IRM : imagerie à résonance magnétique

IRR : independent radiology review

LDH : LACTATE DEHYDROGENASE

MAPK : MITOGENE ACTIVATED PRTEIN KINASES

mRCC : metastatic renal cell carcinoma

MSKCC : Memorial Sloan-Kettering Cancer Center

mTOR : mammalian target of rapamycin

NC : NEPHRYCTOMIE DE CYTOREDUCTION

NCI : NEPHRYCTOMIE DE CYTOREDUCTION INITIALE

NCI-CTCAE: la classification du National Cancer Institute — Common Terminology Criteria for Adverse Events

NFS : numération formule sanguine

OMS : Organisation mondiale de la sante

OS : overall survival

ORR : objective response rate

PD-1 : anticorps anti-mort cellulaire pré-programmé

PDGF : Platelet Derived Growth Factor

PDGFR : platelet-derived growth factor receptor

PET : Tomographie par émission de positons

PFS : progression-free survival

PI3K ; phosphatidyl inositol 3-kinase

RECIST : Response Evaluation Criteria in Solid Tumors

RGO : Reflux gastro-oesophagien

TCI : THERAPIE CIBLEE INITIALE

TDM : tomodensitométrie

SG : SURVIE GLOBALE

TKI : tyrosine kinase inhibitor

SPECT : Single Photon Emission Tomography

STIC : Soutien aux Techniques Innovantes et Coûteuses

SSP : SURVIE SANS PROGRESSION

UCLA : Université de Californie à Los Angeles

UISS : UCLA Integrated Staging System

VCI : veine cave inférieure

VS : vitesse de sédimentation

VEGF : facteur de croissance de l'endothélium vasculaire

VHL : Von Hippel Linda

VEGFR : vascular endothelial growth factor receptor.

SOMMAIRE

INTRODUCTION	1
OBJECTIF	4
RAPPELS	6
I : ANATOMIE DU REIN :	7
A. Organogenèse	7
B. Structure :	8
1. Capsule propre du rein :	8
2. Le sinus du rein :.....	8
3. Le parenchyme rénal :.....	8
C. Anatomie descriptive :	9
D. Situation et rapports.....	11
1 .Situation :.....	11
2. Les Principaux Rapports :	12
Rein droit :	12
E. La vascularisation et l'innervation des reins :.....	16
1. Artère rénale :	16
2. veines rénales :	17
3. les lymphatiques :.....	18
4. Les nerfs :.....	18
II. PROFIL DU CANCER DU REIN DANS LE SERVICE DE L'UROLOGIE DE L'H.M.I.M.V :	23
A. Aspects cliniques :.....	23
B. Aspects histologiques :.....	24
C. Aspect thérapeutique :.....	24

III.EPIDEMIOLOGIE DU CANCER DU REIN.....	25
A. Facteurs de risques :	25
1. Facteurs liés aux patients :.....	25
2. Facteurs environnementaux.....	27
B. Incidence :	28
1. Comparaison de l'incidence estimée au Maroc avec celle d'autres pays, selon GLOBOCAN 2002	29
2. Données nationales disponibles.....	29
C. Mortalité :	30
D. Pronostic :.....	30
V. METHODES DIAGNOSTIQUES DU CANCER DU REIN :	31
A. Clinique :.....	31
1. Circonstances de découverte :.....	31
2. Examen Clinique :.....	35
B. Paraclinique :.....	36
1. La biologie :.....	36
2. Examens radiologiques :	37
3. Bilan d'extension :.....	47
C. Stadification tumorale :.....	51
1- Classification TNM :	51
2- Le grade de Führman :.....	51
DISCUSSION	53
I.PLACE DE LA CHIRURGIE DANS LE CANCER DU REIN METASTATIQUE	59
II. TRAITEMENT DU CANCER DU REIN EN CAS DE METASTASE unique de localisation classique : poumon, os, foie, cerveau et surrénale. Rôle majeur de la chirurgie	65
A. Localisations pulmonaires.....	65

B. Localisations osseuses	66
C. Localisations hépatiques	67
D. Localisations cérébrales	67
E. Localisations surrenaliennes	68
III. CHIMIOThERAPIE	69
IV. IMUNOTHERAPIE DU CANCER RENAL	70
A. Interféron-alpha	70
B. Interleukine 2	71
C. Vaccins et immunothérapie ciblée	72
D. Nivolumab et Checkpoint Inhibition	73
E. Pembrolizumab	74
F. Atezolizumab	74
V. THERAPIE CIBLEE	76
A. Définitions	78
1. Le concept de cible	78
2. Angiogenèse	79
B. Modes d'action des thérapies ciblées	81
1. Action sur angiogenèse	83
2. Action sur la voie de signalisation PI3K/AKT/mTOR	85
3. Expression des gènes	86
C. Médicament Thérapie Ciblée	89
1. Inhibiteurs de la voie du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF)	89
2. Inhibiteurs de la voie mTOR	99
D. Effet secondaire	101
1. ITk	101
2. Les effets secondaires des inhibiteurs de mTOR	111
E. Évaluation de la réponse thérapeutique en imagerie fonctionnelle	116

F.Place Des Antiangiogéniques En Traitement Adjuvant.....	118
G.Thérapies ciblées néo-adjuvantes dans le cancer du rein.....	119
1.Traitements néo-adjuvants.....	119
2. Effets secondaires et complications liées à l'utilisation des thérapies ciblées avant chirurgie	123
3.Données issues de l'analyse de tumeurs après traitements	124
VI. RECOMENDATION.....	126
A .Traitement du cancer du rein localisé.....	126
1. En cas de petite tumeur du rein (< 4 cm).....	126
2. Tumeurs localisées de plus de 4 cm (T1b et T2)	128
B.Traitement d'un cancer du rein localement avancé	129
C.Traitement du CR Métastatique	130
1.Place de la néphrectomie cyto-réductrice.....	130
2. Chirurgie des métastases	132
3.Traitement local des métastases.....	132
4.Traitement médical du cancer du rein.....	133
VII. SUIVI.....	139
A. Quel schéma peut être recommandé après traitement chirurgical d'un cancer du rein localisé ou localement avancé ?	140
B. Quel suivi après traitement ablatif d'un cancer du rein localisé ?	141
C. Quel suivi en cas de tumeur du rein métastatique ?	143
CONCLUSION	144
RÉSUMÉS	146
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	150



Introduction

Le cancer du rein est, par ordre de fréquence, situé au troisième rang des cancers urologiques mais demeure le premier en termes de mortalité spécifique, avec 40 % de décès avant 5ans d'évolution . On estime que 20 à 30 % des patients diagnostiqués avec un cancer du rein le sont avec une forme métastatique d'emblée. Malgré un traitement initial curatif, 10 à 28 % deviendront métastatiques de surcroît, après un délai moyen d'apparition des métastases de 36 mois [1,7] . Ces formes métastatiques ont un mauvais pronostic compte tenu de la résistance élevée aux chimiothérapies conventionnelles et à la radiothérapie, durant de nombreuses années, la prise en charge du cancer du rein métastatique reposait sur la néphrectomie et l'immunothérapie adjuvante (interleukine 2, interféron alpha), souvent très toxique et d'efficacité très limitée en termes de survie [1,18].

Depuis plus de 20 ans, la cellule cancéreuse a été la cible de nombreux travaux de recherche développés en oncologie [19,66]. Cependant, le clone cellulaire est génétiquement instable et siège de nombreuses mutations, ce qui rend difficile la conception parfaite de molécules ciblées. La théorie du rôle de l'angiogénèse dans le processus oncologique développée par Folkman a ouvert la voie vers un traitement spécifique des cellules endothéliales en rapport avec la tumeur : Ainsi, ont vu le jour des molécules agissant sur les voies de signalisation des facteurs de croissance angiogéniques, principalement VEGF et PDGF/HIF. La compréhension progressive des mécanismes moléculaires et génétiques de l'oncogénèse rénale a permis le développement de thérapies ciblées à partir de 2006, incluant notamment le bevacizumab, le sunitinib, le sorafenib, le temsirolimus et l'everolimus [12,179] . Ces molécules ont révolutionné la prise en charge des patients métastatiques, permettant d'obtenir une réponse thérapeutique significative et une amélioration de la survie des patients de manière significative comparé à l'immunothérapie.

Toutefois, de nombreuses interrogations demeurent sur l'utilisation de ces traitements antiangiogéniques. Les débats sont en cours au sein de la communauté scientifique sur certains points spécifiques comme : la sélection des patients susceptibles d'obtenir un bénéfice thérapeutique, la carte biomoléculaire et génétique de chaque pièce de néphrectomie, l'amélioration de l'évaluation de la réponse au traitement, la place du traitement néoadjuvant ou la possibilité de réaliser des associations thérapeutiques adjuvantes.

A decorative graphic on the left side of the page. It features a thick vertical dark blue bar. A horizontal blue arrow points to the right, overlapping the top of the vertical bar. Below the arrow, the word "Objectif" is written in a blue, italicized serif font. At the bottom of the vertical bar, there are several thin, curved lines in shades of blue and grey, some overlapping each other.

Objectif

Nous avons réalisé ce travail pour mettre d'abord le point sur les nouveautés thérapeutiques, concernant les molécules ciblées dans le cancer du rein : leur apport, efficacité, indication et limites.

Notre deuxième challenge est de révéler les perspectives et les alternatives aux échecs des thérapies ciblées de première ligne.



Rappels

I : ANATOMIE DU REIN : [2]

A. Organogenèse

Le rein se développe classiquement en trois parties selon une suite temporelle: pronéphros, mésonéphros et métanéphros. Ème

- Pronéphros : qui apparaît vers la 3^{ème} semaine, a un rôle rudimentaire et non fonctionnel, il disparaît vers les 4 semaines. ème
- Mésonéphros ou rein transitoire : assure la fonction épuratrice de la 4 ème semaine vers les 8 semaines, puis dégénère.
- Métanéphros ou rein définitif :se développe de 2 structures différentes, le diverticule métanéphrotique et le mésoblaste métanéphrotique, qui évoluent en 3 ème phases de la 5 ers la 32^{ème} semaine :

La phase d'induction : le diverticule métanéphrotique va donner l'uretère, le bassinnet et les tubes collecteurs. Le mésoblaste va donner les néphrons et la capsule rénale.

La phase d'ascension : au début le métanéphros en regard de la ème 28 somite, à terme, il siège en regard de L1 voire D12.

La phase de rotation : au cours de son ascension, le rein va subir une rotation de 90°. Ainsi, son bord qui était en dedans va se diriger en arrière puis en dehors. Il va subir aussi une double obliquité ramenant son pôle inférieur en arrière et en dehors.

B. Structure :

Sur une coupe suivant le grand axe du rein, le parenchyme rénal paraît entouré d'une capsule et creusé du sinus du rein.

1. Capsule propre du rein :

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

2. Le sinus du rein :

Ouvert au hile, profond de 3 cm environ et contient dans le tissu cellulo-graisseux les vaisseaux et les nerfs du rein, les calices et une grande partie du bassinet. La paroi du sinus rénal présente 6 à 8 saillies coniques dites papilles, au sommet desquelles s'ouvrent de petits orifices, en pomme d'arrosoir, formant « l'area cribrosa ».

3. Le parenchyme rénal :

Formé de deux parties bien distinctes :

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

Chaque pyramide de Malpighi et la corticale qui l'entoure forment un lobe rénal, mais les lobes ne sont généralement pas apparents extérieurement, sauf chez le jeune enfant.

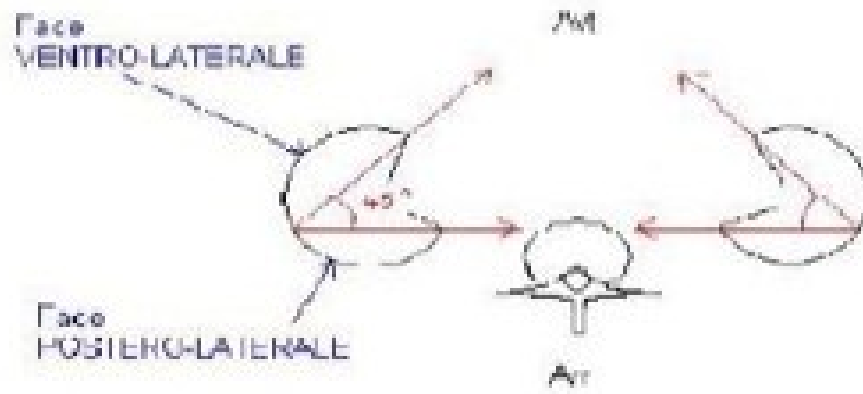
C. Anatomie descriptive :

Le rein est de couleur rouge brunâtre, de consistance ferme, entouré d'une capsule lisse et résistante, ovoïdes, dits « en haricot » :

- DIMENSIONS :
 - 12 cm de hauteur
 - 6 cm de largeur
 - 3 cm d'épaisseur
 - Poids : 150 gr chez l'homme, 130 gr chez la Femme
- le rein présente deux faces :
 - Face antérieure (ventro-latérale)
 - Face postérieure (dorso-médiale)
- Deux bords :
 - Bord latéral (convexe)
 - Bord médial (concave) où se trouve le hile rénal
- Deux pôles :
 - Pôle supérieur
 - Pôle inférieur
- Direction et orientation : (fig.1)

Le grand axe vertical est oblique de haut en bas et de dedans en dehors. L'axe transversal n'est pas situé dans un plan frontal mais oblique en arrière et en dehors, si bien que le sinus du rein regarde en avant, la face antérieure étant orientée en avant et en dehors, la face postérieure en arrière et en dehors. rt(§§§§t

COUPE AXIALE TRANSVERSE



VUE DE FACE

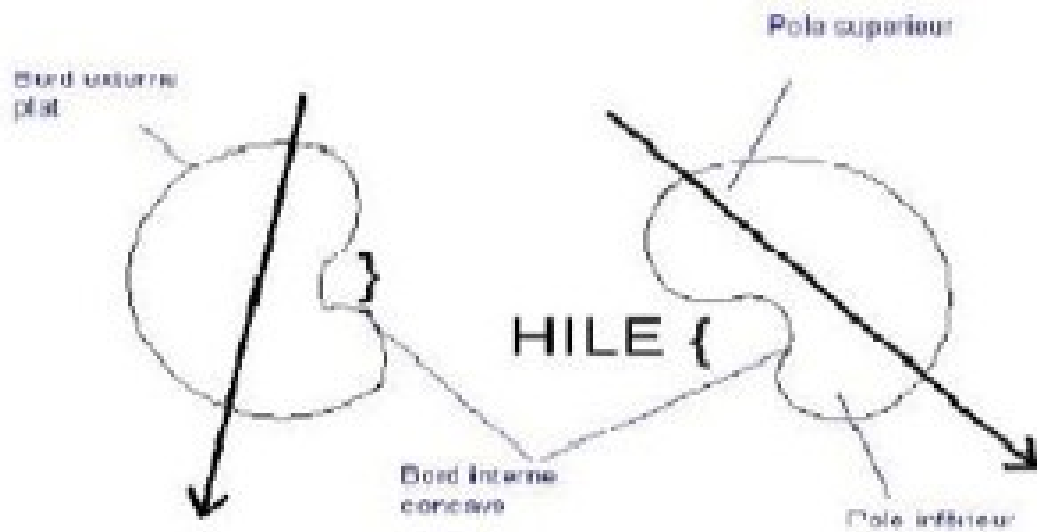


Figure 1 : Direction et orientation rénale

D. Situation et rapports

1 .Situation :

Les reins sont situés dans l'espace rétro-péritonéal de chaque côté : (fig.2)

- Rein droit : Bord inférieur de T11 - Bord inf. du processus transverse de L3
- Rein gauche : Bord supérieur de T11 - Bord sup. du processus transverse de L3.

Ainsi Le rein droit est situé une $\frac{1}{2}$ vertèbre plus bas que le rein gauche, dû à la position du foie.

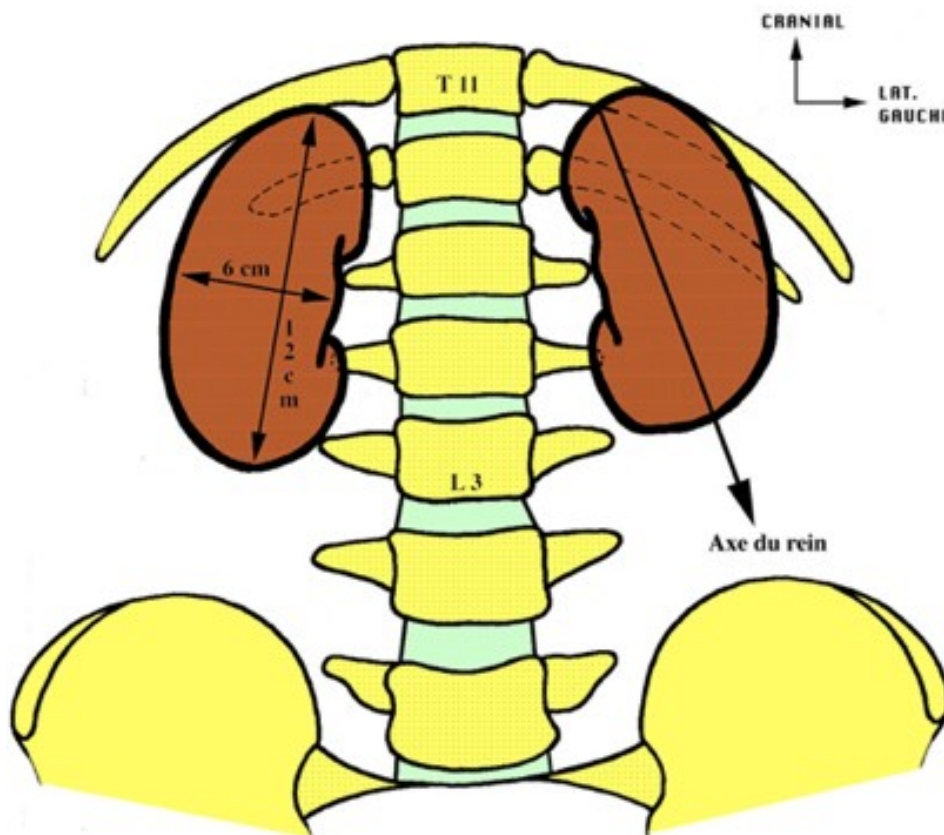


Figure 2 : situation et projection des reins

2. Les Principaux Rapports :

Le rein est contenu dans une loge fibreuse formée par le fascia sous péritonéal. Ce dernier forme en dehors du rein une lame fibreuse dense ; le fascia péri rénal qui se divise en deux feuillets : l'un antérieur, l'autre postérieur, plus épais, appelé fascia de Zuckerkandl et adhérent en haut au diaphragme.

Rein droit :

➤ Face postérieure :

Essentiellement :

- La plèvre.
- La paroi lombaire.
- Les fibres verticales du diaphragme.
- Le cul de sac costo-diaphragmatique postérieur.
- la 12ème côte .
- Le psoas .
- Le muscle carré des lombes .
- L'aponévrose postérieure du transverse renforcée par le ligament lombo-costal de Henle qui sert de repère au cours de l'abord chirurgical du rein pour éviter d'ouvrir le cul de sac pleural.

➤ Face antérieure :

- En haut : la face inférieure du lobe droit du foie.
- En bas : l'angle colique droit, accolé par le fascia de Toldt droit devant le pôle inférieur du rein.
- En dedans : la partie externe du deuxième duodénum, accolée par le fascia de Treitz.

➤ **Le pôle supérieur :**

Recouvert en dedans par la surrenale, il répond au diaphragme et au foie.

➤ **Le pôle inférieur :**

Il répond à l'angle colique droit ou au colon ascendant.

➤ **le bord externe :**

Répond en arrière au diaphragme et en avant au foie.

➤ **le bord interne :**

Essentiellement la veine cave inférieure (VCI), unie au hile par la veine rénale (VR). Ainsi, au-dessus du hile, la VCI est plus proche du rein qu'en dessous.

Rein gauche :

➤ **Face postérieure :**

Les rapports sont les mêmes qu'à droite, mais la partie thoracique du rein est plus grande (la moitié au minimum), puisque le rein gauche est plus haut situé.

➤ **Face antérieure :**

La racine du mésocolon transverse permet de distinguer trois parties :

- La partie supérieure : au-dessus du mésocolon transverse, elle répond au pancréas, à l'arrière cavité des épiploons et au pédicule splénique.
- La partie moyenne : au niveau même de la racine et juste en dessous, elle répond au colon transverse et à son méso.
- La partie inférieure : au-dessous du mésocolon, elle répond au mésocolon descendant accolé par le fascia de Toldt gauche et aux anses grêles parfois.

Il faut signaler que pour exposer la veine rénale gauche, l'angle colique gauche doit être décollé et il faudra refouler l'estomac en dedans, la rate et la queue du pancréas vers le haut.

➤ **Bord externe :**

Le bord externe du rein revêtu par le péritoine pariétal postérieur, forme à gauche comme à droite la gouttière pariéto-colique .

De haut en bas il répond :

- Au bord inféro-interne de la rate.
- A l'angle colique gauche, fixé au diaphragme par le ligament phrénocolique gauche ou «sustentaculum lienis ».
- Au colon descendant.

➤ **Bord interne :**

Il répond essentiellement à l'aorte plus à distance que n'est la veine cave inférieure du rein droit, unie au hile par le pédicule rénal gauche. Au-dessus du hile, le rapport est représenté par la surrénale gauche dans la loge rénale. Au-dessous du hile, les rapports sont l'uretère gauche, les vaisseaux spermatiques, l'angle duodéno-jéjunal et le 4ème duodénum plus en dedans.

➤ **Le pôle supérieur :**

Recouvert en dedans par la surrénale, il répond au sommet de la rate.

➤ **Le pôle inférieur :**

Il est recouvert par le méso colon descendant.

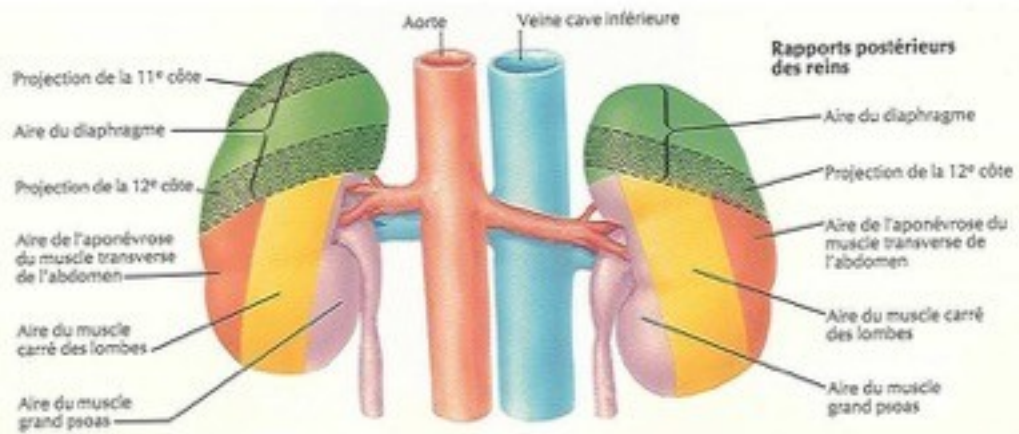


Figure 3 : rappports antérieurs des reins [3]

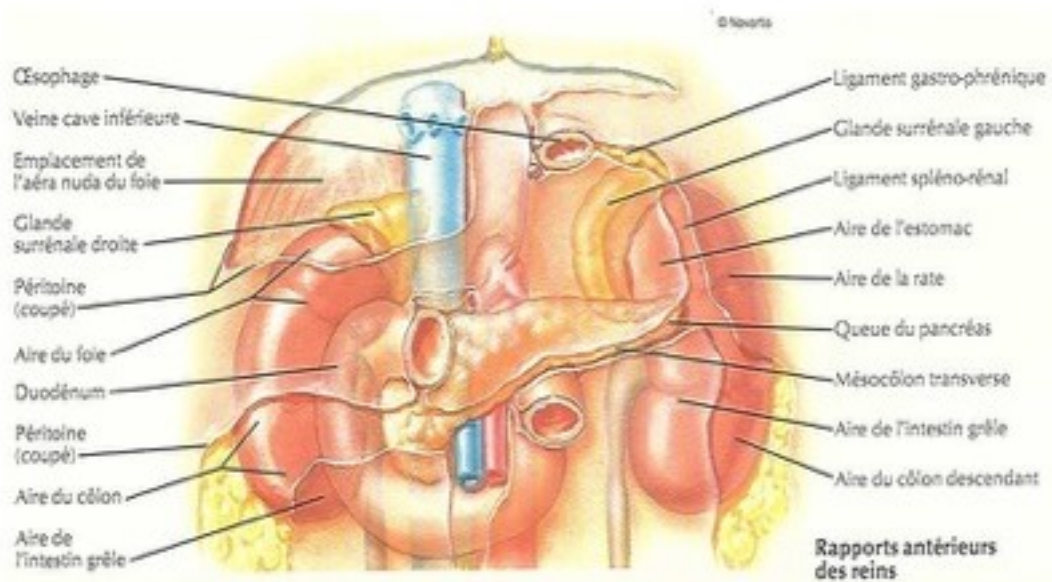


Figure 4 : rappports postérieurs des reins [3]

E. La vascularisation et l'innervation des reins :

1. Artère rénale :

Elle vascularise le rein mais aussi le segment initial de l'uretère et une partie de la glande surrénale.

-Origine :

Bord latéral de l'aorte, à la partie inférieure de L1 ou disque intervertébral L1-L2.

-Trajet :

à droite elle est d'une longueur de 7 cm et d'un diamètre de 7 mm, elle est oblique en latéral et en caudal, décrivant une courbe à concavité dorsale en se moulant sur la saillie du corps vertébral et du psoas et croise la face dorsale de la VCI.

À gauche : même diamètre (7mm) mais plus courte : 5 cm environ. Elle est masquée en avant par la veine rénale gauche. -terminaison :

Se fait des deux côtés, un peu avant d'atteindre le bord médial du bassin (ou pelvis rénal) par deux branches terminales :

pré-pyélique : ventrale, volumineuse, qui se divise en 3 ou 4 branches qui vascularisent la partie ventrale du rein et qui donne une artère polaire inférieure (qui peut naître directement de l'aorte).

Rétro-pyélique : qui donne 3 à 5 branches qui vascularisent la partie dorsale du rein.

Elle donne aussi une artère polaire supérieure.

La distribution intra parenchymateuse : A l'intérieur du parenchyme rénal, les artères pré et rétro-pyéliques donnent des artères interpapillaires, des artères interpyramidales, des artères radiées et des artères glomérulaires.

La vascularisation rénale est de distribution radiaire et terminale, elle est responsable en cas de lésion vasculaire de l'ischémie du territoire intéressé. - collatérales :

- Surrénalienne inférieure
- Urétérique supérieure pour le bassin et la portion initiale de l'uretère.

2. veines rénales :

Veines volumineuses et avalvulées d'un diamètre de 8 à 10 mm

-origine :

Par la réunion d'un tronc pré-pyélique et rétro-pyélique (qui sont formées par la conjonction des veines inter-papillaires) au niveau du bord médial du sinus rénal et en avant des artères.

-trajet :

à droite: très courte, environ 3 cm de long, sensiblement horizontale.

à gauche : long trajet de 7 cm de long, elle rejoint la veine cave inférieure en passant entre la face ventrale de l'aorte en arrière et l'artère mésentérique supérieure en avant donc, à l'intérieur de la pince aortico-mésentérique (et parfois syndrome de la pince mésentérique). -terminaison :

Des 2 cotés, à hauteur des bords latéraux de L1, un peu plus haut à gauche qu'à droite. -collatérales : à droite :

- Veines urétériques supérieures
- Veines surrénales inférieures à gauche :
- Veine surrénalienne moyenne
- Veine gonadique

La veine rénale gauche réalise une double anastomose:

une anastomose porto-cave par la surrenale principale et la diaphragmatique inférieure qui draine en partie la face postérieure du cardia et de la grosse tubérosité de l'estomac.

une anastomose cavo-cave par la racine interne de l'hémi-azygos inférieure qui naît de la veine rénale ou d'une anastomose entre la veine rénale et une veine lombaire sous-jacente.

Cet ensemble veineux forme **l'aire réno-lombaire de Lejars**.

3. les lymphatiques :

Les lymphatiques du rein forment dans le sinus et le pédicule rénal trois réseaux : devant, entre et derrière les vaisseaux. Ils se terminent dans les ganglions latéro-aortiques droits et gauches situés entre les origines des artères rénales et mésentériques inférieures. Ces lymphatiques sont en connexion avec les lymphatiques surrenaliens et génitaux surtout à gauche et avec les lymphatiques du foie et du colon droit à droite.

4. Les nerfs :

Proviennent des nerfs petits splanchniques, du plexus coeliaque, du ganglion aorto-rénal et des ganglions mésentériques.

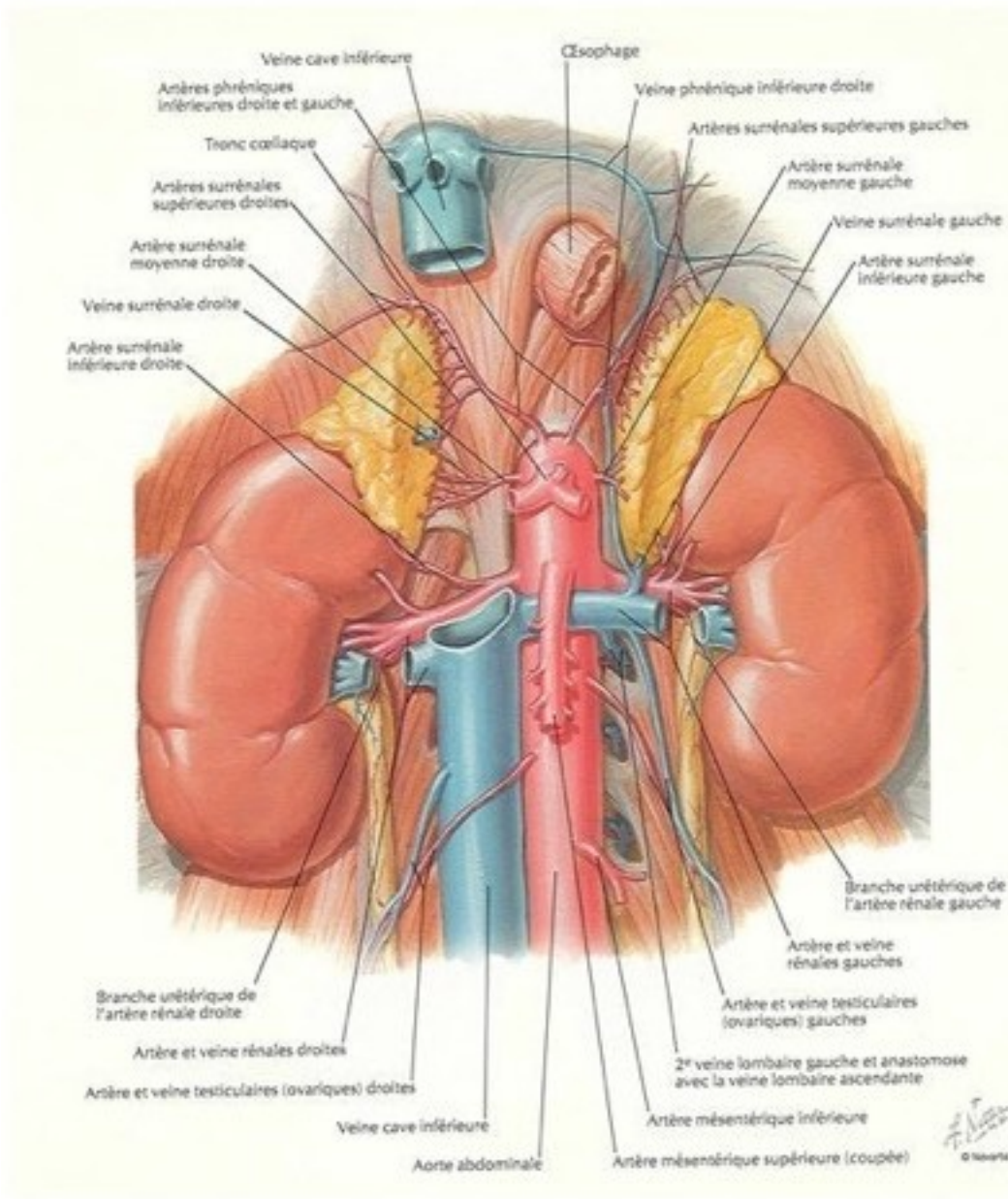


figure 5 : la vascularisation des reins [3]

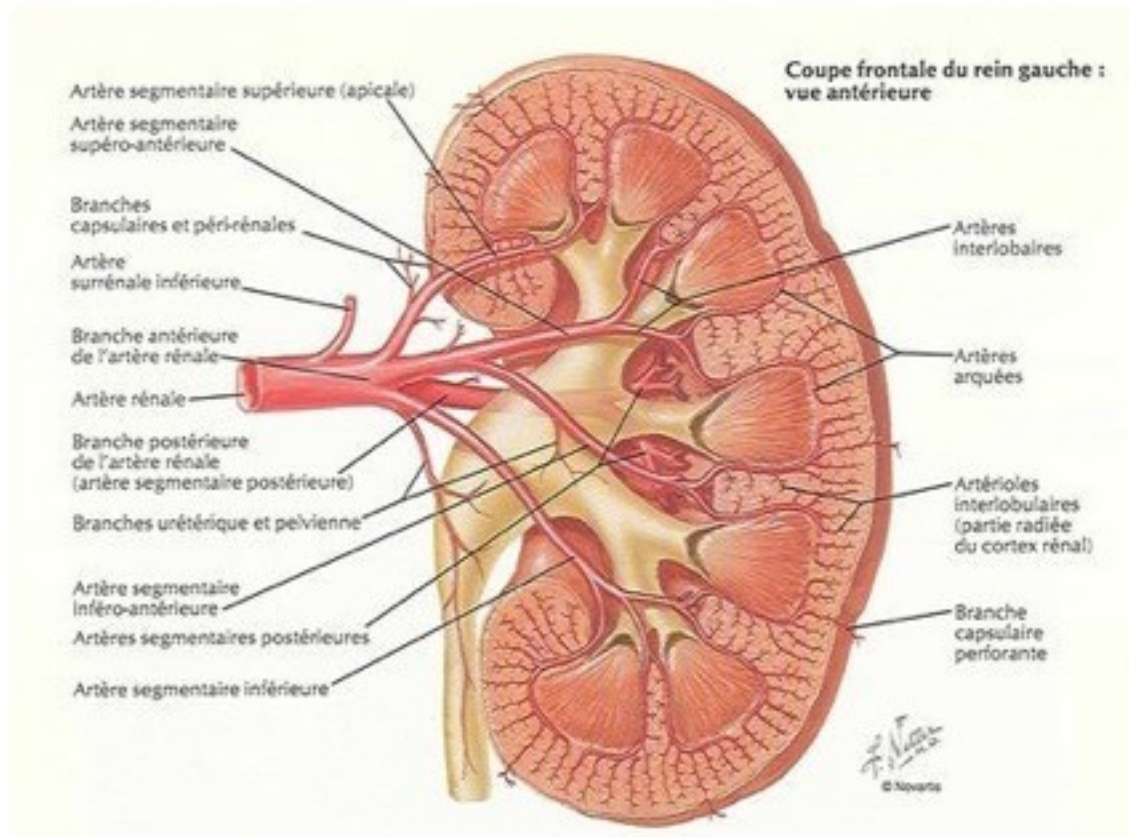


figure 6 :artères intra-rénales [3]

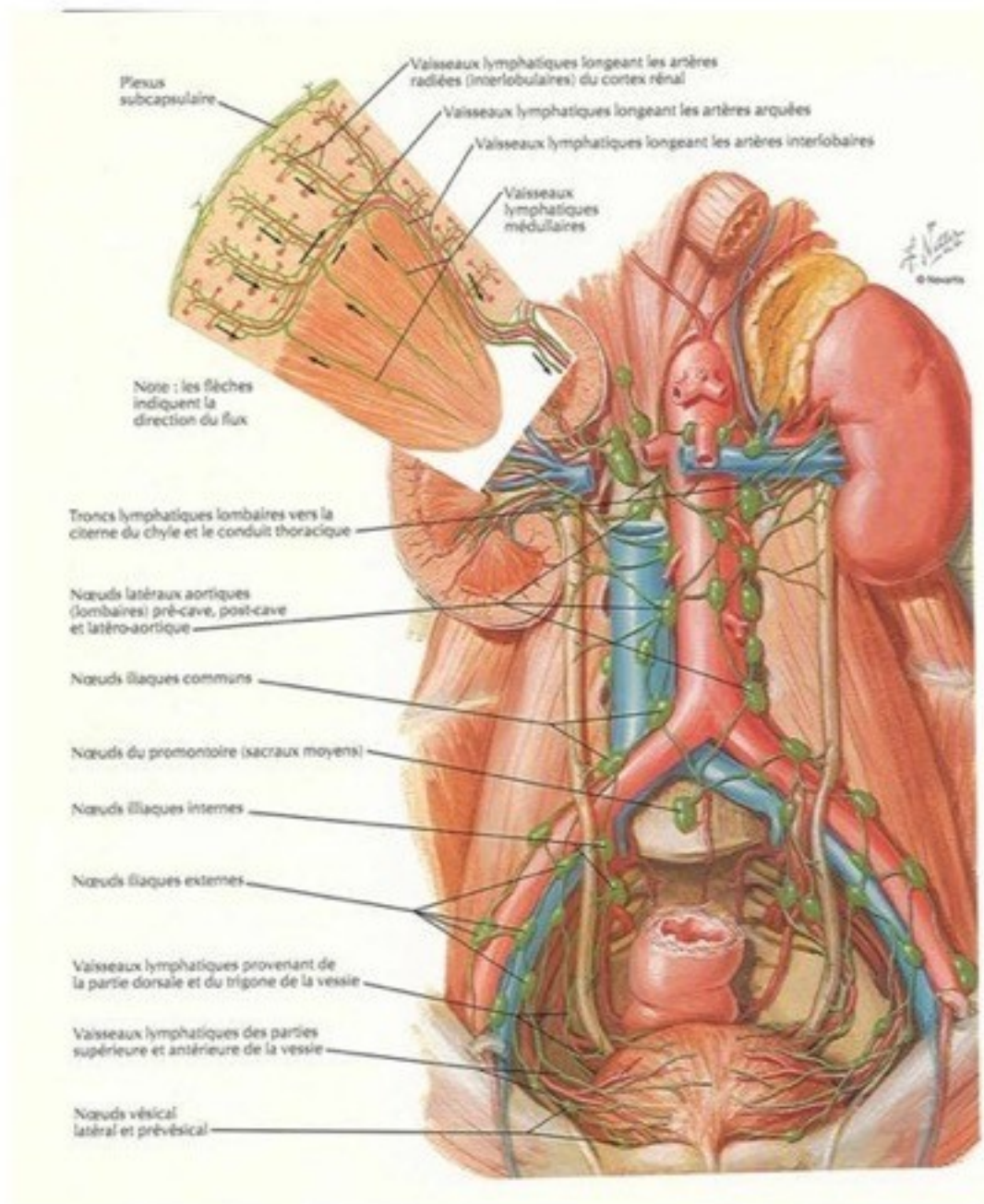


Figure 7 : les vaisseaux lymphatiques des reins [3]

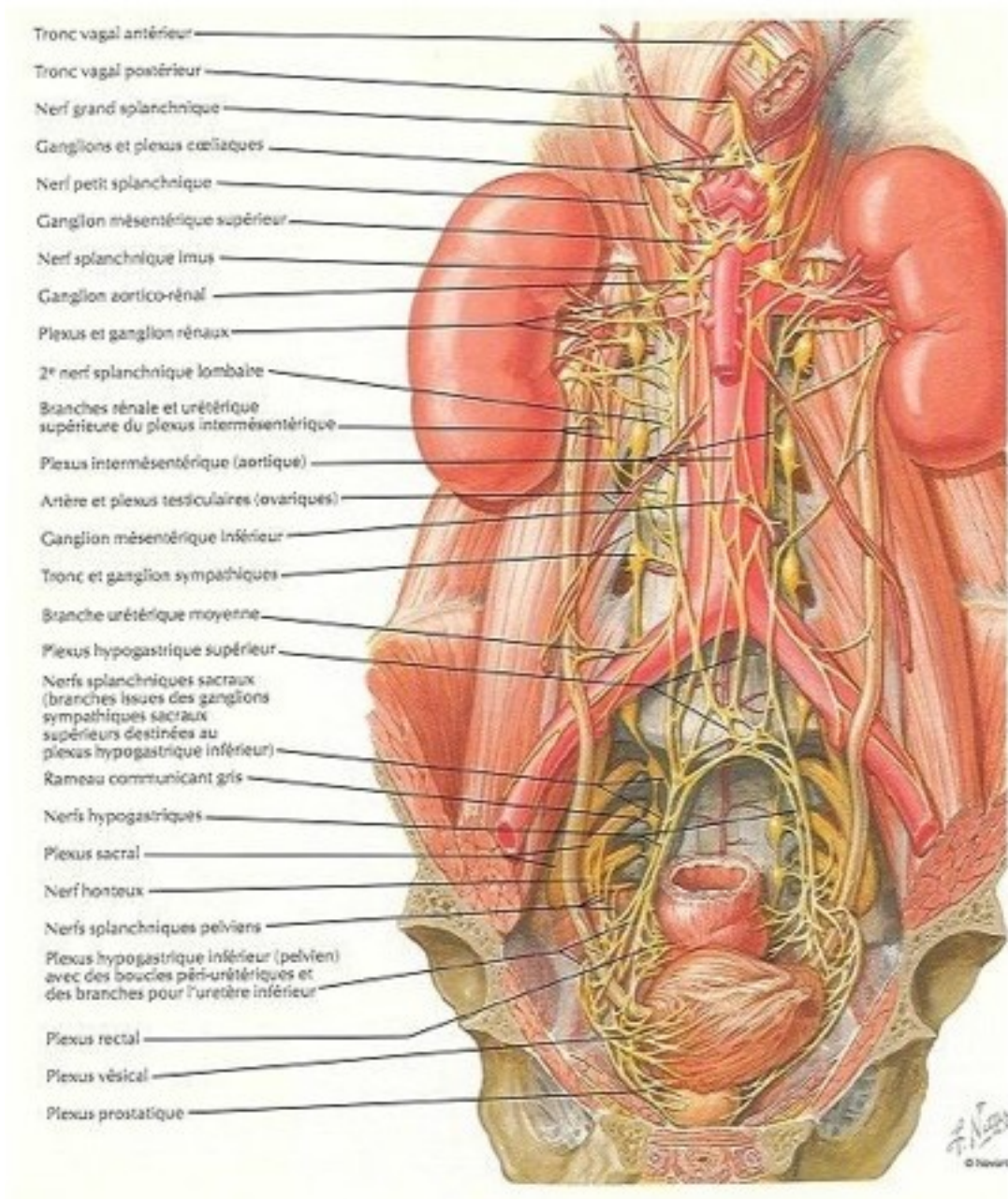


Figure 8: innervation des reins

II. PROFIL DU CANCER DU REIN DANS LE SERVICE DE L'UROLOGIE DE L'H.M.I.M.V :

Une étude rétrospective descriptive, sur le profil des tumeurs rénales au sein du service d'urologie de l'hôpital militaire d'instruction Mohamed V a été réalisé sur période de 5 ans de janvier 2009 à décembre 2013.

Au début de l'étude une soixantaine de cas inscrits sur les registres d'hospitalisation du service ont été recensés, or ils n'ont trouvé que 49 dossiers aux archives, 11 dossiers non pas été trouvés. Certaines données concernant les facteurs de risques professionnels, alimentaires, l'indice de masse corporelle et le suivi des malades ont manqué dans certains dossiers, ils n'avaient exploité que les renseignements disponibles dans tout les dossiers afin d'uniformiser l'étude [4].

A. Aspects cliniques :

Dans cette étude seulement :

7 cas soit environ 14% des tumeurs rénales ont été découverts de manière fortuite.

Dans 3 cas il s'agissait de métastases révélatrices soit 6% des circonstances de découverte dont (1 cas avec des métastases cérébrale, 2 cas de métastases locorégional, pulmonaires et hépatiques).

Dans 5 cas la découverte s'est faite par une TDM abdominale objectivant une masse rénale d'allure tumorale .

Dans 2 cas la découverte été échographique .

Les lombalgies représentent 67% des symptômes révélateurs chez ces patients, il est de ce fait le mode de découverte le plus fréquent.

L'hématurie est révélatrice dans 59% des cas. la masse palpable est retrouvée chez 12 patients soit 24,5% des cas .l'association de l'hématurie à la douleur lombaire est retrouvée chez 21 malades . la triade classique associant l'hématurie, la douleur lombaire et la masse lombaire est retrouvée chez 5 malades . une masse lombaire isolée est retrouvée chez un seul patient.

Pour la localisation au cours de cette série, ils ont constaté une prédominance de la localisation droite de la tumeur rénale.

B. Aspects histologiques :

Dans cette étude le carcinome à cellules claires du rein représente 81,1% de l'ensemble des tumeurs rénales avec une large prédominance masculine pour ce type histologique, la tranche d'âge la plus touchée est celle de 60-70 ans.

8 patients exclusivement des hommes été atteints de carcinome tubulo-papillaire de type 2 soit 11,2 %, un carcinome tubulo-papillaire de type 1 est retrouvé chez un malade de 65 ans.

le carcinome à cellules chromophobes représente 3,5% avec un sexe ratio H/F de 1. 3 cas d'oncocytome (2,3%).

1 cas de carcinome sarcomatoïde (2,2%), un cas néphroblastome, et un cas de carcinome tubuleux mucineux à cellules fusiformes ont été répertorié.

C. Aspect thérapeutique :

- le traitement de référence du cancer du rein dans notre service était la néphrectomie totale élargie.
- 32 % de décès avant 3 ans dans les formes d'emblée métastatique.
41,8% de décès avant 5 ans en cas de métastase sans métachromes .

III.EPIDEMIOLOGIE DU CANCER DU REIN

A. Facteurs de risques :

Les facteurs de risques des tumeurs rénales chez le sujet moins de 60 ans sont essentiellement des facteurs liés au patient (acquis ou héréditaires) et des facteurs environnementaux.

1. Facteurs liés aux patients :

a. L'insuffisance rénale chez les patients dialysés :

L'incidence est 10 fois plus élevée que dans la population générale et augmente avec la durée de dialyse. Le type prédominant est le carcinome tubulo-papillaire.

La physiopathologie est mal élucidée. La dysplasie rénale multi kystique est le facteur de risque principal dans cette population [5] . Ce risque justifie une surveillance annuelle échographique des reins chez ces patients. [6]

b. Les patients transplantés :

Les reins natifs sont exposés au développement d'un adénocarcinome rénal sans influence de la durée de dialyse ou du type d'immunosuppression [7]. Le risque est identique aux patients dialysés.

c. Hérité :

Les formes héréditaires du cancer du rein restent rares (1 à 2% des cas) [6].

Dont on cite le syndrome de VON HIPPEL-LINDAU (VHL) dû à la mutation d'un seul gène (VHL) situé sur le bras court du chromosome 3, le plus souvent associé à un adénocarcinome [6] . Cancer du rein commun familial ont

en commun la survenue précoce avant 45 ans, la bilatéralité, la multifocalité et les récurrences fréquentes. Il existerait une prédisposition génétique à transmission autosomique dominante à pénétrance variable en fonction de l'âge. Certaines anomalies cytogénétiques ont été mises en évidence dont des translocations. Le syndrome de Birt-hogg-Dube donne préférentiellement des carcinomes chromophobes ainsi que des adénomes oncocytaires, Un gène prédisposant (BHD) a été retrouvé. La sclérose tubéreuse de Bourneville est associée à des lésions rénales dans 57,5% des cas dont des cancers dans 4,2%. Les lésions les plus fréquentes sont les angiomyolipomes qui peuvent être géants et multiples. Un retard mental, des hamartomes multiples sont associés. [6]

d. L'hypertension artérielle :

L'HTA est un facteur de risque de développement d'un carcinome rénal, il n'existe pas de lien entre la survenue d'un cancer du rein et une classe d'antihypertenseur comme cela avait été évoqué avec les diurétiques thiazidiques .

Le mécanisme liant l'HTA et cancer du rein n'est pas clair. [8,9]

e. L'obésité :

L'obésité est reconnu comme étant un facteur de risque tant chez l'homme que chez la femme [10,11,12]. Chez l'homme une obésité de type androïde serait plus néfaste qu'une obésité de type gynoïde. L'augmentation du risque serait lié à un mécanisme de peroxydation des lipides et dans les modifications hormonales (augmentation de l'IGF1, des hormones stéroïdiennes). [12,13]

f. L'environnement hormonal :

Il existe des preuves que certains facteurs hormono-dépendants sont associés au risque du cancer du rein. Peu d'études épidémiologiques analytiques ont mis l'accent sur les facteurs de reproduction ou d'hormones exogènes et ceux qui ont généralement trouvé peu de preuves, des facteurs tels que la parité et l'hystérectomie / ovariectomie sont importants .[14]

Cependant, des associations positives, même faible, ont été rapportées occasionnellement pour les contraceptifs oraux et le traitement hormonal substitutif. [14]

2. Facteurs environnementaux

a. Tabagisme

La prévalence du tabagisme est élevée chez les patients diagnostiqués avec un cancer à CCR. La plupart des patients identifiés comme fumeurs actuels au moment du diagnostic rapportent une forte consommation (20paquets-années et plus).

Bien que l'association entre le tabagisme au moment du diagnostic et la mort spécifique au cancer n'a pas une signification statistique importante, mais la tendance des données statistiques suggère que l'exposition au tabagisme augmente le risque de mort spécifique au cancer, et révèle une différence statistiquement significative du risque de décès d'une autre cause chez les patients avec un CCR [15]. Le traitement doit aussi promouvoir le sevrage tabagique dans les programmes de survie.

b. L'alcool

Ne semble pas augmenter le risque de cancer du rein . [16]

c. Exposition professionnelle :

L'environnement professionnel semble influencer sur l'apparition des cancers du rein. En effet les employés des hauts fourneaux, des industries utilisant des fours à coque, les employés des industries sidérurgiques, des entreprises de nettoyages à sec ou de peinture auraient un risque relatif de 1,7 de développer un cancer du rein [17]. Les produits incriminés dans la survenue du cancer du rein sont [18] :

- Le trichloroéthylène
- Le pentachlorophenol - Le tetrachlorophenol - L'amiante
- Le cadmium

B.Incidence :

Le cancer du rein est au troisième rang des cancers urologiques et représente 3% des tumeurs malignes de l'adulte.

L'âge moyen au diagnostic reste élevé 67 ans chez l'homme et 70 ans chez la femme. L'incidence du cancer du rein en France est estimée à 10 125 cas en 2009 alors qu'elle a été au cours de l'année 2000 à 8.152 nouveaux cas chez l'adulte de plus de 15 ans (5.234 chez l'homme et 2.918 chez la femme), avec une augmentation progressive par an calculée à 2,70% chez l'homme et 3,74% chez la femme [19] .

Cette augmentation depuis une trentaine d'années, est en rapport vraisemblablement avec un nombre plus important de découvertes fortuites.

Il est deux fois plus fréquent chez l'homme.

1. Comparaison de l'incidence estimée au Maroc avec celle d'autres pays, selon GLOBOCAN 2002

L'incidence standardisée estimée du cancer du rein chez les hommes au Maroc était comparable à celle estimée en Algérie et un peu moindre 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 [20].

2. Données nationales disponibles

L'INO : 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'INO à Rabat [21].

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[21].

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 [21].

C. Mortalité :

Le nombre de décès par le cancer du rein était estimé à environ 116 000 en 2008 dans le monde, avec un taux de mortalité deux fois plus élevé chez l'homme que chez la femme [21] . La variabilité géographique de la mortalité était comparable à celle observée pour l'incidence : élevée en Europe, en Amérique du Nord, et basse en Afrique. En Europe, le taux de mortalité globale a connu une augmentation jusqu'en 1990 et s'est ensuite stabilisé, voire a diminué pour certains pays comme la France. [20]

En France, 3 957 décès par cancer du rein ont été estimés en 2012 (2651 chez les hommes et 1306 chez les femmes)[22] . Les taux de mortalité ont présenté une baisse significative ces 15 dernières années. Cette évolution pourrait être la conséquence d'un diagnostic plus précoce et des avancées thérapeutiques de ces dernières années. Le recul du tabagisme pourrait également expliquer la baisse du taux de mortalité observée chez les hommes. La maîtrise d'autres facteurs de risque (hypertension ou expositions professionnelles à certaines substances chimiques) pourrait également contribuer aux tendances à la diminution de l'incidence et de la mortalité mais ces hypothèses doivent être confirmées.

D. Pronostic :

les facteurs pronostiques sont :

- le stade tumorale (TNM) .
- le grade de Fuhrman : tumeurs de haut grade versus de bas grade (meilleur pronostic) .
- l'altération de l'état général .
- D'autres facteurs cliniques :(présence de symptômes), biologiques (anémie, hypercalcémie, thrombopénie, augmentation des LDH), histologiques (composante sarcomatoïde, nécrose tumorale, invasion micro vasculaire) sont mis en avant par certaines études et sont repris dans des systèmes pronostiques prédictifs (nomogrammes) mais ne sont pas utilisés dans la pratique de tous les jours .[205]

V. METHODES DIAGNOSTIQUES DU CANCER DU REIN :

A. Clinique :

1. Circonstances de découverte :

Les circonstances de diagnostic du cancer du rein ont considérablement évolués depuis ces dernières années. Actuellement, un cancer sur deux est découvert à l'occasion de signes urologiques, du fait d'une utilisation plus répandue de l'imagerie. De ce fait, le diagnostic du cancer du rein à un stade pré symptomatique a augmenté .[24]

1.1. Découverte fortuite :

Elle représente actuellement 40 à 50% des circonstances de découvertes des tumeurs rénales. L'amélioration et la diffusion des techniques d'imagerie en particulier l'échographie expliquent en partie l'augmentation des cancers du rein de découverte fortuite [25,26].

Cette usage répandu permet la découverte de tumeurs à un stade précoce : tumeurs de petites tailles, et asymptomatiques. De plus la découverte fortuite explique l'augmentation de l'incidence du cancer du rein.

1.2. Manifestations urologiques : a- hématurie :

Il s'agit du symptôme urologique révélateur le plus fréquent[27,28]. Elle est classiquement macroscopique totale, spontanée, indolore, capricieuse, et isolée.

➤ Douleur lombaire :

Ce sont des lombalgies sourdes et permanentes liées à une hémorragie intra tumorale, à une distension de la capsule par la tumeur, à des compressions de voisinage ou à des envahissements nerveux.

Parfois la douleur prend l'allure de colique néphrétique secondaire à l'obstruction de la voie excrétrice par un caillot.

La douleur est un facteur de mauvais pronostic. [28]

➤ **Masse lombaire :**

Il s'agit d'un mode de découverte de plus en plus rare.

Une masse palpable au niveau de la fosse lombaire donne un contact lombaire à la palpation bi-manuelle. Ce symptôme témoigne d'une tumeur déjà évoluée.[29]

➤ **hématome spontané péri rénal :**

C'est un signe clinique classiquement évocateur du cancer du rein mais rare.

Le CCR est une des principales causes des hématomes spontanés périrénaux .[29]

➤ **Varicocèle :**

Il s'agit d'une circonstance de découverte exceptionnelle. La varicocèle peut être à droite ou à gauche .

Elle est liée à un défaut de vidange de la veine spermatique dans la veine cave inférieure ou dans la veine rénale gauche.[29]

1.3 Signes généraux :

Associant à des degrés divers : asthénie, amaigrissement, anorexie ou fébricule. Ils constituent un mode de découverte de moins en moins révélateur .

Ce mode de découverte témoigne d'une tumeur évoluée, et constitue ainsi un facteur pronostique péjoratif classique.

1.4 Syndromes paranéoplasiques : [30]

Leurs connaissance est importante car ils peuvent être la circonstance de découverte du cancer du rein. Tous ces syndromes paranéoplasiques sont réversibles et disparaissent après néphrectomie en l'absence de métastases.

Ces syndromes sont dus à la sécrétion par les cellules tumorales de substances hormonales ou pseudo-hormonale ou encore à une réponse immune à la tumeur. Certaines hormones sont bien déterminées c'est le cas de la pseudo-parathormone, la calcitonine, l'hormone antidiurétique, l'érythropoïétine, l'interleukine-6, le tumor necrosis factor(TNF).

Cependant le mécanisme exact de la plupart des syndromes paranéoplasiques n'est pas encore *élucidé*.

➤Hypercalcémie :

L'hypercalcémie est liée à une hyperproduction de la PTHrP par la tumeur primitive, ou éventuellement par un des sites métastatiques.

En dehors du syndrome paranéoplasique, l'hypercalcémie peut être la conséquence de l'activité ostéolytique de métastases osseuses.

➤L'hypertension artérielle :

L'hypertension artérielle est expliquée par une augmentation du taux de rénine plasmatique .Elle est résistante aux traitements hypertenseurs habituels et la néphrectomie permet le plus souvent son contrôle.

➤La polyglobulie :

La polyglobulie est liée à une hypersécrétion d'érythropoïétine soit par la tumeur soit par le parenchyme rénal sain en réponse à l'hypoxie causée par la tumeur.

L'existence d'une polyglobulie isolée sans hypoxie, sans leucocytose, sans splénomégalie doit faire évoquer en priorité le diagnostic de tumeur rénale.

➤ **Fièvre au long cours :**

Il s'agit d'une manifestation non spécifique. Les mécanismes incriminés sont nombreux ; il s'agit notamment de la synthèse de toxines, de la sécrétion de substances pyrogènes par la tumeur ou encore liés à la nécrose tumorale.

➤ **Le syndrome de Stauffer :**

Le syndrome de Stauffer est un dysfonctionnement hépatique non métastatique.

Le tableau clinique associe un amaigrissement, une fièvre, une altération de l'état général, et rarement un ictère et une hépatomégalie homogène et indolore. Sur le plan biologique ; il existe une élévation des phosphatases alcalines et des gammas GT, une leucopénie, un syndrome inflammatoire.

L'échographie et la tomодensitométrie mettent en évidence des plages de nécroses intra hépatiques.

Sa présence est associée à un pronostic péjoratif. D'autres syndromes paranéoplasiques ont été décrits ; un syndrome inflammatoire, une amylose, un syndrome de Cushing (sécrétion d'une substance adrénocorticotrophique hormone [ACTH]-like), une galactorrhée.

1.5- Métastases :

il existe des sites de prédilections de métastases du rein (poumons, os, foie, et le cerveau), cependant le cancer du rein peut métastaser à l'ensemble de l'organisme. [205]

2. Examen Clinique :

2.1 L'interrogatoire :

L'interrogatoire s'attachera à rechercher :

- Les antécédents familiaux de cancer du rein.
- La notion de formes héréditaires comme la maladie de Von Hippel-Lindau.
- Les facteurs de risque, notamment : le tabagisme, l'HTA, ou l'exposition professionnelle.
- Les signes fonctionnels tels que : l'hématurie, la douleur lombaire.
- Les signes généraux : l'asthénie, l'anorexie, l'amaigrissement permettant d'évaluer l'état général du patient et l'ancienneté des signes cliniques.
- La notion de douleur osseuse orientant vers une localisation secondaire.

2.2 L'examen physique :

L'examen physique est peu contributif au diagnostic du cancer du rein. Il recherchera par ailleurs :

- Un contact lombaire difficilement appréciable chez les sujets obèses.
- Une varicocèle.
- Des signes de compression veineuse : œdèmes des membres inférieurs, une circulation veineuse collatérale
- Des signes de métastases : des adénopathies, une hépatomégalie métastatique, des douleurs osseuses.
- Des signes en rapport avec le syndrome paranéoplasique : une hépatomégalie de Stauffer.

B. Paraclinique :

1. La biologie :

Il n'existe pas de marqueurs sériques du carcinome à cellules rénales. Cependant certains paramètres sont intéressants à doser.

➤VS :

Il existe une accélération de la VS dans 40 à 50% des cas[29]. La VS se normalise après néphrectomie radicale.

➤NFS :

La NFS permet d'évaluer deux éléments souvent associé au cancer du rein qui sont l'anémie et la polyglobulie.

➤l' Anémie :

L'anémie est l'anomalie hématologique la plus fréquemment associée au carcinome à cellules rénales. Il s'agit d'une anémie ferriprive secondaire à une sidération médullaire liée à la sécrétion d'une substance toxique par la tumeur.[29]

➤La polyglobulie :

Cette association est rare, elle serait en rapport avec une sécrétion importante d'érythropoïétine par la cellule tumorale ou par la cellule rénale normale en réponse à l'hypoxie. Elle est isolée sans splénomégalie et disparaît après traitement. [32]

➤ **La calcémie :**

l'hypercalcémie est due à la production par la tumeur de la parathormon-like ou de prostaglandine. Il s'agit d'un facteur pronostic significatif du cancer du rein métastatique.[29]

➤ **Bilan hépatique :**

les phosphatases alcalines :

Les phosphatases alcalines sont parfois élevées (>100 UI/l) sans autre anomalie biologique hépatique, elles sont surtout élevées dans les formes métastatiques et est considérée comme un facteur pronostic significatif.[29]

Gamma-glutamyl-transpeptidase (gamma-GT) :

Il s'agit d'un paramètre intéressant à doser dans la mesure où toute augmentation doit faire suspecter une métastase hépatique.

➤ **Autres paramètres biologiques :**

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

2. Examens radiologiques :

L'aspect du cancer du rein en imagerie peut varier d'une tumeur à l'autre; en fonction de :

- La taille
- l'histologie
- la vascularisation
- la présence de remaniements nécrotico hémorragiques.

La forme typique du cancer du rein est la plus fréquente et ne pose généralement pas de problème de diagnostic au **scanner qui reste l'examen de référence**.

Les formes de petites tailles (inférieur à 3cm) et les formes atypiques du cancer du rein (cancer hypo vasculaire, tumeur kystique, tumeurs multiples, hémorragie tumorale) soulèvent surtout des problèmes de caractérisation en imagerie.

En effet certaines lésions bénignes solides, kystiques (kystes remaniés, adénome oncocytaire, et l'angiomyolipome) ou secondaires, sont parfois discutées devant une lésion atypique.

2.1- L'échographie :

L'échographie joue un rôle fondamental dans la découverte des formes asymptomatiques du cancer du rein.

L'utilisation du doppler couleur peut aider à la distinction entre un kyste remanié et une tumeur solide en détectant des vaisseaux intra- lésionnels. Si la présence de signaux doppler au sein d'une masse permet d'affirmer son caractère tissulaire, leur absence n'écarte pas le diagnostic de néoplasie.

L'injection de produit de contraste permet, en cas de doute, de rechercher un faible rehaussement pour séparer une masse solide hypovasculaire d'un kyste, ainsi que pour aider à classer certaines masses kystiques de diagnostic difficile .[33]

➤Aspect des tumeurs >4 cm :

Il s'agit d'une tumeur généralement hétérogène, avec des plages hypoéchogènes correspondant à des zones de nécrose, ou à des calcifications diffuses. L'échographie a une sensibilité de 85% pour les tumeurs de plus de 4 cm.[34]

➤ **Les tumeurs de petites taille <3 cm :**

Elles sont plus volontiers hyperéchogènes ce qui pose le problème de les différencier des angiomyolipomes. L'échographie a une sensibilité de 60% pour les tumeurs de moins de 3cm [34,35] la limite de détection est de l'ordre de 1cm.

➤ **aspect des tumeurs kystiques :**

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

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

Cependant l'échographie peut être réalisée en deuxième intention après la TDM devant une lésion atypique indéterminée de catégorie III selon la classification de Bosniak.

Elle montrera alors, un contenu échogène hétérogène et parfois une paroi épaisse et irrégulière non vue à la TDM.



Figure 9 : image échographique montrant une masse tumoral tissulaire polaire inférieur du rein droit mesurant 5.22*4.61 cm ource : service d’urologie de l’HMIMV

2.2- l'URO scanner :

L’uro-TDM en mode hélicoïdal constitue actuellement l’examen de référence en matière de diagnostic du cancer du rein ainsi que dans l’évaluation de l’extension locorégionale.

Grâce à la TDM les formes typiques du cancer du rein, habituellement supérieur à 4cm ne posent pas de problème diagnostic. Ce sont les masses de moins de 3 cm qui posent un problème de diagnostic. Cependant la TDM reste l’examen de choix dans la détection de ces petites tumeurs. Sa sensibilité est supérieure aux autres techniques d’imagerie.

➤ **Pour les tumeurs de >3 cm :**

❖ sur des coupes sans injection de produit de contraste :

La tumeur déforme les contours du rein, la densité de la tumeur est voisine du parenchyme rénal.

Les calcifications mieux visibles à la TDM sont fines et regroupées en amas.[36]

❖ après injection de produit de contraste :

Il existe un rehaussement significatif des zones tumorales vascularisées.

Les zones nécrotiques, caractéristiques des tumeurs de plus de 3 cm apparaissent sous forme d'images liquidiennes pseudo-kystiques et de remaniement hémorragiques hypodenses.

❖ Sur les coupes tardives :

La tumeur est hypodense par rapport au parenchyme rénal et apparaît plus ou moins hétérogène. Il faudra rechercher une prise de contraste éventuelle d'une lésion surrénalienne ou de métastases hépatiques .

Les coupes tardive permettent également d'apprécier la morphologie des cavités pyélocalicielles et leur rapport avec la tumeur.

➤ **Pour les tumeurs de <3cm :**

❖ sur les coupes sans injection :

Les petites tumeurs sont : homogènes, bien limitées et parfois peu vascularisées. Elles sont souvent de même densité que le parenchyme rénal ou légèrement hypodenses [35]

❖ Après injection de produit de contraste :

Il existe un rehaussement de la tumeur qui reste hypodense par rapport au parenchyme sain .

➤ **pour les tumeurs kystiques :**

Le diagnostic des formes kystiques est réalisé grâce à la TDM.

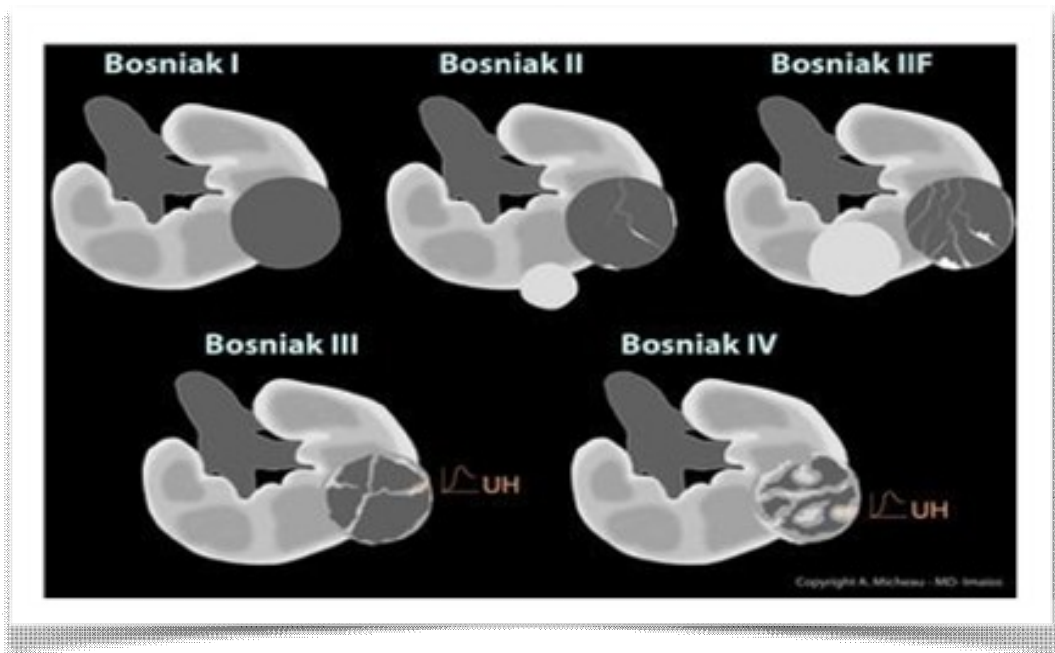
Il repose sur l'utilisation de la classification tomодensitométrique de Morton Bosniak (tableau1)

Il s'agit d'une classification en quatre types prenant en compte :

- L'aspect de la paroi
- La présence de cloisons
- Le nombre et la localisation des calcifications
- La densité du liquide intra kystique
- La présence de végétations.

Tableau I : classification des masses kystiques du rein selon Bosniak

Classification de Bosniak				
Stade	Paroi du kyste	Cloisons	Calcifications	Rehaussement
I	Fine et régulière	Non	Non	Non
II	Épaississement régulier	Quelques unes fines	Lisses et fines	Non
III*	Épaississement régulier	Multiplés, épaississement régulier et fin	Nodulaire, épaisse	Non
III	Épaississement irrégulier	Mesurable et irrégulière	Nodulaire, épaisse, irrégulière	Oui
IV	Épaississement important et irrégulier	Très épaisses et irrégulières	Nodulaire, épaisse, irrégulière	Oui, tissu et kyste
*F pour follow-up: à surveiller. Un diamètre supérieur à 3 cm entraîne le passage en III				



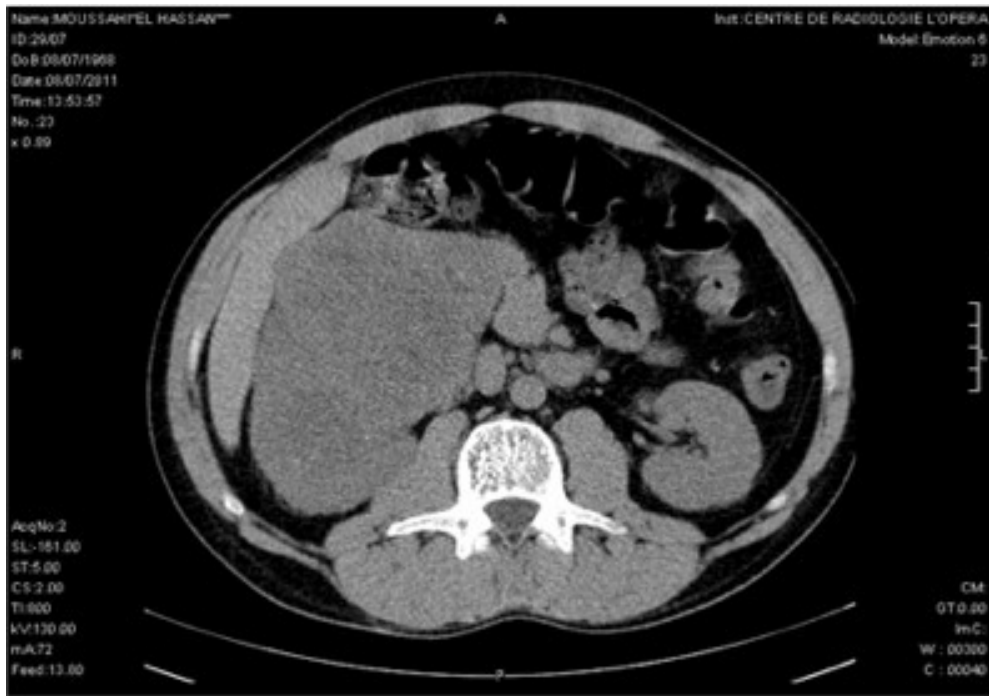


Fig11 : aspect scannographique d'une tumeur rénale droite développé en médio rénal et polaire inférieure mesurant 13*12 cm refoulant les structures de voisinage

Source : service d'urologie de l'HMIMV

2.3- L'IRM :

L'IRM doit être réalisée de principe chez les patients insuffisants rénaux (clairance MDRD < 60 ml/min) ou présentant une contre-indication prouvée aux produits de contraste iodés, tout en respectant les contre-indications habituelles. Elle est aussi à privilégier dans le suivi des affections tumorales familiales chez le sujet jeune .[37]

a- En imagerie T1 :

- La tumeur au même signal ou légèrement inférieur au cortex rénal (hyposignal ou isosignal en T1).
- En cas de lésions hémorragiques il existe un hypersignal en T1.
- -Les zones liquidiennes ont un hyposignal.

b- En imagerie T2 :

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

c- Après injection de gadolinium :

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

2.4- Angiographie :

Les indications sont principalement représentées par :

- L'embolisation artérielle pré-opératoire ou à visée palliative,
- La réalisation de la cartographie artérielle en cas de projet d'une chirurgie conservatrice ou de variation anatomique.

3. Bilan d'extension :

3.1- Bilan d'extension locorégional :

La TDM est l'examen de référence pour le bilan d'extension locorégionale. Elle permet d'étudier avec précision :[36]

- La taille de la tumeur,
- Ses limites,
- La loge rénale et ses fascias,
- L'envahissement veineux (veine rénale, VCI),
- L'atteinte ganglionnaire,
- Les organes de voisinages,
- Le rein controlatéral,

Les résultats de la TDM permettront dans un second temps, de dégager les indications des autres méthodes d'exploration qui sont l'écho- doppler et l'IRM.

➤ Extension locale :

La TDM et l'IRM détiennent toutes les deux les mêmes performances dans l'analyse de l'extension locorégionale[38] .

L'analyse de la graisse du sinus et de la loge rénale est facilement réalisable. On suspectera avec, une faible spécificité, une effraction capsulaire devant des spicules ou des nodules dans la graisse péri rénale avec un épaissement des fascias péri rénaux. L'extension lymphatique est étudiée par la TDM et l'IRM avec une sensibilité similaire voisine de 90% [28] .

Il est important de garder à l'esprit qu'il n'existe aucun critère structural spécifique d'un envahissement ganglionnaire. Les adénopathies sont significatives lorsque leurs diamètre est supérieur ou égal à 10 mm, pour les

adénopathies suspectes dont le diamètre est entre 10 et 20 mm il n'existe pas de corrélation clinique et pathologique. En revanche celles dont le diamètre est supérieur à 2cm en TDM sont souvent métastatiques.

➤ **Extension veineuse :**

L'extension veineuse peut être visualisée directement sous la forme d'un bourgeon tumoral intraluminal entraînant une modification de la forme de la veine rénale ou de la veine cave inférieure [39]. L'augmentation de la taille de la veine rénale ou de la VCI n'est pas un critère suffisant pour affirmer la présence d'un thrombus car il existe de nombreux faux positifs dus à l'accroissement du retour veineux lié au caractère hypervasculaire des cancers du rein.

L'absence de prise de contraste ou un rehaussement hétérogène évoquent la présence d'un thrombus. Les thrombus fibrinocruoriques sont largement prédominants sur les thrombus tumoraux et n'ont aucune influence sur le pronostic carcinologique.

La précision de l'extension en hauteur du bourgeon conditionne la voie d'abord et la technique opératoire.

L'écho doppler permet une bonne visualisation du thrombus dans la veine rénale et la VCI.[40]

La sensibilité de la TDM dans l'appréciation de l'atteinte veineuse est de 86% (78% pour la veine rénale, 95% pour la veine cave inférieure).

La sensibilité de l'IRM dans l'évaluation de la veine rénale est quasi similaire (88%) à celle de la TDM [41] .

En revanche l'IRM permet une meilleure visualisation du niveau du thrombus cave avec une fiabilité de 100% (42), elle sera indiquée lorsque la TDM et l'échodoppler seront jugés insuffisants.

S'il existe une suspicion de thrombus atrial, une échographie Transoesophagienne sera nécessaire. [43]

➤ **Extension surrenalienne :**

La TDM reste l'examen de référence dans l'appréciation d'une atteinte surrenalienne. Toutes les surrenales considérées comme normales en TDM l'ont été en histologie.

➤ **Extension aux organes de voisinage :**

L'atteinte des organes de voisinage par contigüité est parfois difficilement appréciable par la TDM. Cependant grâce aux coupes multiplanaires , l'IRM permet une étude plus précise à la recherche de signes d'extension directe.[33]

3.2- Les métastases à distance :

L'étude des métastases viscérales (foie, rein controlatéral) se fait par la TDM abdominale et ne nécessite pas d'autres investigations.

Une échographie hépatique est parfois associée pour analyser une image tomodensitométrique douteuse. Le comité de cancérologie de l'Association Française d'Urologie (CCAFU) recommande de pratiquer une TDM thoracique pour rechercher des métastases pulmonaires ou de ganglions médiastinaux.

La recherche de métastases osseuses se fait par scintigraphie osseuse ; elle est considérée comme souhaitable mais non obligatoire en dehors de signes cliniques d'appel ou de tumeur volumineuse [44].

Quant aux métastases cérébrales la TDM cérébrale demeure l'examen de référence en cas de symptômes.

3.3- place de la médecine nucléaire dans le bilan d'extension :

L'arrivée de la tomographie à émissions de positons (TEP) a permis d'enrichir le bilan d'extension de nombreuses tumeurs cancéreuses. La tomographie par émission de positons au 18 Fluoro-déoxyglucose réalise une imagerie métabolique permettant de mieux évaluer le bilan d'extension tumorale loco-régional et métastatique des cancers. De nombreux types de tumeurs métastatiques sont visibles comme une hyperfixation de traceur.

En uro-oncologie, l'évaluation scintigraphique est gênée par l'excrétion urinaire du traceur. Le traceur utilisé le 18 fluorodeoxyglucose (FDG) est un marqueur d'un hypermétabolisme tissulaire. Le fluor 18 est l'isotope utilisé. Sa demi-vie suffisante lui permet une utilisation courante dans un centre à proximité d'un cyclotron.

Il n'existe pas de consensus sur l'utilisation de la TEP-FDG dans le cadre du cancer du rein. [45,46]

Il n'existe pas de données suffisantes pour permettre de définir la place dans la caractérisation tissulaire d'une tumeur du rein et dans le bilan d'extension. [47,48]

La TEP-FDG peut être indiquée pour la recherche de récurrences locales ou de métastases à distance (valeur prédictive positive élevée) lorsqu'il existe un point d'appel (douleurs, images douteuses visualisées sur les examens morphologiques).

Cependant, un examen TEP-FDG négatif ne permet pas d'éliminer une récurrence tumorale (valeur prédictive négative faible) [49,50]

C. Stadification tumorale :

1- Classification TNM :

C'est la référence actuelle pour estimer objectivement l'envahissement tumoral. À la fin du bilan, le praticien doit être en mesure de classer la tumeur, poser une indication thérapeutique et prédire un pronostic.

TNM (2009)	Statut
Tumeur (T)	Tx Le statut tumoral ne peut être défini
	T1a Tumeur ≤ 4 cm localisée au rein
	T1b Tumeur > 4 cm et ≤ 7 cm localisée au rein
	T2a Tumeur > 7 à ≤ 10 cm localisée au rein
	T2b Tumeur > 10 cm localisée au rein
	T3a Envahissement du tissu adipeux péri-rénal et/ou le tissu adipeux hilair mais pas le fascia de Gerota et/ou thrombus macroscopique dans la VR ou dans l'une de ses branches
	T3b Thrombus dans la veine cave sous le diaphragme
	T3c Tumeur s'étendant dans la veine cave au-dessus du diaphragme ou envahissant la paroi musculaire de la veine cave
	T4 Tumeur infiltrant au-delà du fascia de Gerota et/ou envahissement par contiguïté de la surrenale
Métastase ganglionnaire (N)	Nx Pas d'évaluation du statut GG
	N0 Pas de métastase GG
	N1 Métastase régionale GG dans 1 seul GG
	N2 Métastase régionale GG dans plus de 1 GG
Métastase à distance (M)	Mx Pas d'évaluation du statut métastatique
	M0 Pas de métastase
	M1 Métastase tissulaire à distance

2- Le grade de Führman :

Le grade de Fuhrman semble être actuellement le grade le plus fiable et dont le rôle pronostique a été le mieux étudié.

Il tient compte de la taille, du contour nucléaire et de la taille des nucléoles. Il définit le caractère différencié ou non des cellules tumorales.

Tableau II : Caractéristiques des différents grades nucléaires de Fuhrman

	Noyau	Contours noyau	Nucléoles	Cellules monstrueuses
Grade 1	Rond petite taille (10µm)	Réguliers	Absents ou imperceptibles	0
Grade 2	Plus volumineux (15 µm)	Discrètes irrégularités	Visibles à G.x400	0
Grade 3	Volumineux (20 µm)	Nettement irréguliers	Visibles G.x100	0
Grade 4	idem grade 3	idem grade 3	idem grade 3	Cellules monstrueuses multilobées



Discussion

A travers notre revue recruté de la littérature et des guidelines de 2010 à 2018; nous avons relevé les points suivants :

Plusieurs éléments sont à prendre en compte dans la décision thérapeutique des cancers du rein localement avancés et/ou métastatiques : le stade de la maladie (métastatique ou non, nombre de métastases), le type histologique et le groupe pronostique.

Actuellement, la classification validée et utilisée dans de nombreuses études prend en compte cinq facteurs (classification dite de Motzer ou MSKCC)[1,51] :

CLASSIFICATION DE MOTZER OU DU MSKCC

La classification princeps et habituellement reprise dans de nombreux essais prend en compte 5 facteurs [51] :

- absence de néphrectomie première ; index de Karnofski < 80 % ;
- intervalle libre entre diagnostic et traitement < 1 an ;
- hémoglobinémie < la normale ; LDH > 1,5 fois la normale.

Depuis Motzer a publié d'autres classifications introduisant ou retirant un ou plusieurs items de la première (index de Karnofski < 80 %, intervalle libre entre diagnostic et traitement < 1 an, calcémie corrigée > 10 mg/dl, hémoglobinémie < la normale, LDH > 1,5 fois la normale) [52].

Selon ces critères les patients sont classés en 3 catégories : bon pronostic (0 critère présent), pronostic intermédiaire (1 ou 2 critères présents) et mauvais pronostic (3, 4 ou 5 critères présents) [53].

Tableau 1: Critères du Centre du cancer Memorial Sloan-Kettering (MSKCC, Motzer) [94]

Facteurs de risque*	Point de coupure utilisé
+ STATUT DE PERFORMANCE KARNOFSKY	< 80
Temps écoulé entre le diagnostic et le traitement	< 12 mois
hemoglobine	< Limite inférieure de la plage de référence du laboratoire
Lactate dehydrogenase	> 1.5 fois la limite supérieure de la gamme de laboratoire
Calcium sérique corrigé	> 10.0 mg/dL (2.4 mmol/L)

- Risque faible: aucun facteur de risque;
- risque intermédiaire :un ou deux facteurs de risque;
- risque élevé :trois facteurs de risque ou plus.

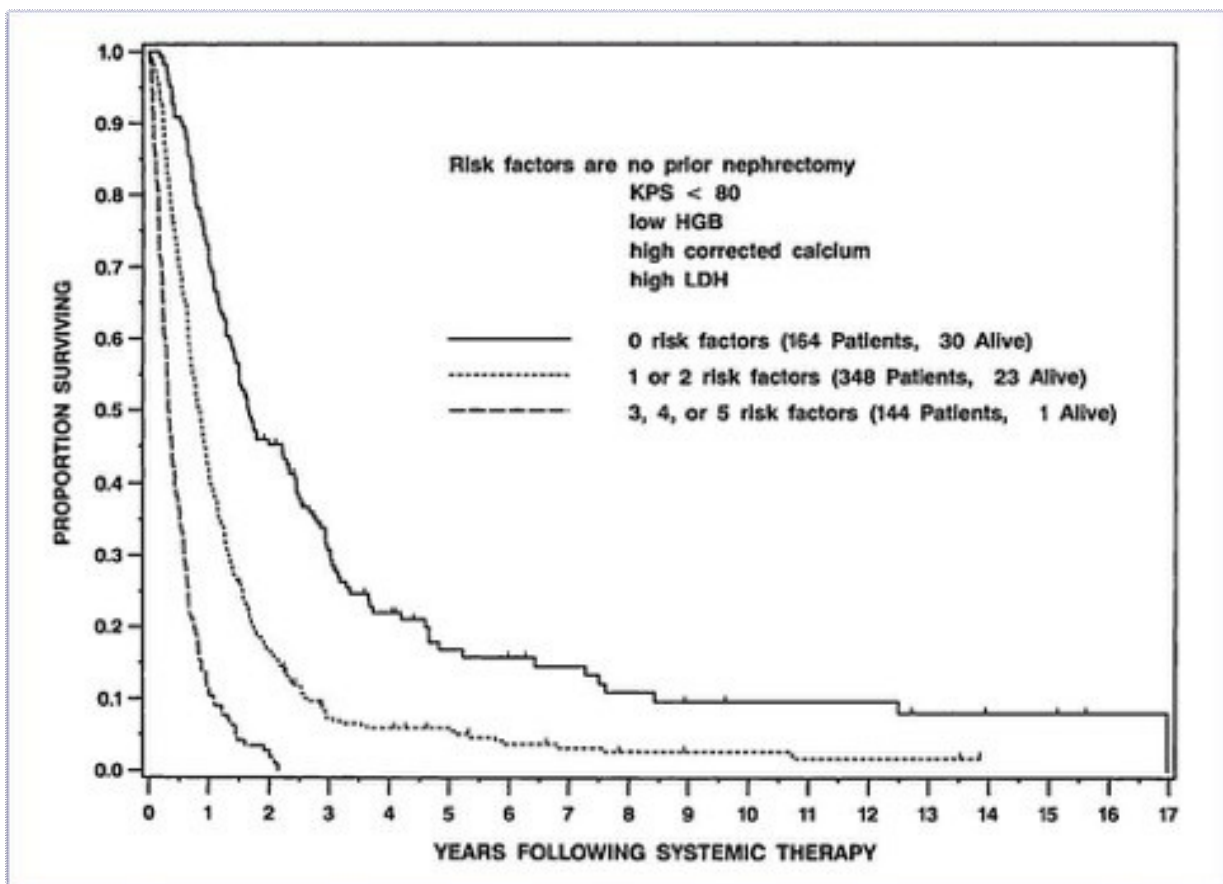


Figure 1. Survie des patients atteints de cancer du rein métastatique en fonction du groupe de risque MSKCC[1]

CLASSIFICATION DU GFI

Elle classe en catégories également [54] :

Bon pronostic (PS = 0, 1 seul site métastatique) ;

Mauvais pronostic (PS \geq 1, métastases hépatiques et extra-hépatiques, intervalle libre entre diagnostic et traitement < 1 an) ;

Pronostic intermédiaire (patients ne rentrant pas dans les 2 premiers groupes) [53].

D'autres classifications existent comme l'UISS (*UCLA Integrated Staging System*) qui a la particularité de fonctionner en situation métastatique ou non métastatique [55] . Toutefois toutes ces classifications sont basées sur l'utilisation de critères post-opératoires[53].

TAUX DE SURVIE EN SITUATION MÉTASTATIQUE

La survie de ces 3 groupes est globalement similaire que ce soit avec la classification Motzer ou celle du GFI : 20 à 24 mois pour les bons pronostics, 10 à 13 mois pour les pronostics intermédiaires et 5 à 6 mois pour les mauvais pronostics[53].

CLASSIFICATION PRÉ-OPÉRATOIRE

Récemment les équipes du MSKCC et de la Mayo Clinic ont développé un nomogramme préopératoire prédisant la probabilité de métastase d'un cancer du rein dans les 12 ans [56]. Ce nomogramme n'a pas encore validé par d'autres équipes mais il paraît simple et utile. Il utilise les critères suivants [53] :

sexe ; mode de présentation (fortuit/clinique localisé/clinique systémique) ; adénomégalie à la TDM ;

présence de nécrose tumorale ; taille à la TDM[53].

QUAND DEMANDER UN BILAN D'EXTENSION ?

La TDM thoracique est supérieure à la radio de thorax pour la détection des métastases pulmonaires[57] . Il est donc souhaitable de demander une TDM thoracique devant toutes les tumeurs du rein avant chirurgie ou traitement mini- invasif type radiofréquence.

L'examen du foie sur la TDM rénale doit être systématique. En cas de doute une échographie ou une IRM hépatique doit impérativement compléter le bilan. Il faut rappeler que 90 % des métastases pulmonaires ou hépatiques sont asymptomatiques [6,58] . La réalisation de ce bilan permet non seulement de détecter les métastases mais également de calculer le délai écoulé dans l'hypothèse où elles apparaissent secondairement ce qui est un des critères pronostiques de Motzer.

À l'inverse les métastases osseuses ou cérébrales sont le plus souvent symptomatiques ou associées à une altération de l'état général [59]. La scintigraphie osseuse et la TDM cérébrale ne doivent être demandé qu'en cas de signes d'appel clinique, de localisations secondaires hépatiques ou pulmonaires, de volumineuse tumeur localement avancée, d'extension veineuse ou d'adénopathies volumineuses ou nombreuses [53].

I. PLACE DE LA CHIRURGIE DANS LE CANCER DU REIN METASTATIQUE

En situation métastatique, la néphrectomie est recommandée chez les patients en bon état général avant de débiter les antiangiogéniques[6,58]. Cette attitude repose sur les résultats de deux études du SWOG et de l'EORTC datant de 2001 (Fig. 2 et 3) qui étudiaient l'intérêt de la néphrectomie chez des patients présentant un cancer du rein métastatique traité par interféron[60,61]. Entre temps, les antiangiogéniques ont permis d'observer des taux de réponses sur des lésions métastatiques mais également sur les tumeurs primitives. Devant l'amélioration significative de la survie sans progression, l'intérêt et la place de la néphrectomie ont été à nouveau remis en cause.

Certaines équipes ont défendu le rôle immunorégulateur, voire immunostimulateur de la néphrectomie[62]. Cela permettrait d'expliquer la régression spontanée de métastases, notamment pulmonaires, déjà décrite après néphrectomie seule[63]. Sur le plan théorique, la néphrectomie première pourrait permettre de contrôler la sécrétion de facteurs de croissance circulants, dont le VEGF, et donc pourrait améliorer l'efficacité des anti-angiogéniques. Cependant, compte tenu de l'absence de preuve scientifique, seul un essai randomisé de phase III comparant néphrectomie associée aux antiangiogéniques contre les anti-angiogéniques seuls permettra de trancher. Cet essai thérapeutique, actuellement en cours (étude Carmena), a pour objectif concret de répondre à cette problématique. À ce jour, la néphrectomie reste indiquée chez les patients dont le pronostic est bon ou intermédiaire ou lorsque la tumeur est symptomatique. La séquence optimale entre la chirurgie et les antiangiogéniques reste à déterminer.

La question du traitement néoadjuvant par thérapie ciblée a été évoquée dans certaines situations de tumeurs très volumineuses, localement avancées, inextirpables, ayant un envahissement veineux/ganglionnaire massif ou également pour réduction tumorale en vue d'une chirurgie conservatrice. Aucune étude n'a validé cette attitude à ce jour.

En 2009, le traitement du cancer du rein métastatique demeure chirurgical, notamment pour l'exérèse de la tumeur primitive, mais également sur les localisations métastatiques uniques[53] . En dehors de ces indications, le traitement de référence repose sur les antiangiogéniques en première et en seconde ligne[1].

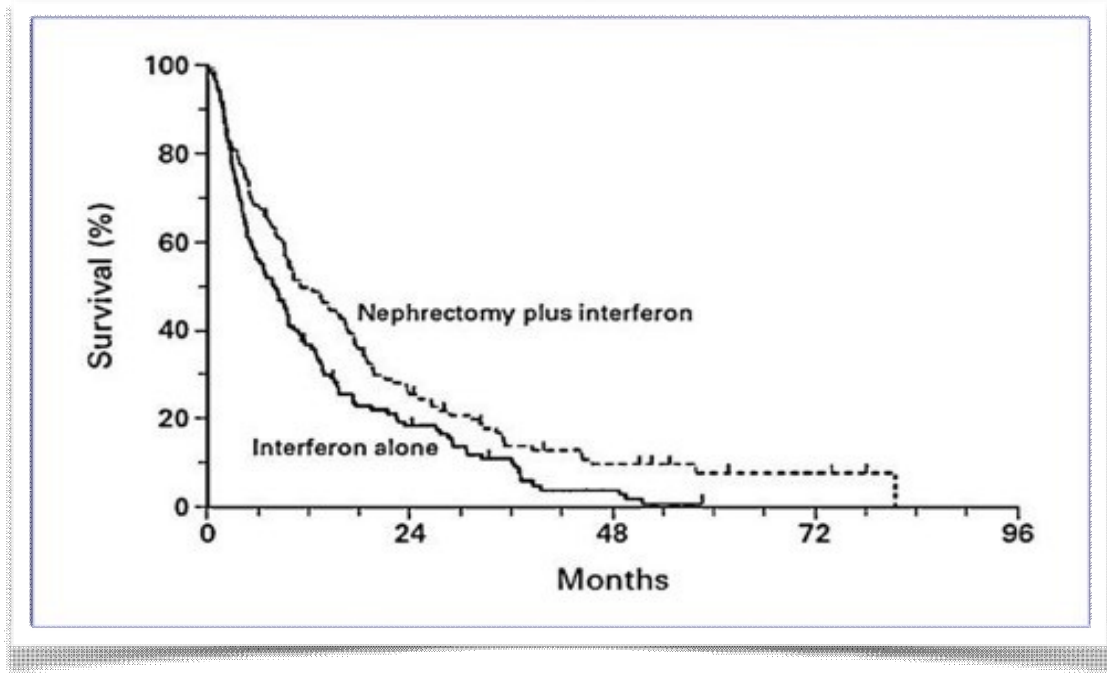


Figure 2. Survie des patients métastatiques sous interféron avec et sans néphrectomie première (étude du SWOG)[1]

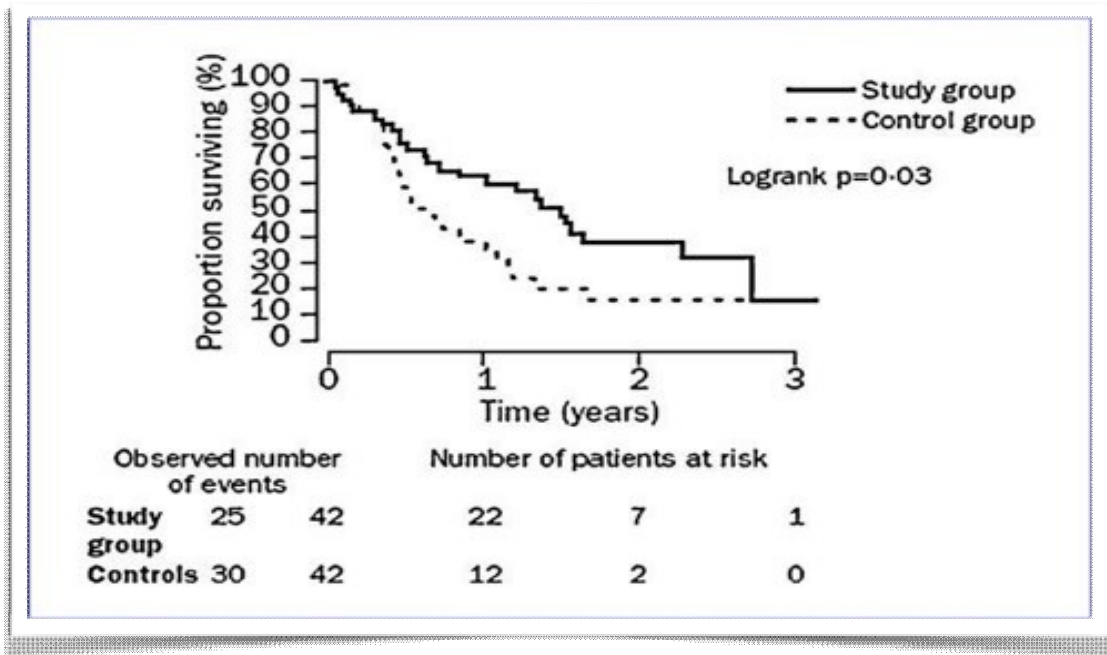


Figure 3. Survie des patients métastatiques sous interféron avec et sans néphrectomie première (étude EORTC) [1].

Dans Un Etude Sur La Comparaison De La Survie Globale Entre Une néphrectomie de cytoréduction initiale et thérapie ciblée initiale pour carcinome de cellule rénale métastatique a démontré :

La cohorte comprenait 15 068 patients atteints de CCRm, parmi lesquels 6 731 (44,7%) ont eu recours à l'NCI et 8 337 (55,3%) ont eu recours à la TCI . Les patients sous NCI étaient plus jeunes, plus susceptibles d'avoir une assurance privée et d'être traités dans des établissements universitaires, plus susceptibles d'avoir des tumeurs cliniques T2 et T3 primaires . Dans l'analyse IPTW, les caractéristiques de la cohorte de référence étaient équilibrées (différences standardisées). Le suivi médian chez les survivants était de 31 mois (IQR 19,50).

Dans le groupe NCI, la probabilité de TC ultérieure (dans les 60 jours) [64,65] était de 35,1%.

Trois mois après la NCI, 43,3% des patients avaient reçu une TT subséquente et 10,3% étaient décédés, alors qu'à 6 mois après la NCI, 48,0% des patients avaient reçu une TC et 15,3% étaient décédés.

En revanche, à 3 mois après la TCI, seulement 3,1% des patients avaient subi une NC subséquente et 26,5% étaient décédés, et à 6 mois après la TCI, 4,7% des patients avaient subi un NC après TC, tandis que 44,9% étaient décédés [66].

Dans l'analyse IPTW, CNI était associé à une SG significativement améliorée comparée à la TC (médiane SG 16,5 versus 9,2 mois, HR = 0,61, IC à 95% 0,59-0,64, p <0,001).

Cette association est restée significative à la fois dans les cancers rénaux à cellules claires et dans les cancers rénaux non cellules claires [66].

Les patients ayant reçu le NC après TCI avaient une SG améliorée sur les analyses Kaplan-Meier conditionnelles à 3 mois (Figure 4a) et à 6 mois (Figure 4b). comparé ceux qui ont reçu TC seul.

fig: 4a

fig : 4b

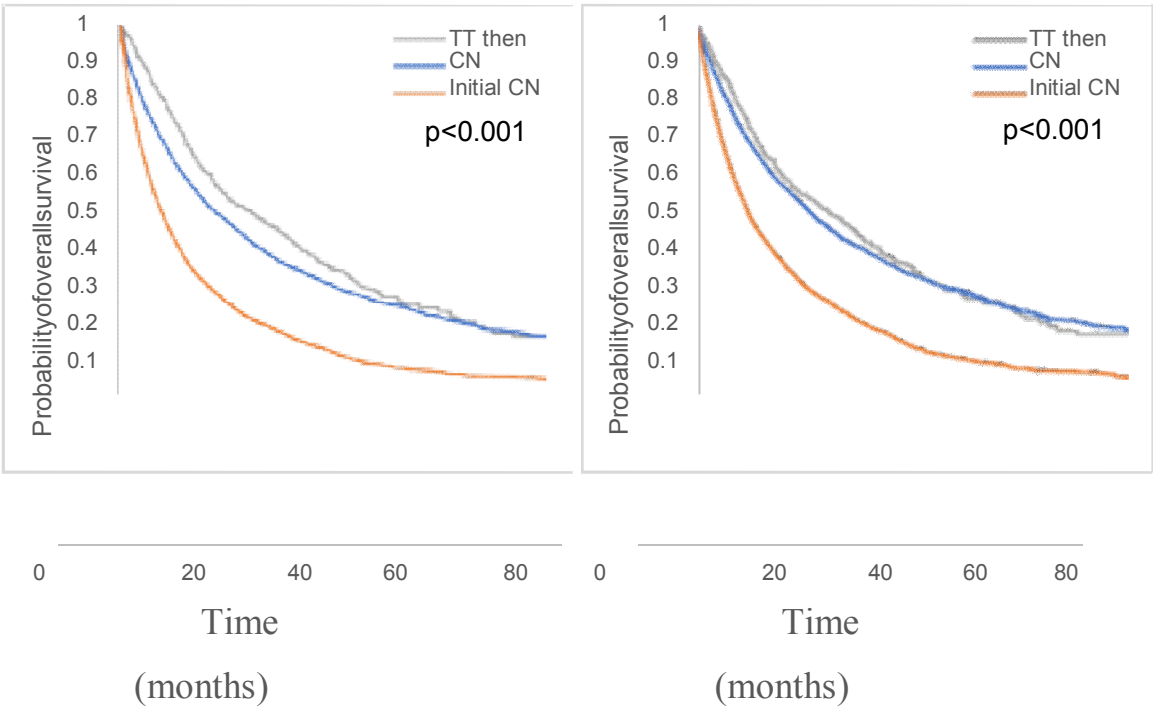


Figure 4: Courbe de Kaplan Meier pour l'analyse stratifiant le groupe de la thérapie ciblé initial par si oui ou non la néphrectomie cytoréductrice ultérieure a été réalisée.

L'analyse comparant la néphrectomie initiale par cytoréduction versus la thérapie ciblée initiale suivi de la néphrectomie par cytoréduction versus la thérapie ciblée seule. Les analyses conditionnelles de 3 mois (5a) et de 6 mois (5b) sont illustrées. Notez que les estimations de survie doivent être interprétées dans le contexte que les patients doivent survivre jusqu'à 3 (4a) ou 6 (4b) mois pour être inclus dans ces analyses [66]

De plus, la NC après TCI était associé à SG améliorée par rapport au groupe de référence recevant TC seul dans l'analyse covariable variant dans le temps (HR = 0,53; IC 95%

0,46-0,60; $p < 0,001$) dans 3 mois (HR = 0,46; IC 95% 0,41-0,52; $p < 0,001$) et 6 mois (HR = 0,52; IC à 95% 0,46-0,59; $p < 0,001$) [66].

En fait, l'ampleur de l'avantage de l'SG associé était comparable à celle de la NCI par rapport au groupe de référence TC [66].

II. TRAITEMENT DU CANCER DU REIN EN CAS DE METASTASE unique de localisation classique : poumon, os, foie, cerveau et surrénale. Rôle majeur de la chirurgie

En cas de métastase unique quelle que soit sa localisation même cérébrale, il est recommandé de toujours discuter une exérèse chirurgicale avec les équipes concernées.

La notion de métastasectomie reste donc essentielle en cas de métastase unique dans les cancers du rein. Après exérèse en zone saine les séries publiées rapportent des taux de survie à 5 ans jusqu'à 78 % pour des métastases isolées du pancréas[67].

Les facteurs pronostiques favorables sont : un bon état général; une première métastase; l'atteinte d'un seul organe (un seul site); une resection chirurgicale complète;

un long délai d'apparition de la métastase (> 12 mois) ;

et enfin le caractère asynchrone de la métastase[68] .

Un critère défavorable en revanche est la présence d'un grade plus élevé de la métastase par rapport à la tumeur primaire [69].

A. Localisations pulmonaires

Les facteurs pronostiques favorables sont la localisation unique, l'absence d'atteinte ganglionnaire, l'exérèse complète et un délai long. Les techniques varient entre tumorectomie et lobectomie avec des taux de complications de 6 à 12 % et des taux de mortalité de 1 à 3 %[70,71]. Si les deux gestes sont le plus

souvent séparés, il a été rapporté l'exérèse concomitante d'une tumeur du rein et d'une métastase unique pulmonaire par laparoscopie et thoracoscopie respectivement [72]. Les taux de survie à 5 ans sont de l'ordre de 40 % même en cas de métastasectomie répétée [73] avec un cas de survie rapporté à 11 ans [70]. Un cas rapporte une néphrectomie réalisée en 1978 et 3 métastasectomies pulmonaires en 1994, 2002 et 2003 sans récurrence 8 mois après la dernière métastasectomie [74]. Parmi les modes de découverte atypique, on note celui de métastases découvertes lors d'un syndrome respiratoire aigu par fistule artérioveineuse [75,76].

B. Localisations osseuses

Les sites les plus souvent atteints sont le rachis, le bassin, le fémur et l'humérus. L'exérèse chirurgicale surtout en cas de métastase unique améliore significativement les douleurs, les aspects fonctionnels et la survie. L'atteinte rachidienne est de pronostic plus défavorable mais la chirurgie reste indiquée en cas de localisation unique et/ou en cas de risque fracturaire [77,78]. Une localisation rachidienne unique a été décrite 31 ans après la néphrectomie [79]. La radiothérapie doit être réalisée après chirurgie car le risque de complication est significativement plus élevé quand elle est faite avant [80]. Une embolisation pré-opératoire peut être utile. Les taux de survie à 5 ans après chirurgie sont de l'ordre de 15 % mais des cas de survie à 10 ans après métastasectomie ont été rapportés [53,81].

C. Localisations hépatiques

Les métastases hépatiques sont le plus souvent associées à un pronostic défavorable. Il n'y a que de rares publications sur le rôle de la chirurgie dans l'exérèse de métastases hépatiques de cancer du rein. Parmi elles et la plus récente, celle de l'équipe de chirurgie hépatique de l'hôpital Paul Brousse qui rapporte 14 patients opérés en 20 ans. Les facteurs favorables étaient la notion de curabilité chirurgicale, un délai > 24 mois, une taille lésionnelle < 5 cm et la possibilité d'une nouvelle exérèse en cas de récurrence. Les taux de survie à 1 an et 3 ans étaient respectivement de 69 % et 26 %. Le taux de récurrence était de 86 %, constituant le facteur limitant de cette chirurgie mais un patient est vivant sans métastase à 8 ans[82]. Il est à noter une rupture intra-abdominale d'une métastase hépatique décrite chez une femme de 65 ans ayant un cancer du rein pluri-métastatique inopérable et traité efficacement par embolisation [53,83].

D. Localisations cérébrales

Dans une publication à paraître dans *Cancer*, l'équipe d'UCLA rapporte son expérience de 138 localisations cérébrales secondaires à un cancer du rein. Elles étaient symptomatiques dans 67 % des cas mais il existait d'autres localisations métastatiques non cérébrales dans 95 % des cas[84]. Les taux de survie à 1, 2 et 5 ans étaient respectivement de 48, 30 et 12 % et la médiane de survie à 10,7 mois. Le facteur prédictif indépendant de récurrence était le nombre de métastase (> à une localisation).

L'exérèse neuro-chirurgicale est indiquée en cas de métastase unique même si la localisation est intraventriculaire avec des taux de survie médiane de l'ordre de 1 an[85]. Si l'exérèse neurochirurgicale n'est pas possible, une radiothérapie

stéréotaxique est souhaitable [86]. En cas de deuxième localisation unique asynchrone, une nouvelle exérèse chirurgicale peut être discutée surtout si elle respecte les critères précédents[53].

E. .Localisations surrenaliennes

Concernant l'envahissement surrenalien, Doublet en a fait une revue de la littérature en 2005[87]. Les métastases surrenaliennes sont rares, de 2 à 5 %. Dans 2/3 des cas, elles sont associées à d'autres localisations. L'atteinte surrenalienne fait classer les patients pT3a, alors que leur survie est comparable à celle des pT4. Les survies spécifiques à 5 ans sont respectivement de 61 et 20 % selon que la métastase est isolée ou non à la surrenale[88]. Les facteurs de risque de métastase surrenalienne sont le stade tumoral pT3 et pT4. Contrairement aux idées reçues la localisation comme la taille tumorale ne sont pas des facteurs pronostics indépendants sauf en cas de tumeur diffuse où l'atteinte surrenalienne est évaluée à 10 %. Les indications de la surrenalectomie sont donc :

- les tumeurs T3-T4 ;
- les tumeurs diffuses (très souvent T3 ou T4) ;
- les anomalies morphologiques de la surrenale sur le bilan pré opératoire.

Ce n'est qu'en cas de métastases inextirpables ou multiples qu'un traitement médical doit être proposé[53].

III. CHIMIOThERAPIE

Puisque les RCC se développent à partir des tubules proximaux, ils ont des niveaux élevés d'expression de la protéine de résistance aux médicaments multiples, la P- glycoprotéine, et sont résistants à la plupart des formes de chimiothérapie.

La chimiothérapie ne semble être modérément efficace que si le 5-fluorouracile (5-FU) est associé à des agents immunothérapeutiques [89,90]. Cependant, dans une étude prospective randomisée, l'interféron-alpha (IFN- α) a montré une efficacité équivalente à une combinaison d'IFN- α + interleukine-2 (IL-2) + 5-FU [91].

Une combinaison de gemcitabine et de doxorubicine pourrait être une option dans le

sarcomatoïde et le RCC rapidement progressif [92].

La chimiothérapie est validée pour le carcinome du tube collecteur de bellini.

IV. IMUNOTHERAPIE DU CANCER RENAL

Depuis que William Coley a rapporté qu'une injection de bactéries tuées dans les sites de sarcome pourrait conduire à un rétrécissement de la tumeur, des progrès significatifs dans la compréhension de la relation entre la surveillance immunitaire et la croissance et le développement de la tumeur ont été faits. L'élimination des carcinomes rénaux primaires (RCC) peut provoquer une réponse immunitaire qui entraîne parfois des rémissions spontanées et dramatiques dans les métastases, en particulier dans les poumons. Ces observations ont été suivies de la démonstration clinique de l'activité antitumorale avec la cytokine interleukine-2 (IL-2) et l'interféron-alfa (IFN α), bien que seule une minorité de patients ait bénéficié d'un bénéfice clinique majeur.

L'immunothérapie avec des anticorps monoclonaux dirigés contre la protéine de mort cellulaire programmée 1 (PD-1) fait partie intégrante de la prise en charge des cancers avancés et des cancers bronchiques non à petites cellules, et ces résultats sont maintenant étendus à un large nombre d'autres tumeurs malignes, y compris le cancer du rein avancé[93].

A. Interféron-alpha

Des résultats contradictoires existent pour l'IFN- α dans le cancer du rein métastatique à cellules claires (mRCC). Plusieurs études randomisées ont montré que l'IFN- α dans le CCRm est associé à un avantage de survie similaire à celui de l'hormonothérapie [94] . L'IFN- α a fourni un taux de réponse de 6-15%, avec une diminution de 25% du risque de progression tumorale et un bénéfice de survie modeste de 3-5 mois comparé à un équivalent placebo [52,95] . Cependant, d'autres études, centrées sur des patients à risque intermédiaire, n'ont

pas confirmé ce bénéfice [96] .L'effet positif de l'IFN- α ne peut survenir que dans certains sous-groupes de patients, y compris les patients ayant une histologie à cellules claires, des critères de risque, tels que définis par le Memorial Sloan- Kettering Cancer Center (MSKCC). et des métastases seulement dans le poumon [95].

Dans une étude prospective randomisée, IFN- α a montré une efficacité équivalente à une combinaison d'IFN- α + IL2 + 5-FU . L'efficacité modérée de l'immunothérapie a été confirmée dans une méta-analyse Cochrane incluant 42 études éligibles [95,97] .

Une combinaison de bevacizumab + IFN- α était associée à une augmentation des taux de réponse et à une meilleure survie sans progression en traitement de première intention par rapport à l'IFN- α en monothérapie [98].

Toutes les études randomisées récentes comparant les médicaments anti-angiogéniques à la monothérapie par IFN- α en première intention ont montré une supériorité pour le sunitinib, le bevacizumab + IFN- α et le temsirolimus [98,99]. Cela inclut les patients atteints d'une maladie à haut risque MSKCC. L'IFN- α a donc été remplacé par une thérapie ciblée dans le CCRm à cellules claires [89] .

B. Interleukine 2

L'interleukine-2 (IL-2) a été utilisée pour traiter le CCRm depuis 1985, avec des taux de réponse allant de 7% à 27% [99,100] . Le schéma optimal d'IL-2 n'est pas clair, mais des réponses complètes à long terme (> 10 ans) ont été obtenues avec l'IL-2 en bolus à dose élevée dans une étude de phase III randomisée [101] . La toxicité de l'IL-2 est sensiblement plus grande que celle de l'IFN- α .

Seul le RCC à cellules claires répond à l'immunothérapie. L'interleukine-2 n'a pas été validée dans des études randomisées contrôlées par rapport aux meilleurs soins de soutien [89,95].

IL2 a d'abord été utilisé sous forme intraveineuse en bolus à fortes doses , puis sous forme intraveineuse en perfusion continue avec une toxicité moindre et une efficacité peu différente . L'interleukine a alors été testée par voie sous-cutanée tout comme l'interféron- α (IFN- α) [53].Le bolus à forte dose d'IL-2 reste une option pour les patients à pronostic favorable sélectionnés avec soin et ayant accès à cette forme de traitement [93].

C. Vaccins et immunothérapie ciblée

Aucune recommandation ne peut être faite.Un essai antérieur de phase III du traitement vaccinal avec l'antigène tumoral 5T4 + de première intention (par exemple sunitinib, IL-2 ou IFN-a) n'a pas démontré de bénéfice de survie comparé au placebo et au traitement standard de première intention [101]. Plusieurs études de vaccination de phase III sont en cours. Immunothérapie ciblée avec un ligand programmé de la mort-1 (PD-1L), qui a montré une efficacité et une toxicité acceptable chez les patients atteints de RCC [102] , est actuellement en cours d'investigation dans un essai de phase II par rapport à l'évérolimus chez les patients chez qui un traitement anti-angiogénique a échoué auparavant [89]

D. Nivolumab et Checkpoint Inhibition

Nivolumab est un anticorps anti-mort cellulaire pré-programmé (PD-1) qui a reçu l'approbation réglementaire pour les patients atteints de mélanome avancé et de cancer bronchique non à petites cellules basé sur une amélioration de la survie globale[93].

Le nivolumab a un rôle établi chez les patients qui avaient été traités avec un inhibiteur du récepteur du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF), qu'ils aient ou non reçu de l'IL-2 à forte dose. Des essais supplémentaires avec le nivolumab et d'autres inhibiteurs de point de contrôle étendent ces résultats et seront nécessaires pour définir la manière optimale d'intégrer ces agents dans la prise en charge du patient[93].

L'essai CheckMate 025, un essai de phase III randomisant 821 patients sous nivolumab (3 mg / kg toutes les 2 semaines) ou évérolimus (10 mg / jour) et tous les patients avaient reçu un ou deux traitements antiangiogéniques antérieurs (72 et 28 %, respectivement) avec le sunitinib, le pazopanib ou l'axitinib (respectivement 59, 30 et 12%). L'essai a été stoppé tôt sur la base d'une amélioration de la survie globale dans une analyse intermédiaire prévue. Avec un suivi minimal de 13 mois, la SG était significativement augmentée avec nivolumab par rapport à l'évérolimus (médiane, 25,0 versus 21,8 mois, hazard ratio [HR] 0,73, IC 95% 0,57-0,93) sans différence de SSP (médiane, 4,6 contre 4,4 mois, HR 0,88, IC à 95% 0,75-1,03). Il y avait moins de toxicité de grade 3 ou 4 avec le nivolumab comparativement à l'évérolimus (19 contre 37%). L'effet indésirable le plus fréquent chez les patients traités par nivolumab était la fatigue, qui était présente chez 33% des patients, mais était sévère (grade 3 ou 4) dans seulement 2% des cas[93].

L'expression du ligand PD-1 (PD-L1) sur les cellules tumorales n'était pas associée au bénéfice du nivolumab, et ceux ayant une expression $\geq 1\%$ et ceux ayant une expression $<1\%$ présentaient un bénéfice similaire à l'everolimus [104]. Le nivolumab est apparu comme une thérapie prometteuse dans le cancer du rein métastatique avec un avantage sur le plan de la survie après l'échec des inhibiteurs antérieurs de la tyrosine kinase VEGFR, et une immunothérapie combinée démontrant un bénéfice en première intention[105].

E. Pembrolizumab

Le pembrolizumab est un autre anticorps ciblé par PD-1 qui a reçu l'approbation réglementaire chez les patients atteints de mélanome avancé. Deux essais randomisés de phase II sont en cours chez des patients atteints d'un RCC avancé pour déterminer si le pembrolizumab joue un rôle chez les patients atteints d'un carcinome RCC avancé (NCT02089685), le pembrolizumab seul et en association avec l'interféron alfa pégylé (IFNa) et, dans l'autre (NCT02014636), le pembrolizumab est étudié seul et en association avec le pazopanib[93].

F. Atezolizumab

L'atezolizumab, un anticorps monoclonal ciblant le ligand PD-1, a également démontré une activité chez les patients atteints de RCC avancé et est en cours de développement. Un essai de phase II (NCT01984242) a assigné au hasard 305 patients non préalablement traités avec RCC localement avancé ou métastatique à l'un des trois bras suivants: atezolizumab avec ou sans bevacizumab versus sunitinib avec croisement entre les bras mono-agent et l'association atezolizumab plus

bevacizumab au moment de la progression, dont les résultats sont attendus. Une étude de phase III de l'atezolizumab et du bevacizumab par rapport au sunitinib chez des patients atteints d'un CCR métastatique non traité antérieurement est en cours pour évaluer l'efficacité clinique de cette association en première intention (NCT02420821)[93].

V. THERAPIE CIBLEE

À l'heure actuelle, il existe plusieurs médicaments de ciblage approuvés pour le traitement des CCRm aux États-Unis et en Europe:

- sorafénib (Nexavar®);
- sunitinib (Sutent®);
- bevacizumab (Avastin®) associé à l'IFN- α ;
- le pazopanib (Votrient®);
- temsirolimus (Torisel®);
- everolimus (Afinitor®);
- axitinib (Inlyta®).

De nouveaux agents ciblant l'angiogenèse sont à l'étude, ainsi que des combinaisons de ces nouveaux agents entre eux ou avec des cytokines.

Le Tivozanib et le Dovitinib ont fait l'objet d'études de phase III et ne sont actuellement pas approuvés. La plupart des essais publiés ont sélectionné des sous-types de carcinome à cellules claires et, par conséquent, aucune recommandation fondée sur des données probantes ne peut être donnée pour les sous-types de cellules non claires.

Dans les principaux essais de phase III menant à l'homologation des agents ciblés approuvés, les patients ont été stratifiés selon le modèle de risque MSKCC, publié en 2002 [94] .

Depuis que les critères MSKCC (Motzer) ont été développés pendant l'ère des cytokines, un consortium international de bases de données a établi et validé un modèle de risque qui peut donner un pronostic plus précis pour les patients traités à l'ère de la thérapie ciblée. Ce modèle est connu sous le nom de modèle de consortium de base de données (DCM). La neutrophilie et la thrombocytose

ont été ajoutées à la liste des facteurs de risque MSKCC, tandis que la lactate déshydrogénase (LDH) a été éliminée en tant que facteur pronostique [106] .

Le DCM a récemment été utilisé pour établir des données sur la survie conditionnelle pouvant être utilisées pour conseiller les patients [107] . Le DCM a été validé et comparé au modèle de risque de la Cleveland Clinic Foundation (CCF), au modèle français, au modèle MSKCC et au modèle du Groupe de travail international sur le cancer du rein (IKCWG). Le DCM a montré un niveau de concordance de 0,66, qui ne différait pas des

autres modèles, indiquant qu'un plafond a été atteint pour les modèles de risque clinique afin de prédire le pronostic en se basant uniquement sur des facteurs cliniques.

Le rapporté vs le nombre prévu de décès à 2 ans était le plus similaire dans le DCM aux autres modèles [108]. Le DCM a été validé de manière externe pour une utilisation à l'ère de la thérapie ciblée [108] .

Tableau 2: Survie médiane globale et pourcentage de patients ayant survécu 2 ans traités à l'ère du traitement ciblé par groupe de risque de DCM, d'après les publications de Heng et al [89,108].

Database Consortium Model	Patients		Median OS (months)	2-y OS (95% CI)
	n	%		
Favourable	157	18	43.2	75% (65-82%)
Intermediate	440	52	22.5	53% (46-59%)
Poor	252	30	7.8	7% (2-16%)

A. Définitions

1. Le concept de cible

Les Thérapies Ciblées (TC) se différencient des chimiothérapies traditionnelles par leur spécificité. En effet là où un anticancéreux classique se contente d'agir de manière non sélective sur toutes les cellules de l'organisme en induisant une toxicité élevée, les TC agissent spécifiquement sur les cellules cancéreuses en ciblant les mécanismes de conversion d'une cellule normale en cellule tumorale. - « Ce que l'on cible dans les thérapies ciblées, c'est l'oncogenèse elle-même et non plus la prolifération cellulaire » (Raymond E, 2008). De par leur ciblage, les TC limitent les effets indésirables même si aucune thérapeutique n'est exempte à l'heure actuelle, de toxicité.

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

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

Au premier abord, toute molécule protéique, nucléique ou lipidique présent dans une cellule tumorale peut être considérée comme une cible. Ce sont des cibles théoriques. Elles ne possèdent cependant pas toutes le même potentiel thérapeutique. Pour qu'une cible soit considérée comme intéressante il faut qu'elle soit exprimée par une forte proportion de cellules tumorales. En revanche elle ne doit pas forcément avoir un rôle important dans ces cellules (Raymond E, 2008). On peut distinguer les cibles dites passives qui n'ont aucune fonction ou alors une fonction minimale et les cibles actives qui ont au contraire un rôle clé au sein de la cellule tumorale. L'inhibition d'une cible active a des répercussions sur le fonctionnement de la cellule.

Les cibles actives peuvent être classées en deux sous-groupes selon qu'elles sont mono- ou multi-spécifiques. 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 [23].

2. Angiogenèse

La angiogénèse tumorale correspond à l'apparition de nouveaux vaisseaux destinés à répondre aux besoins métaboliques de la tumeur. Les mécanismes de l'angiogénèse sont intriqués avec ceux de la vasculogénèse, de la lymphangiogénèse et de la neurogénèse. Cependant contrairement à ce que l'on observe dans ces phénomènes physiologiques, l'angiogénèse tumorale est caractérisé par une organisation et des dimensions vasculaires anarchiques ainsi qu'une perméabilité vasculaire accrue.

L' étape la plus importante du phénomène d' angiogenèse tumorale est le « switch angiogénique». L'angiogenèse est en effet un équilibre entre activation et l'inhibition. La cicatrisation constitue un exemple d'activation physiologique de l'angiogenèse. A un moment de la croissance tumorale, le déséquilibre de ce rapport aboutit à la prolifération des cellules vasculaires, leur migration puis leur agencement en vaisseaux fonctionnels par une stabilisation et un modelage des structures cellulaires.

Les cellules impliquées sont donc non seulement les cellules endothéliales mais aussi les péricytes et les cellules musculaires pour la structuration de plus gros vaisseaux. Les facteurs moléculaires pro- et anti-angiogéniques ont été identifiés .

En situation de physiologique de normoxie, la sous unité alpha de la protéine HIF est hydroxylée par les prolines et asparagines hydroxylases. HIF alpha est ainsi complexé par les ubiquitine grâce à la protéine VHL. La formation de ce complexe aboutit à la destruction de HIF alpha par le protéasome.

En situation d'hypoxie ou en cas de mutation d'HIF alpha, l'hydroxylation est impossible et les sous unités alpha et beta d'HIF peuvent s'associer. La translocation nucléaire d'HIF alpha + beta permet son interaction avec des promoteurs de gène codant les facteurs pro-angiogéniques tels VEGF ou PDGF .

Dans les cellules cancéreuses et le stroma tumoral la production de VEGF est régulée par des facteurs environnementaux et des cytokines (hypoxie, EGF, PDGF...) via des voies de signalisations intracellulaires (HIF, Akt...). Ces voies régulent la transcription d'oncogènes et des gènes suppresseurs de tumeurs (Ras, PTEN, VHL...) [31].

B.Modes d'action des thérapies ciblées

Les thérapies ciblées actuellement utilisées dans le cancer du rein métastatique ont une action soit sur l'angiogenèse, soit sur la voie de signalisation PI3 K/AKT/mTOR. L'inhibition de l'angiogenèse se fait par l'utilisation d'un anticorps monoclonal anti-VEGF (bévacizumab) ou par une action d'inhibition des tyrosines kinases du récepteur du VEGF (sunitinib et sorafénib). Les inhibiteurs de la voie de signalisation PI3 K/AKT/ mTOR (temsirolimus et évérolimus) agissent sur la protéine mTOR qui joue un rôle clé dans la régulation du métabolisme, la croissance, la progression du cycle et la survie cellulaire. Un résumé du mode d'action des différentes thérapies ciblées est effectué sur la Fig. 6 [109].

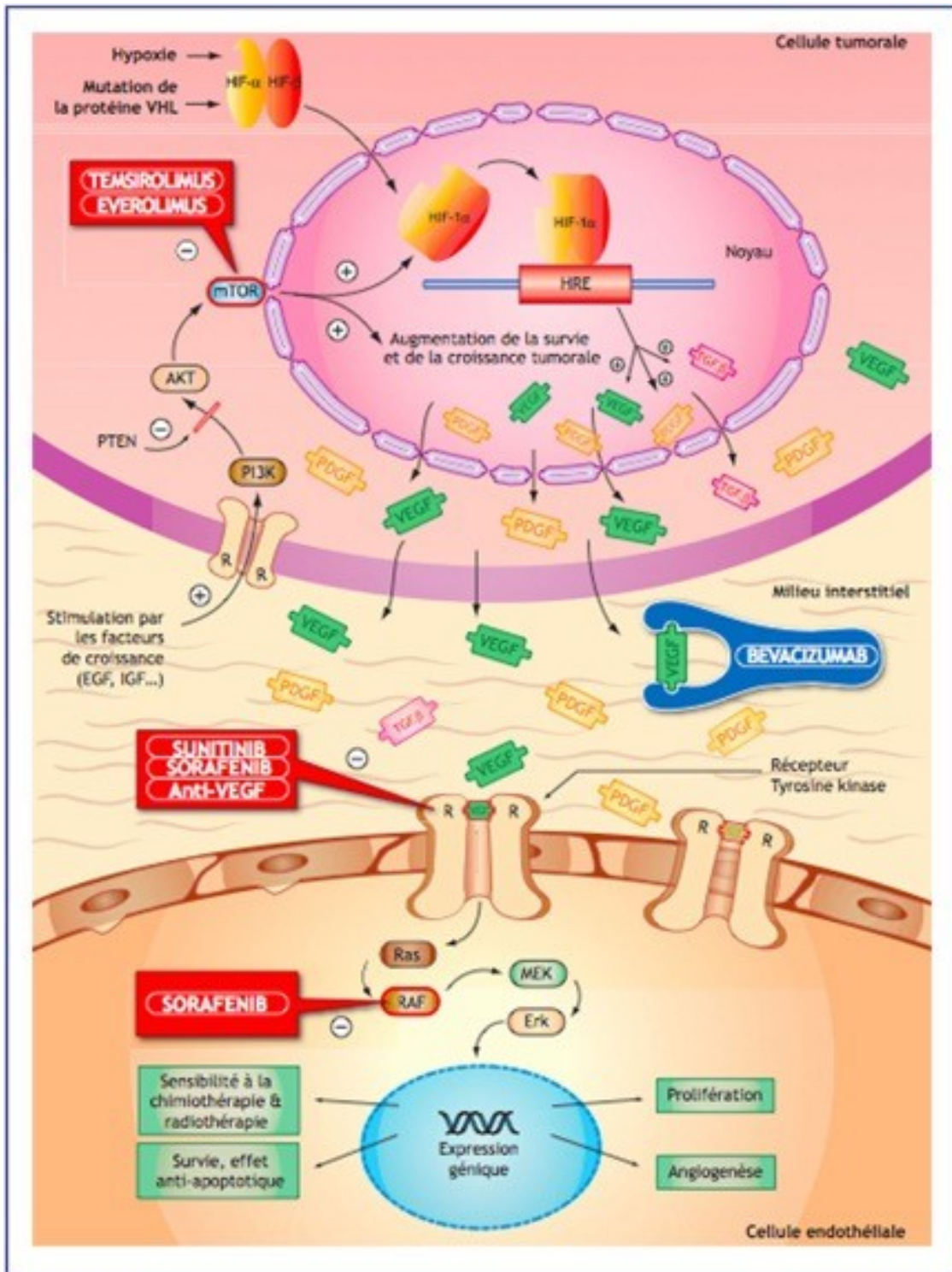


Figure 5. Modes d'action des différentes thérapies ciblées. [109]

1. Action sur l'angiogenèse

1. Action sur angiogenese

Sur le plan du mécanisme, la voie du VEGF est la principale voie de signalisation impliquée dans l'angiogenèse. Le VEGF, intervenant essentiel de cette voie, est majoritairement produit par les cellules tumorales dans des conditions d'hypoxie cellulaire.

Il est fortement exprimé dans les tumeurs hypervascularisées telles que les tumeurs rénales [110]. Les phénomènes d'hypoxie entraînent l'activation de la transcription du gène du VEGF par l'hypoxia inducible factor (HIF) (Fig 7) [109,111].

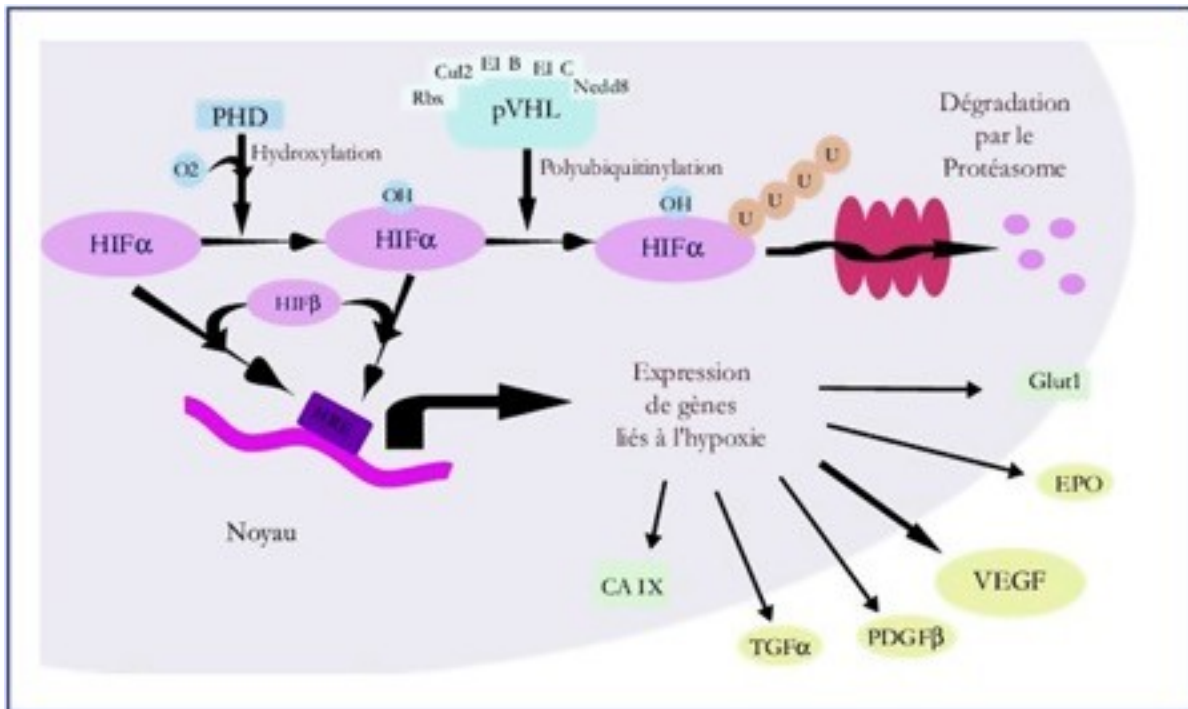


Figure 6. L'accumulation du hypoxia inducible factor (HIF) induit l'activation de gènes comme celui du VEGF [109].

Dans la maladie de von Hippel Lindau qui est un modèle de cancer du rein familial, l'inactivation d'un gène suppresseur de tumeur (gène VHL) conduit à l'accumulation du facteur HIF induisant l'activation de gènes comme celui du VEGF. Il existe par ailleurs une fréquence élevée d'altérations (40 à 60 %) du gène VHL dans les cancers du rein d'origine sporadique [110] . Sur le plan protéique, le terme VEGF regroupe en réalité une famille de 6 glycoprotéines dont le principal acteur de l'angiogenèse, le VEGF-A, est appelé plus couramment VEGF. Les autres glycoprotéines sont le VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E et le placenta growth factor (PIGF). Le VEGF-A existe sous plusieurs isoformes différents par leur nombre d'acides aminés. Les isoformes les plus fréquents sont le VEGF121, VEGF165, VEGF189, et le VEGF206 [112] . L'isoforme 165 est le plus fréquemment exprimé dans les processus tumoraux [112] .

Le VEGF formé se fixe au niveau de ses récepteurs, eux-mêmes surexprimés en condition d'hypoxie. Ces derniers sont présents en faible nombre au niveau des cellules tumorales et en grand nombre au niveau des cellules endothéliales. Cette liaison entraîne la modification conformationnelle du VEGFR ainsi que sa dimérisation. Le passage à une conformation active permet le démasquage du site de fixation de l'ATP, ce qui conduit à l'autophosphorylation du récepteur et à la potentialisation des activités tyrosine-kinases intracellulaires ; les inhibiteurs des tyrosines kinases (ITK) agissent à ce niveau. Les effets résultants du VEGF sont nombreux [111,112] :

- action endocrine au niveau des cellules endothéliales. Le VEGF permet l'augmentation de la perméabilité vasculaire et de la vasodilatation et favorise la prolifération, la migration, l'invasion et la survie des cellules endothéliales ;
- action paracrine au niveau des cellules de la moelle osseuse. Le VEGF favorise le recrutement de cellules pro- génitrices endothéliales circulantes ;
- action autocrine au niveau des cellules tumorales. Le VEGF permet la survie, la migration et l'invasion des cellules tumorales [109].

2. Action sur la voie de signalisation PI3K/AKT/mTOR

Les inhibiteurs de mTOR dérivent d'un antibiotique, la rapamycine, également appelée sirolimus. Cette molécule de la famille des macrolides, découverte en 1975, est produite par la bactérie *Streptomyces hygroscopicus* [113]. Elle a d'abord été utilisée pour ses propriétés antifongiques puis immunosuppressives et antiprolifératives. La famille des inhibiteurs de mTOR est composée de trois molécules connues sous le nom de rapalogues : le ridaforolimus, l'évérolimus et le temsirolimus. L'inhibition de la voie de signalisation PI3 K/AKT/mTOR a plusieurs conséquences [114] :

inhibition de la croissance et de la prolifération cellulaires. L'inhibition de mTOR empêche la traduction de cycline D1, ce qui se traduit par un blocage de la croissance tumorale (celle-ci contribuant normalement au passage de la cellule de la phase G1S) ; diminution de la glycolyse des cellules tumorales ; diminuent l'expression d'HIF et la sécrétion des facteurs de croissance VEGF et PDGF. L'approvisionnement des cellules cancéreuses en facteurs de croissance se trouvant diminué, l'angiogenèse tumorale est alors freinée [109]

3. Expression des gènes

un étude sur l'expression des gènes qui sont des composants des voies de signalisation PI3K-AKT-mTOR et Ras-RAF-ERK et une corrélation possible du niveau de cette expression avec la durée de vie des patients avec CCR à était fait en Russie et qui a montrer que :

la plus haute fréquence d'expression a été détectée pour les gènes codant pour le facteur de croissance endothélial vasculaire et ses récepteurs (VEGFA et VEGFR1, VEGFR2), parmi lesquels la plus haute fréquence a été trouvée pour le gène VEGFA (53% des échantillons). Au moins un des gènes impliqués dans la stimulation de l'angiogenèse

(VEGFR1, VEGFR2, VEGFA, PDGFR α et PDGFR β) avait une expression accrue dans la tumeur dans 56% des échantillons; deux gènes ou plus, dans 38% des cas [120].

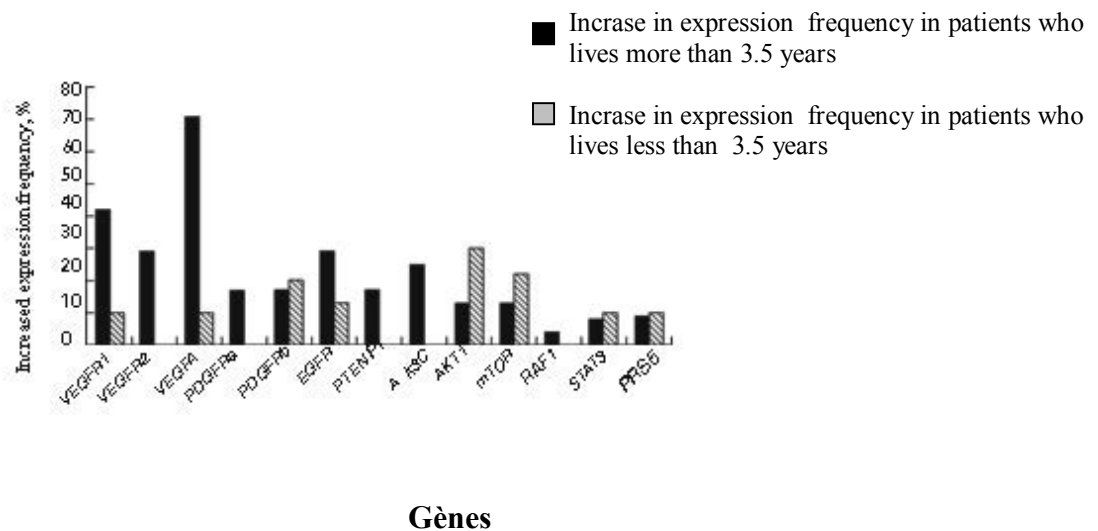


Fig 7. Fréquence de l'expression génétique accrue [120].

En outre, la relation entre le niveau d'expression du gène VEGFR2 et VEGFA et le taux de survie du patient a été analysée à l'aide du modèle de régression à risque proportionnel de Cox, qui a montré une relation significative entre ces paramètres ($p < 0,05$). Le risque relatif de décès précoce associé au niveau d'expression du gène VEGFA était significativement augmenté: RR = 3,09, IC 95% (1,60-5,95), $p = 0,0008$.

La sensibilité de l'utilisation des caractéristiques d'expression du gène VEGFA comme marqueur de la survie à 3,5 ans était de 90% , IC à 95%:55,50-99,75%.

La spécificité était de 71% , IC à 95% :48,91-87,38%. Ce marqueur potentiel peut prédire la survie sur une période de 3,5 ans avec une probabilité élevée de 94,44% (IC : 72,71-99,86%)[120].

Pour comprendre les processus se produisant dans les voies de signalisation dans les cellules tumorales de patients ayant une durée de vie différente, la corrélation de l'expression de différents gènes peut être très importante et peut refléter leur implication globale dans une certaine fonction biologique ou une voie de signalisation [115,120].

La composition des gènes dont l'expression est coordonnée par l'expression du gène STAT3 différait. Le plus intéressant est la corrélation avec l'expression des gènes fonctionnant dans les principales voies de signalisation qui déterminent le développement RCC: Ras-RAF-ERK (la voie MAPK) et PI3K-AKT-mTOR (la voie mTOR). Le niveau d'expression supérieur du gène VEGFA dans les cellules tumorales des patients à longue durée de vie était accompagnée d'une diminution de l'expression du gène AKT, qui fonctionne dans la voie mTOR (corrélacion inverse). Cela peut indiquer un effet activateur de VEGFA sur la voie MAPK, qui est accompagnée par l'inhibition de la voie mTOR. Une

augmentation de l'expression du gène VEGFR2, qui active principalement la voie Ras-RAF-ERK [116] , a été corrélée à une expression accrue du gène RAF1, ce qui indique l'activation de cette voie. Ces données suggèrent le développement de tumeurs malignes en raison du fonctionnement primaire de la voie MAPK. Dans le même temps, parmi les patients décédés précocement, l'expression du gène VEGFA était corrélée avec l'expression du gène codant pour le récepteur PDGFR α et avec l'expression de RPS6, qui fonctionne dans la voie PI3K-AKT-mTOR. L'expression des gènes PDGFR α et PDGFR β , à son tour, a été corrélée avec l'expression du gène AKT, qui correspond à l'activation de la voie mTOR par ces récepteurs. On sait que les récepteurs PDGFR α et PDGFR β interagissent avec le ligand VEGFA et stimulent en retard principalement la voie de mTOR [120] [116,117] .

Le fonctionnement primaire de la voie de signalisation mTOR dans Les décès précoces [120] sont également confirmés par la double augmentation de la fréquence d'expression du gène mTOR et une augmentation de près de trois fois de la fréquence d'expression accrue de gène AKT par rapport aux patients ayant une longue durée de vie. On croit que l'expression accrue du gène AKT est associé à l'activation de la voie mTOR[118], qui est accompagnée de l'inhibition de la voie MAPK [119] . La fréquence totale d'expression des gènes VEGFR1 et VEGFR2, qui stimulent principalement la voie MAPK, parmi les premiers patients morts avec beaucoup moins de réponse objective avec (OR = 0,034, p = 0,0008). Au même moment, la fréquence d'expression du gène PDGFR β , qui stimule la voie mTOR, chez ces patients est le plus élevé par rapport aux gènes des autres récepteurs, et le gène PTEN, dont l'expression bloque la voie mTOR, à l'inverse, n'a pas été exprimée dans les tumeurs des patients décédés précocement. Ces données sont des preuves supplémentaires de l'activation de la voie mTOR chez les patients décédés précocement [120].

C.Medicament Therapie Ciblee

1. Inhibiteurs de la voie du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF).

Les données disponibles appuient l'utilisation d'inhibiteurs sélectifs de la voie du VEGF chez des patients non traités antérieurement ou chez des patients ayant progressé après

un traitement antérieur dans un CCR avancé ou métastatique. Compte tenu des données limitées comparant les uns aux autres comme une option préférée, le choix devrait être individualisé en fonction des préférences du patient et le profil de toxicité. Les agents approuvés sont discutés dans la section suivante [93]:

1.1.Sorafenib

En 2005, la Food and Drug Administration des États-Unis a approuvé le sorafenib, le premier inhibiteur du VEGF à être approuvé pour le traitement des patients atteints de CCRm. Le sorafénib est un inhibiteur multikinase actif par voie orale. Sorafénib est un inhibiteur de la tyrosine kinase qui cible les récepteurs du VEGF (VEGFR), la β de récepteur de PDGF (PDGFR β), la protéine c-Kit (c-Kit), la tyrosine kinase 3 analogue à FMS (Flt-3 FMS-like tyrosine kinase 3) et le proto-oncogène RET, et a démontré une activité inhibitrice sur la prolifération cellulaire et l'angiogenèse [121].

Les essais thérapeutiques dans le cadre de l'essai d'évaluation globale du cancer du rein (TARGET) ont été l'essai pivot qui a mené à l'approbation du sorafenib en tant qu'agent de deuxième intention après l'échec des cytokines. Il s'agissait d'une étude de phase III randomisée, en double aveugle et contrôlée

contre placebo portant sur le sorafénib en monothérapie chez 903 patients réfractaires aux cytokines [121] . Plus de 99% des patients de cet essai présentaient un risque favorable ou intermédiaire de MSKCC et l'efficacité du sorafénib était supérieure à celle du placebo dans les deux groupes à risque. La survie médiane sans progression était significativement plus longue chez ceux recevant sorafenib par rapport au placebo (5,5 contre 2,8 mois, HR 0,44, IC à 95% 0,35 à 0,55) .SG avec sorafenib n'a pas été significativement prolongée par rapport au placebo (médiane 17,8 contre 15,2 mois HR 0,88, IC à 95% 0,74-1,04). Le critère d'évaluation principal de l'étude était la survie globale (SG), et le sorafenib n'a pas réussi à démontrer sa supériorité. Cependant, l'étude a permis aux patients initialement assignés au placebo de croiser et de recevoir du sorafénib, ce qui pourrait masquer des différences de survie. La perception selon laquelle les patients plus âgés peuvent présenter un risque plus élevé que les patients plus jeunes d'effets toxiques du traitement peut être basée sur la sous-représentation des patients âgés dans les essais cliniques et les effets toxiques connus de la chimiothérapie cytotoxique. Ce point a fait l'objet d'une analyse séparée de l'étude TARGET qui a suggéré que le sorafenib serait efficace chez les patients âgés (≥ 70 ans), comme en témoigne une amélioration significative de la SSP (26 versus 14 semaines avec le placebo) [93,122] .

Sorafenib as second line agent [December,2005] Suninib as a second line agent [January,2006] Suninib as a first line agent [February,2007] Temsirolimus as a first line agent [May,2007] Everolimus as a secondline agent [March,2009] Bevacizumab/IFN- α as a first line agent [July,2009] Pazopanib as a first line agent [October,2009] Axinib as a second line agent [January,2012] Breakthrough Designaon in Renal Cell Carcinoma

Cabozannib [August,2015] Nivolumab [September,2015]

En tant qu'agent de première ligne, le sorafénib a été étudié dans le cadre d'un essai de phase II chez des patients à risque moyen et à risque élevé présentant un CCR avancé non traité auparavant. Les patients ont été assignés au hasard au sorafénib (400 mg par voie orale deux fois par jour) ou IFNa (9 millions d'unités trois fois par semaine). À la progression, les patients initialement assignés au sorafénib ont été autorisés à augmenter la dose de sorafénib à 600 mg deux fois par jour, tandis que ceux qui avaient été assignés à l'IFNa pouvaient passer au sorafénib (400 mg deux fois par jour). Le sorafénib et l'IFN ont eu une SSP similaire (5,7 versus 5,6 mois, HR 1,14, IC à 95% 0,61-1,27) mais les patients traités avec le sorafénib présentaient des taux plus élevés de réduction de la taille tumorale, une meilleure qualité de vie et une meilleure tolérance à l'augmentation de la dose à 600 mg deux fois par jour chez les patients qui toléraient 400 mg deux fois par jour et qui était associée à une période supplémentaire de SSP de 4 mois [123,124]. Cependant, des preuves supplémentaires sont nécessaires pour déterminer si cette approche joue un rôle dans la prise en charge des patients atteints d'un carcinome rénal avancé [93].

1.2.Sunitinib

Peu de temps après le sorafénib, la FDA a approuvé le sunitinib en janvier 2006 sur la base de réponses chez des patients atteints de CCRm qui avaient échoué à une thérapie aux cytokines et d'un traitement de première intention en février 2007 [125,126]. Le sunitinib est un inhibiteur de la tyrosine kinase à récepteur multi-ciblé par voie orale qui inhibe la TK du récepteur du VEGF ainsi que d'autres TK associées au récepteur du facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGF), Flt-3, et c-kit oncogène [127].

L'essai qui a mené à l'approbation complète du sunitinib était un étude randomisé de phase III étude comparant le sunitinib en monothérapie à l'IFN- α chez 750 patients non préalablement traités avec un CCR métastatique à cellules claires de pronostic largement favorable ou intermédiaire. Les patients ont été

assignés au hasard à des cycles de six semaines de sunitinib (50 mg par jour pendant 4 semaines, suivi de 2 semaines d'arrêt) ou d'IFN- α (9 millions d'unités trois fois par semaine). Le paramètre principal était la SSP et la médiane était significativement plus longue dans le groupe sunitinib à 11 mois que dans le groupe IFN- α à 5 mois ($p = 0,001$) [128]. Le sunitinib a montré un taux de réponse objective supérieur à celui observé chez les patients traités par IFN- α (47 versus 12%, $p = 0,001$) [129]. L'analyse de survie finale a montré un temps de la SG médiane marginalement plus long avec le sunitinib qu'avec l'IFN- α (26,4 versus 21,8 mois, respectivement, $p = 0,051$). Les effets confusionnels du croisement ont été pris en compte dans une analyse exploratoire et ont suggéré que le temps de la SG était significativement plus long avec le sunitinib qu'avec l'IFN- α (26,4 contre 20,0 mois, respectivement, $p = 0,036$). De plus, une analyse exploratoire séparée des patients n'ayant pas reçu de traitement anticancéreux post-étude a montré que le temps de la SG médiane avec le sunitinib était le double de celui de l'IFN α (28,1 vs 14,1 mois, $p = 0,003$) [129].

Un essai randomisé incluant 292 patients ayant un CCR avancé a comparé le calendrier du sunitinib, c.-à-d. Le calendrier de 50 mg, 4 semaines / 2 semaines avec traitement quotidien continu (37,5 mg / jour). Bien que l'administration continue ait entraîné une diminution du délai d'évolution par rapport au schéma posologique de 6 semaines (médiane: 7,1 contre 9,9 mois, HR 0,77, IC à 95%: 0,57-1,04), il n'y avait pas de différence entre SG (23,1 mois et 23,5 mois) et le taux d'effets indésirables suggérant que le schéma posologique standard soit utilisé chez les patients candidats au sunitinib [130].

Même si les données disponibles sont limitées, le sunitinib semble être efficace quel que soit l'âge. Une étude rétrospective portant sur plus de 1 000 patients n'a rapporté aucune différence significative de SSP (médiane 11 versus 10 mois) et SG (26 versus 24 mois) chez les patients <70 et \geq 70 ans, respectivement, lorsque le sunitinib était administré en première intention [125]. Comparativement aux patients plus jeunes, les patients de 70 ans et plus ont présenté significativement plus de toxicités liées au traitement, notamment la fatigue (69 contre 60%), l'œdème périphérique (27 contre 17%) et la thrombocytopénie (25 contre 16%). Ainsi, l'utilisation du sunitinib chez les patients plus âgés devrait être basée sur les risques liés au traitement et sur les objectifs et les préférences de chaque patient [93,131].

1.3 Pazopanib

Le pazopanib est un inhibiteur multikinase oral ciblant le VEGF, le PDGF et les récepteurs Kit. L'activité de pazopanib dans le CCRm a été évaluée dans une étude de phase III en 2010 qui a inclus 435 patients assignés au hasard au pazopanib ou au placebo, tous ayant une maladie à risque bon ou moyen. Environ la moitié d'entre eux n'avaient jamais reçu de traitement et la moitié avaient déjà reçu un traitement aux cytokines. Le bras pazopanib a montré une augmentation significative de la survie sans progression (médiane, 9 versus 4 mois, rapport de risque [HR] pour la récurrence 0,46, IC à 95% 0,34-0,62). Ce bénéfice a été vu à la fois dans le traitement naïf ainsi que sous-population prétraitée par les cytokines [bras naïf de traitement (11,1 vs 2,8 mois) ainsi que le bras traité par cytokine (7,4 vs 4,2 mois)] [132]. Cependant, l'absence de bénéfice sur la survie globale dans cette étude pourrait être attribuée au taux élevé de croisement et à l'utilisation d'autres traitements après la progression de la maladie chez les patients sous placebo. La comparaison directe entre le pazopanib et le sunitinib suggère que le pazopanib est non inférieur au sunitinib

en termes de SSP et bien toléré par les patients, avec significativement moins de fatigue, syndrome main-pied, thrombocytopénie et autres marqueurs de sécurité et de qualité de vie comme démontré dans deux essais randomisés [133,134].

1.4.Bevacizumab

Bevacizumab (Avastin, Genentech, South San Francisco, CA) est un anticorps monoclonal recombinant humanisé se liant et neutralisant toutes les isoformes du VEGFA (mais pas des autres formes de VEGF à savoir VEGFB VEGFC) [135]. Sa demi-vie est de 20 jours.

Une étude randomisée de phase II incluant 111 patients en 2^e ligne de cancer du rein métastatique a testé différentes concentrations de bevacizumab (3 mg/Kg ou 10 mg/Kg) versus placebo [136]. Le taux de réponse partielle était de 10 % dans le groupe à 10 mg/Kg et le temps jusqu'à progression de 4,8 mois (Bevacizumab) vs 2,5 mois (placebo). Une hypertension concernait 36 % des patients sous bevacizumab 10 mg/Kg et 21 % d'hypertension grade 3. Une protéinurie réversible après arrêt du traitement a concernée 64 % des patients.

Une étude de phase III (AVOREN) multicentrique, randomisée eu double aveugle a alors été conduite en 1^{re} ligne de cancer du rein métastatique . Elle concernait 649 patients naïfs de tout traitement, traités par Bevacizumab (10 mg/Kg toutes les 2 semaines) + IFN α (9 millions UI 3 x/semaines en sous cutané) vs Placebo + IFN- α Le temps de suivi sans progression était de 10,2 mois (bevacizumab + IFN- α) vs 5,4 mois (placebo + IFN- α) ($p < 0,0001$) et les taux de réponse globale 70 % vs 39 % ($p < 0,0001$)(fig 9) . Des toxicités de grade 3-4 ont concerné 29 % des patients traités par bevacizumab vs 16 % sans bevacizumab et notamment asthénie, protéinurie, hypertension, saignement. L'AMM a été obtenue en 1^{re} ligne métastatique en association avec IFN- α [53].

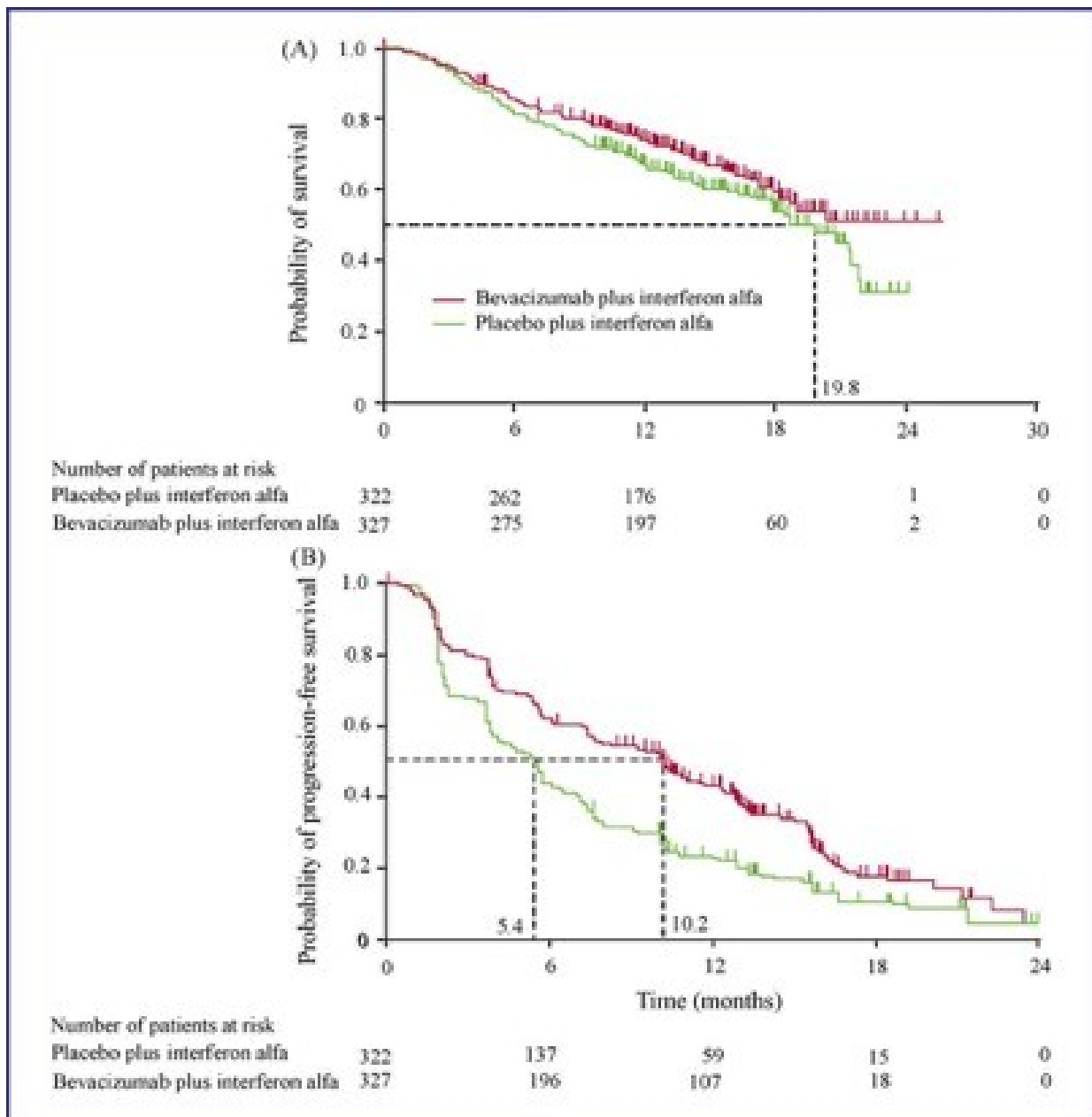


figure 8 : Survie globale (A) et survie sans récurrence (B) des patients traités par bevacizumab + IFN versus IFN seul (étude Avoren)[1] .

1.5.Cabozantinib

Le cabozantinib est un inhibiteur multikinase à petites molécules qui cible le récepteur du 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. L'essai METEOR de phase III randomisé 658 patients précédemment traité mRCC (a progressé après avoir reçu un traitement antérieur par le VEGF TKI) pour recevoir le cabozantinib (60 mg / jour) ou l'évérolimus (10 mg / jour). L'analyse intermédiaire à un suivi minimum de 11 mois chez les 375 premiers patients a suggéré que la survie sans progression était significativement plus longue avec le cabozantinib comparé à l'évérolimus (médiane, 7,4 versus 3,8 mois, HR 0,58, IC 95% 0,45-0,75), et il y avait une tendance à la survie globale plus longue avec le cabozantinib par rapport à l'évérolimus (HR 0,67, IC à 95% 0,51-0,89). Le taux de réponse objective, basé sur une revue radiologique indépendante, était également significativement plus élevé avec le cabozantinib (21 contre 5%). La toxicité chez les patients du bras cabozantinib était significative, 68% des patients ayant eu un événement de grade 3 ou 4 comparé à 58% dans le bras everolimus. Les plus fréquents de ces événements étaient l'hypertension et la diarrhée (15 et 11%, respectivement). Les événements indésirables ont nécessité des réductions de dose chez respectivement 60 et 25% des patients, et l'arrêt du traitement en raison d'un événement indésirable est survenu chez respectivement 9 et 10% des patients [93,137].

1.6.Axitinib

L'axitinib est un inhibiteur sélectif, disponible par voie orale, des récepteurs VEGFR 1, 2 et 3, par opposition au sorafénib, au sunitinib et au pazopanib qui ont plusieurs cibles. L'axitinib a démontré des taux de réponse plus élevés et plus de toxicité que le sorafénib dans les essais cliniques randomisés. Cependant, il n'a pas été comparé avec le pazopanib ou le sunitinib en première ligne ou avec le cabozantinib en deuxième ligne. L'étude AXIS était un ECR de phase III comparant l'axitinib au sorafénib chez des patients atteints de CCRm qui ont progressé malgré un traitement par sunitinib, bevacizumab plus IFN, temsirolimus ou cytokines. La SSP médiane était supérieure avec l'axitinib par rapport au sorafénib (8,3 contre 5,7 mois) [138,139]. Cette amélioration de la survie sans progression observée en axitinib a conduit à son évaluation en tant qu'agent de première ligne dans un essai randomisé multicentrique dans lequel 288 patients ont été randomisés pour un traitement par axitinib (5 mg deux fois par jour) ou sorafénib (400 mg deux fois, un jour). L'axitinib a entraîné une tendance à l'amélioration de la SSP (10 contre 6,5 mois, HR 0,77, IC à 95% 0,56-1,05) et un ORR plus élevé (32 contre 15%) avec des taux plus élevés de toxicité, notamment diarrhée (50 contre 40%), hypertension (49 versus 29%), perte de poids (37 contre 24%), fatigue (33 contre 26%) et anorexie (29 versus 19%) [93,140].

1.7.Lenvatinib-Everolimus

tudier 205 patients randomisés à trois bras de traitement: lenvatinib-everolimus, le lenvatinib seul, et l'everolimus seul. À la date de clôture des données, le suivi médian était de 16,5 mois. Le traitement d'association a été associé à une amélioration de 60% de la SSP évaluée par l'investigateur par

rapport à l'évérolimus à un seul agent (HR 5 0,40, IC à 95% 5 0,24-0,68, p 5,0005). Le bénéfice SSP de la combinaison sur everolimus en monothérapie a été maintenu dans l'analyse de sous-groupe par groupe de risque MSKCC, charge tumorale et site métastatique, avec un effet notable chez les patients présentant un risque favorable de MSKCC (médiane 20,1 vs 9,8 mois, HR 5 0,25, IC 95% 5 0,08-0,76) [141] . L'ORR (investigateur évalué) était de 43% pour le traitement combiné, de 27% pour le lenvatinib en monothérapie et de 6% pour l'everolimus en monothérapie [142]. Les analyses de SG suggéraient une tendance à l'amélioration par rapport à l'évérolimus en monothérapie, mais les résultats statistiques étaient trop variés pour aboutir à une conclusion définitive, soulignant la nécessité d'une taille d'étude adéquate pour évaluer la SG [141,142].

Sur la base des demandes des organismes de réglementation, une analyse rétrospective de la SSP a été menée à l'aide du IRR [142] . Le ORR par IRR était de 35% pour l'association, de 0% pour l'everolimus et de 39% pour le lenvatinib seul, et la SSP médiane était de 12,8, 5,6 et 9,0 mois, respectivement. La signification statistique a été maintenue pour la combinaison par rapport à l'everolimus à un seul agent (HR:0.45,95% IC : 0,70-0,79, p:0029) mais perdue pour la comparaison entre les bras à un seul agent (HR:0.62, 95% CI:0. 37-1.04, p:12), soulignant la pertinence de l'évaluation en aveugle[143,144].

Parmi les études discutées ici, la combinaison lenvatinib-évérolimus avait le plus long SSP médiane à 14,6 mois [142]. Cependant, il s'agissait d'une étude de phase II chez des patients n'ayant reçu qu'un seul traitement ciblé par le VEGF, et la SSP a été évaluée par un investigateur. Les limites de la conception de l'essai sont apparues dans l'analyse IRR des ORR et SSP et des incohérences dans les analyses SG [142,145]. Quoi qu'il en soit, il s'agissait d'une combinaison très active, mais davantage de données sont nécessaires pour

soutenir l'utilisation dans des sous-groupes spécifiques, et des résultats définitifs en matière de SG sont nécessaires dans une étude suffisamment puissante.

L'activité dans l'ensemble de la population étudiée et les analyses de sous-groupes soutiennent l'utilisation de l'association lenvatinib-évérolimus chez les patients présentant une tumeur symptomatique ou une maladie à faible risque, chez ceux ayant une charge tumorale élevée nécessitant un contrôle rapide et ceux qui ont une atteinte ganglionnaire [141,142] . Dans l'étude 205, les patients présentant une métastase ganglionnaire avaient une médiane de survie sans progression de 14,7 mois avec l'association versus 5,5 mois avec l'everolimus (HR 5 0,28, 95% IC: 0,14-0,58) [141] . Cependant, cela devrait être pris en compte avec le niveau de preuve d'une étude de phase II et le profil de sécurité. Il y avait des taux élevés d'EI d'origine gastro-intestinale avec l'association, et l'interruption due aux EI survenait chez 24% des patients [142] . La combinaison peut ne pas convenir aux patients fragiles ou aux patients pour qui la tolérabilité peut être préoccupante[143].

2. Inhibiteurs de la voie mTOR

2.1 Temozolomide

Après le succès du sorafenib et du sunitinib, le temsirolimus, un inhibiteur de mTOR, a également été approuvé pour le CCRm en 2007. Dans un essai de phase III, 626 patients non traités précédemment ont été assignés au temsirolimus, temsirolimus plus l'interféron-alfa (IFNa) ou IFNa en monothérapie. La plupart des patients présentaient trois facteurs pronostiques défavorables sur six et seulement 80% des patients CCR, qui est une population de patients différente de la plupart des autres études. Le temsirolimus a significativement prolongé la survie globale médiane par rapport à l'IFNa en monothérapie (10,9 versus 7,3 mois, hazard ratio [HR] pour la mortalité 0,73, IC 95% 0,58-0,92). Il n'y avait aucun avantage supplémentaire à combiner le temsirolimus avec l'IFNa [146] .

L'essai BEST (E2804) de 361 patients n'ayant pas reçu auparavant de traitement ciblé dans lequel les patients étaient assignés au hasard au bevacizumab , bevacizumab plus temsirolimus, bevacizumab plus sorafénib, ou sorafénib plus temsirolimus, ne présentait aucun des schémas être mieux comparé à bevacizumab en monothérapie [147]. Au contraire, les deux associations associant le temsirolimus présentaient un indice thérapeutique plus mauvais que celui du bevacizumab en monothérapie . En tant qu'agent de deuxième ligne comme dans l'essai INTORSECT chez 512 patients ayant progressé sous sunitinib, le temsirolimus était moins actif que le sorafénib, la survie globale étant plus courte (médiane, 12,3 versus 16,6 mois, HR 1,31, IC 95% 1,05-1,63) [93,148]

2.2.Everolimus

L'évérolimus est un inhibiteur de mTOR administré par voie orale. Bien que l'évérolimus ait une activité chez les patients atteints d'un RCC avancé, les essais randomisés utilisant des comparateurs actifs plutôt que des comparateurs de placebo n'ont pas établi de rôle en tant que traitement initial ou traitement de deuxième intention. L'étude RECORD-3 qui a randomisé 471 patients non traités à l'everolimus ou au sunitinib a montré une SSP - le critère principal étant pire avec ever-limus (7,9 contre 10,7 mois, HR 1,4, IC à 95%

1,2-1,8). La survie globale sans progression après le passage au sunitinib après évérolimus était inférieure à celle du sunitinib suivie de l'évérolimus (21,1 versus 25,8 mois) [93,149].

D.Effet secondaire

1. ITk

1.1.sunitinib sorafenib

Les effets secondaires rencontrés avec ces deux molécules sont nombreux mais les effets secondaires graves représentent moins de 5 % de l'ensemble des effets secondaires rapportés.

En dehors de l'asthénie et de l'anorexie, globalement, les effets indésirables les plus fréquents sont d'ordre dermatologique (éruption/desquamation, syndrome main—pied), cardiovasculaire (hypertension) et gastro-intestinal. Ces différents effets secondaires sont classés selon la classification du National Cancer Institute — Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE) dont une traduction pour les principaux effets rapportés avec les thérapies ciblées du cancer du rein est proposée dans le Tableau 1[109].

Tableau 3 : Les différents effets secondaires des thérapies ciblées classés selon la classification du National Cancer Institute — Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE)[109].

Caractéristiques			
<i>Grades de sévérité de l'asthénie</i>			
Grade 1	Asthénie légère, peu importante		
Grade 2	Asthénie modérée ou rendant difficile la réalisation de certaines activités de la vie quotidienne		
Grade 3	Asthénie sévère affectant les activités de la vie quotidienne		
Grade 4	Asthénie invalidante		
<i>Grades de sévérité de l'anorexie</i>			
Grade 1	Perte d'appétit sans modification des habitudes alimentaires		Grade 2 Alimentation orale réduite sans perte de poids importante ni malnutrition
Grade 3	Associée à une importante perte de poids ou une malnutrition		
Grade 4	Conséquences mettant en jeu le pronostic vital		
<i>Grades de sévérité des lésions cutanées</i>			
Grade 1	Modifications cutanées minimales		
Grade 2	Modifications cutanées (exfoliation, vésicules, saignement, œdème) ou douleurs, n'affectant pas la fonction		
Grade 3	Dermatose ulcéreuse ou modifications cutanées douloureuses affectant la fonction		
<i>Grades de sévérité de l'hypertension artérielle</i>			
Grade 1	HTA légère : augmentation asymptomatique et transitoire (< 24h) de la tension artérielle de plus de 20 mm Hg (en diastole) ou supérieure à 150/100 si auparavant dans la plage normale		
Grade 2	HTA modérée : augmentation récurrente ou persistante (>24h) ou symptomatique de plus de 20 mm Hg (en diastole) ou supérieure à 150/100si auparavant dans la plage normale		
Grade 3	HTA sévère : nécessitant plus d'un médicament ou un traitement plus intensif que précédemment		
Grade 4	HTA très sévère : mettant en jeu le pronostic vital		
<i>Grades de sévérité des stomatites</i>			
Grade 1	Peu symptomatique Régime alimentaire normal		
Grade 2	Symptomatique Régime alimentaire modifié		
Grade 3	Symptomatique Impossibilité de s'alimenter et de s'hydrater oralement de manière adéquate		
Grade 4	Symptômes associés à des conséquences mettant en jeu le pronostic vital		
<i>Grades de sévérité des diarrhées</i>			
Grade 1	Augmentation du nombre de selles mais inférieure à 4 par jour		
Grade 2	Augmentation de 4 à 6 selles par jour		
Grade 3	Augmentation supérieure ou égale à 7 selles par jour		
Grade 4	Conséquences mettant en jeu le pronostic vital		
<i>Grades de sévérité des pneumonies non infectieuses</i>			
Grade 1	Asymptomatique, modifications radiologiques		
Grade 2	Symptômes mineurs sans répercussion sur la vie quotidienne		
Grade 3	Symptômes majeurs avec répercussion sur la vie quotidienne		
Grade 4	Aide par oxygène requise		
<i>Grades de sévérité des anomalies métaboliques</i>			
Grade 4	Pronostic vital engagé, assistance ventilatoire requise		
	Hperglycémie	Hypercholestérolémie	Hypertriglycémie
Gr a 1	> LSN (160 mg/dL)	> LSN (300 mg/dL)	> LSN — 2,5 × LSN
Gr a 2	> 160—250mg/dL	> 300—400mg/dL	> 2,5—5 × LSN
Gr a 3	> 250—500mg/dL	> 400—500mg/dL	> 5—10 × LSN
Gra 4	> 500 mg/dL	> 500 mg/dL	> 10 × LSN
LSN : limite supérieure de la normale. Gra : Grade			

L'asthénie est régulièrement rapportée par les patients. Son intensité est particulièrement importante lors de la quatrième semaine du cycle pour les patients traités par sunitinib, alors qu'elle est souvent modérée sous sorafénib. Cette asthénie est d'ailleurs à l'origine du rythme d'administration du sunitinib (pause thérapeutique de deux semaines) [150]. Celle-ci ne doit pas être négligée car elle peut avoir un retentissement sur le psychisme du patient et sur sa qualité de vie. Le patient doit essayer d'adapter ses activités en fonction de sa fatigue et du rythme d'administration du médicament. En cas d'asthénie de grade 3, le traitement doit être interrompu.

Une anorexie peut également s'installer, en particulier avec le sunitinib.

Il convient de s'assurer que les stomatites, les troubles gastrointestinaux et la perte de goût n'ont pas de répercussion sur les prises alimentaires.

Une consultation avec un diététicien pourra être proposée. Dans un contexte d'asthénie et/ou anorexie, il conviendra de s'assurer que ces troubles ne seront pas potentialisés par une anémie et/ou une hypothyroïdie, particulièrement fréquente avec le sunitinib.

Pour la toxicité cutanée, le syndrome main—pied ou érythrodysesthésie palmoplantaire est la toxicité la plus caractéristique des inhibiteurs des tyrosines kinases (Fig. 9)[109].



Figure 9. Syndromes main—pied.

Elle survient chez 30 à 60 % des patients sous sorafénib et 15 à 20 % des patients sous sunitinib [151] .

Elle peut apparaître dans les 2 à 4 premières semaines de traitement [151,152] , généralement un peu plus tardivement chez les patients sous sunitinib en raison du rythme d'administration de la molécule (effet dose-dépendant) [152]. Elle se caractérise par des lésions érythémateuses devenant hyperkératosiques et jaunâtres et par des œdèmes au niveau des zones de pression et de frottement palmaires et plantaires.

Dans la majorité des cas, les lésions sont symétriques, localisées, de grade 1 ou 2.

Aux grades 2 et 3, les lésions s'accompagnent de douleurs intenses, à type de paresthésies ou de dysesthésies et générant des difficultés à la marche au grade 3.

Plus rarement, ces lésions s'aggravent et entraînent un décollement bulleux, de grade

3. Bien que rarement grave et le plus souvent s'atténuant au cours du temps, le syndrome main—pied altère la qualité de vie des patients et nécessite parfois l'arrêt du traitement.

Sa prise en charge doit donc être la plus précoce possible, même si la régression des symptômes se fait parfois spontanément.

C'est pourquoi, il est remis au patient, à l'initiation du traitement, une ordonnance de prévention de la sécheresse cutanée et de traitement de l'hyperkératose. Les lésions modérées (grade 1 ou 2) sont traitées par l'application de topiques émoullissants (Dexery et/ou kéra-tolytiques et par des soins de pédicure.

Des chaussures confortables, voire des semelles orthopédiques, pourront être conseillées pour limiter les zones de frottement ainsi que d'autres mesures de prévention devront être expliquées au patient.

La diminution des posologies de moitié en présence de lésions de grade 2 ou 3, voire l'arrêt transitoire du traitement pendant 1 à 2 semaine(s) peut parfois s'avérer indispensable, de même que l'application de dermocorticoïdes en cas de lésions inflammatoires. D'autres effets secondaires cutanés comme la xérose, le rash ou les hémorragies sous unguéales en flammèches peuvent se manifester sous inhibiteurs des tyrosines kinases mais dans une moindre mesure [151,153].

Certains effets sont spécifiques à l'une des deux molécules. Pour les patients sous sunitinib, des modifications de la couleur de la peau (teint jaunâtre) peuvent être observées, en raison de la couleur jaune du composé, ainsi qu'une décoloration des cheveux et de la barbe. Cette dernière se traduit par des bandes

alternées, du fait du rythme d'administration de la molécule. Ces effets cutanés, bénins, sont réversibles à l'arrêt du traitement en 2 à 3 semaines et ne nécessitent pas d'adaptation posologique. Pour les patients sous sorafénib, une alopécie transitoire, rarement totale et réversible à l'arrêt, du traitement peut survenir. Elle peut être précédée d'une hypersensibilité du cuir chevelu due à la sécheresse de celui-ci et être suivie d'une modification de la texture des cheveux lors de la repousse.

La toxicité cardiovasculaire se manifeste essentiellement par une HTA mais également par l'apparition d'une insuffisance cardiaque notamment sous sunitinib ou encore, plus rarement, par des accidents thrombo-emboliques.

L'apparition ou l'aggravation d'une HTA préexistante (HTA > 140/90 mmHg) peut se produire aussi bien chez les patients sous sorafénib que sous sunitinib (environ 15 % des patients) [154].

Elle survient au cours des premières semaines de traitement et est le plus souvent d'intensité légère à modérée. Cette HTA est attribuée au mécanisme d'action des antiangiogéniques : raréfaction vasculaire et inhibition de la production du monoxyde d'azote (NO), le plus puissant vasodilatateur de l'organisme.

Sa prise en charge dépend de son grade. Dès le grade 2, elle requiert l'utilisation d'un traitement antihypertenseur ou une augmentation des posologies en cas de traitement préexistant. Il n'existe pas de recommandations clairement établies concernant le choix de l'antihypertenseur. Cependant, le traitement préféré sera le plus souvent un inhibiteur de l'enzyme de conversion ou un antagoniste des récepteurs à l'angiotensine [155].

En cas d'HTA persistante malgré l'utilisation d'antihypertenseurs, l'arrêt temporaire de l'anti-VEGFR doit être envisagé. La reprise du traitement ne sera alors possible qu'une fois le contrôle de la tension obtenu, d'abord à demi-dose, puis à pleine dose en l'absence d'HTA.

Dans le cas du sunitinib dont l'administration est discontinuée, le traitement antihypertenseur peut être diminué lors des semaines de pause thérapeutique [154].

Un contrôle de la pression artérielle doit être effectué avant l'instauration d'un traitement antiangiogénique. En cas de chiffres tensionnels $\geq 140/90$ mmHg, un traitement sera mis en place. Au cours du traitement, le suivi tensionnel se fait au minimum une fois par semaine pendant le premier mois de traitement, puis de façon mensuelle pour le sorafénib et au cours de la première et de la quatrième semaine du cycle pour le sunitinib [156]. Il est conseillé aux patients de s'équiper d'un appareil d'auto-mesure tensionnelle.

Une toxicité cardiaque est possible, plus particulièrement chez les patients sous sunitinib. Elle est souvent asymptomatique, mal connue et peut se manifester de plusieurs façons : insuffisance cardiaque, diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) chez 10 à 15 % des patients sous sunitinib [155,156] et allongement de l'espace QT notamment. Lorsque la diminution de la FEVG est supérieure à 50 %, une interruption du traitement est nécessaire. Il conviendra donc de vérifier la FEVG des patients par échographie cardiaque avant l'instauration de ce traitement.

En pratique, les patients devront avoir une évaluation auprès d'un cardiologue avant le début du traitement et régulièrement ensuite.

Quelques événements thromboemboliques ont également été rapportés.

L'évaluation du risque thromboembolique avant instauration du traitement est nécessaire. Un antécédent d'évènement thromboembolique inférieur à 6 mois est une contre-indication à l'utilisation de cette classe thérapeutique.

Les troubles gastro-intestinaux (diarrhées, nausées, vomissements) sont fréquents avec les inhibiteurs des tyrosines kinases. La diarrhée est l'effet secondaire le plus courant de cette classe. Elle a été rapportée chez 43 % des patients sous sorafénib et 58 % des patients sous sunitinib [154]. Sa prise en charge repose

essentiellement sur des mesures hygiéno-diététiques : consommer des aliments pauvres en fibres (féculents, carottes cuites, bananes), éviter ceux qui sont riches en fibres (fruits et légumes crus), boire suffisamment au cours de la journée pour éviter le risque de déshydratation. L'utilisation d'un antidiarrhéique type loperamide peut compléter les règles hygiéno-diététiques.

En cas de diarrhée de grade 3, une interruption temporairement du traitement doit être faite. Dans ce cas-là, la reprise du traitement se fera d'abord à demi-dose.

Des nausées et vomissements sont également possibles (respectivement 44 % et 24 % chez les patients sous sunitinib [128] et 23 % et 16 % chez les patients sous sorafénib [150]). Leur prise en charge repose sur certaines mesures hygiéno-diététiques (fragmenter les repas, privilégier les aliments froids) et sur l'utilisation de médicaments antiémétiques (par exemple, la métopimazine pour prévenir les vomissements aigus).

D'autres troubles digestifs peuvent se manifester (ballonnements, crampes abdominales, constipation, reflux gastro-œsophagien [RGO]) et seront pris en charge par des traitements symptomatiques adaptés. Il est important de rappeler aux patients que la prise de pansements gastriques (par exemple, l'association alginate de sodium/ bicarbonate de sodium ou d'inhibiteurs de la pompe à proton (IPP) visant à soulager les brûlures gastriques ou le RGO doit se faire à distance de la prise de l'antiangiogénique (à 2 heures d'intervalle minimum) afin de ne pas interagir avec celui-ci.

Des mucites sont fréquentes sous inhibiteurs des tyrosines kinases, principalement sous sunitinib (25 % des patients) [154] .

Elles sont le plus souvent retrouvées au niveau de la muqueuse buccale (stomatite) mais peuvent également être localisées au niveau de la muqueuse gastrique, nasale ou génitale. Le traitement symptomatique des stomatites, parfois très invalidantes pour les patients, repose sur l'utilisation de bains de bouche au bicarbonate de sodium à 1,4 %, plusieurs fois par jour. En cas de douleurs, des topiques anesthésiants peuvent être prescrits en complément [109].

1.2.bévacizumab

Les effets indésirables le plus fréquemment observés chez les patients recevant Avastin[®] étaient : hypertension artérielle, fatigue ou asthénie, diarrhée, et douleur abdominale. La survenue d'une hypertension artérielle paraît être dose-dépendante.

Les effets indésirables rapportés les plus graves étaient :

- des perforations gastro-intestinales.
- Selon les études, la fréquence de cet effet secondaire a été comprise entre 0,5 et 2 %. Dans environ un tiers des cas de perforations gastro-intestinales graves, l'évolution a été fatale, ce qui représente entre 0,2 et 1 % de l'ensemble des patients traités par Avastin[®] .

Le tableau clinique de ces effets variait en nature et en sévérité, allant de la présence d'air libre observée à la radiographie abdominale sans préparation (ASP), avec résolution spontanée sans traitement, à la perforation intestinale avec abcès abdominal et décès ;

- des hémorragies. Les effets hémorragiques observés au

cours des essais cliniques étaient essentiellement des hémorragies associées à la tumeur, parfois graves (tumeur primitive et métastases) et des saignements cutanéomuqueux mineurs. Dans tous les essais cliniques, une hémorragie cutanéomuqueuse a été observée chez plus de 50 % des patients traités par Avastin[®]. Il s'agissait la plupart du temps d'épistaxis de grade 1 selon les critères du NCI-CTCAE d'une durée de moins de 5 minutes, disparaissant sans traitement et qui ne justifiaient pas de modifications du traitement par Avastin[®].

Les données cliniques de pharmacovigilance suggèrent que l'incidence des hémorragies cutanéomuqueuses (ex. : épistaxis) serait dose-dépendante. Des effets moins fréquents à type de saignements mineurs cutanéomuqueux ont également été rapportés dans d'autres localisations telles que des saignements gingivaux ou vaginaux ;

- des thrombo-embolies artérielles.
- Une augmentation de l'incidence des effets thromboemboliques artériels a été observée chez les patients traités par Avastin[®], toutes indications confondues, incluant les accidents vasculaires cérébraux, les infarctus du myocarde, les accidents ischémiques transitoires et les autres effets thromboemboliques artériels[109].

1.3.lenvatinib-everolimus

Les EI de grade 3-4 les plus fréquents (toutes causes confondues) sont la constipation (37% pour l'association contre 0% pour l'everolimus en monothérapie contre 0% Pour le lenvatinib en monothérapie), la diarrhée (20% vs 2% contre 12%), fatigue ou asthénie (14% vs 2% vs 8%), hypertension (14% vs 2% vs 17%) et hypertriglycéridémie (8% vs 8% contre 4%) [89] . Le taux de

réduction de la dose était de 71%, 26% et 62%, respectivement, et le taux d'abandon dû aux EI était de 24%, 12% et 25%. Il y a eu un décès lié au traitement avec la combinaison et un avec le lenvatinib en monothérapie [143].

2 .Les effets secondaires des inhibiteurs de mTOR

Les stomatites qui surviennent chez environ 40 à 50 % des patients sous évérolimus et temsirolimus [157,158] , sont le principal effet indésirable des inhibiteurs de mTOR. Elles apparaissent le plus souvent sous forme d'ulcérations douloureuses de type aphtoïdes.

Contrairement aux mucites provoquées par les chimiothérapies conventionnelles, les lésions sont discrètes, ovoïdes, bien délimitées avec une zone centrale blanche et une marge rouge inflammatoire [158,159].

Cet effet indésirable, dose-dépendant, apparaît généralement au cours des deux premiers mois de traitement [160] avec un pic de sévérité dans les cinq premiers jours [161] . Il est rarement grave (3 % de grade 3 dans l'étude RECORD-1) mais altère la qualité de vie des patients et peut entraîner une mauvaise observance.

La prise en charge dépend du grade de la stomatite [161] .

Au grade 1, peu symptomatique, la prise en charge repose sur l'utilisation de bains de bouche antiseptiques plusieurs fois par jour, sans alcool ni eau oxygénée, pour ne pas exacerber l'inflammation. Il n'y a pas de nécessité de modifier la dose de l'évérolimus.

À partir du grade 2, l'ajout d'un antalgique, d'un dermocorticoïde voire d'un antifongique ou un antiviral selon les cas, est indispensable.

La posologie de l'évérolimus sera diminuée si les symptômes sont trop gênants, jusqu'au retour à un grade 1.

Au grade 3, la diminution de la dose est systématique et définitive. Au grade 4, le traitement doit être interrompu. Malgré ces recommandations, il semblerait que les bains de bouche au bicarbonate de sodium et le fluconazole par voie orale soient inefficaces tant en traitement curatif que préventif. Les topiques anti-inflammatoires apporteraient quant à eux un bénéfice, même si leur usage dans le traitement des stomatites n'est pas encore validé [159].

Néanmoins, les bains de bouche restent largement utilisés, notamment pour diminuer l'acidité, humidifier la cavité buccale et donc limiter les processus douloureux. Avant l'instauration d'un traitement par inhibiteur de mTOR, une consultation chez le dentiste doit être conseillée aux patients. En cas d'infection préexistante, celle-ci devra être prise en charge avant le début du traitement.

Une pneumopathie non infectieuse de grade 1 à 4 peut survenir dans les six premiers mois de traitement chez les patients sous inhibiteurs de mTOR. Il semblerait que cette incidence soit plus importante en pratique courante (30 % des patients traités par temsirolimus ou évérolimus) que dans les essais cliniques (14 % des patients sous évérolimus dans l'étude RECORD-1, < 5 % des patients sous temsirolimus selon plusieurs études de phase II [157,162,163]). Les manifestations cliniques sont peu spécifiques (toux, dyspnée, hypoxie, fièvre), voire asymptomatiques.

Plus rarement, elles s'accompagnent d'un épanchement pleural. La radiographie montre une opacité en verre dépoli et parfois une opacité réticulaire, ou une zone de consolidation focale du parenchyme pulmonaire. Cette opacité bilatérale est principalement présente dans les lobes inférieurs. Différentes hypothèses ont été proposées pour expliquer la survenue de cet effet indésirable, mais le mécanisme impliqué n'est pas entièrement compris. Celui-ci pourrait être lié à une toxicité directe des inhibiteurs de mTOR sur les pneumocytes, à une réaction auto-immune ou à un phénomène d'hypersensibilité retardée [162].

La prise en charge varie suivant le grade de la pneumonie [160]. Les patients asymptomatiques présentant seulement des modifications radiographiques et les patients ayant des symptômes mineurs (grade 1) ne nécessitent pas de prise en charge particulière ni de diminution de dose.

En cas de signes cliniques et de difficultés respiratoires (grades 2 à 3), une diminution de la dose, voire un arrêt temporaire du traitement jusqu'à l'amélioration des symptômes peut être nécessaire. Une corticothérapie pourra également être instaurée. Les patients doivent être orientés vers un pneumologue afin d'exclure toute cause infectieuse.

En cas d'interruption du traitement, sa reprise se fera à demi-dose. Enfin, un arrêt définitif du traitement est recommandé pour les pneumonies de grade 4.

Des anomalies métaboliques peuvent se voir sous inhibiteur de mTOR.

Les plus fréquentes sont les hyperglycémies et les dyslipidémies (hypercholestérolémie et hypertriglycémie).

Il existait 76 % d'hypercholestérolémie, 71 % d'hypertriglycémie et 50 % d'hyperglycémie dans l'étude RECORD-1 avec l'évérolimus ; Pour l'étude d'enregistrement du temsirolimus, 27 % d'hyperlipidémie, 24 % d'hypercholestérolémie et 26 % d'hyperglycémie ont été rapportées [146].

Ces effets indésirables peuvent s'expliquer par le rôle de la protéine mTOR dans le métabolisme cellulaire. Leur prise en charge dépend du grade de l'anomalie, c'est-à-dire du taux de cholestérol, triglycérides ou glucose dans le sang [160] .

Les anomalies de grade 1 peuvent être gérées sans traitement en respectant certaines règles hygiéno diététiques.

À partir du grade 2, un traitement doit être associé aux règles hygiéno-diététiques.

Une diminution de la posologie de l'inhibiteur de mTOR peut parfois s'avérer nécessaire jusqu'à normalisation des valeurs glycémiques et lipidiques. Dans de rares cas seulement, le traitement doit être interrompu. Ces effets indésirables qui dépassent rarement le grade 2, concernent surtout les patients présentant déjà des anomalies du métabolisme lipidique et glucidique avant traitement par inhibiteur de mTOR.

Les inhibiteurs de mTOR ont des propriétés immuno-suppressives, ce qui rend les patients plus sensibles aux infections bactériennes, fongiques, virales et parasitaires. Des cas de réactivation d'infections ont été décrits, notamment d'hépatites B mortelles. Les patients doivent être informés du risque accru d'infections sous inhibiteurs de mTOR.

Comme avec la plupart des thérapies ciblées, une toxicité cutanée peut se manifester sous inhibiteurs de mTOR.

Celle-ci peut se présenter sous différentes formes : xérose, eczéma, éruption acnéique ou maculo-papuleuse. Même si sa régression est parfois spontanée, sa prise en charge est importante car elle peut être responsable d'une interruption de traitement. La gestion de cette toxicité cutanée repose sur l'utilisation d'un pain surgras sans savon pour la toilette, d'une crème émolliente en cas de xérose et parfois de dermocorticoïdes en cas d'eczéma avec lésions suintantes. D'autres toxicités communes à tous les traitements anti-cancéreux peuvent également se manifester sous inhibiteurs de mTOR :

- toxicité hématologique (neutropénie, thrombopénie, anémie) ;
- toxicité générale (fatigue, asthénie, anorexie) ;
- toxicité gastro-intestinale (nausées, vomissements, diarrhée)[109,164].

Tableau 4 : Comparaison des effets indésirables en fonction des molécules.[109]

Effet indésirable	Sunit inib	Soraf énib	Bévacizumab +	Temsiro li	événé t rolim
Asthénie	+++	++	++	+++	
Nausées	++	+	—	++	
Diarrhées	+++	++	++	++	
Hypertension	+	+	+	—	
Troubles dermatologiques	+	++	—	+	
Hémorragies	+	+	++	—	
Dyspnée et	—	+	+	++	
Thrombopénie	+++	—	+	+	

E.Évaluation de la réponse thérapeutique en imagerie fonctionnelle

Les thérapies ciblées en cancérologie détruisent la néo-vascularisation, entraînant la nécrose des lésions, souvent sans modification du volume tumoral. Les critères d'évaluation classiques OMS et RECIST qui mesurent respectivement la variation de surface et de taille des lésions ne sont donc pas adaptées. Le but de l'imagerie fonctionnelle est d'évaluer la réponse aux nouvelles molécules, aussi bien en clinique qu'en recherche pré-clinique, selon des critères liés à leur activité angiogénique [165].

L'imagerie fonctionnelle permet la quantification de plusieurs paramètres dont la corrélation avec la réponse thérapeutique est en cours d'évaluation. Les principaux paramètres d'intérêt sont : le flux sanguin tissulaire, le volume sanguin tissulaire, le temps de transit de l'agent de contraste, la perméabilité capillaire et le temps de transit interstitiel. L'acquisition se fait par échographie de contraste, TDM ou IRM de manière dynamique lors de l'injection d'un bolus de produit de contraste [166] (Fig. 10). La technique doit être standardisée et répétée pour un même patient avec l'étude d'une ou deux cibles, dont le choix répond à des critères strictes : taille supérieure à 15 mm, lésion peu ou pas nécrosée, peu ou pas mobile. Il n'y a pas encore de consensus sur le choix des paramètres et l'interprétation des données nécessite au minimum une stabilité volumétrique des lésions.

L'imagerie fonctionnelle offre un outil de choix pour l'adaptation du traitement en fonction de la réponse, et permet d'obtenir une évaluation précoce de l'efficacité des thérapies ciblées dès son initiation. Toutefois, les modalités d'adaptation des schémas thérapeutiques restent à définir (augmentation des

doses, changement de molécules). La validation de ces techniques est en cours avec les études STIC multicentriques qui ont pour objectifs de déterminer le meilleur paramètre et le meilleur délai pour affirmer ou infirmer l'efficacité des thérapies ciblées [1].

Modalités	Agent de contraste	Sensibilité	Avantages	Inconvénients
IRM	Chélates de gadolinium	+++	Etude de perméabilité Pas de radiation	Non linéaire Variation instrument
TDM	Produit iodé	++	Etude perméabilité	Radiations ionisantes Peu sensible
SPECT	Émetteur mono-photonique	++++	Corps entier	Durée de vie courte Peu disponible
PET	Emetteur β^+	++++	Corps entier	Durée de vie courte peu disponible
Echographie	microbulles	++++	Très sensible Peu coûteux	Pas de calcul de la perméabilité vasculaire Opérateur-dépendant

Figure 10. Les différentes techniques d'imagerie fonctionnelle [166]

F.Place Des Antiangiogéniques En Traitement Adjuvant

Si les antiangiogéniques ont permis des progrès indéniables dans la prise en charge du cancer du rein métastatique, le traitement n'est pas curatif et le taux de survie à cinq ans reste faible (10 à 20 %) [167]. Or 35 à 45 % des cancers du rein sont ou deviendront métastatiques. Prévenir ou retarder l'apparition de métastases est donc un enjeu majeur. Dans plus de 95 % des cas, la chirurgie reste le traitement de première intention. La classification anatomo-pathologique, associée à différents critères cliniques, permet de définir des facteurs pronostiques de récurrence postopératoire [1].

Il existe plusieurs outils de prédiction reposant sur les symptômes, la taille de la tumeur, l'histologie, le stade pTNM, le grade de Furhman ou la présence de nécrose [168,169]. Un seul nomogramme préopératoire, non validé, a estimé le risque de récurrence à 12 ans (MSKCC) [7](Fig. 11). D'autres facteurs moléculaires auraient également un rôle prédictif : CAIX, p53, vimentine [170] . Les patients susceptibles de récidiver sont donc théoriquement candidats à un traitement adjuvant, à condition que celui-ci soit efficace, bien toléré, facile d'utilisation et peu coûteux [1].

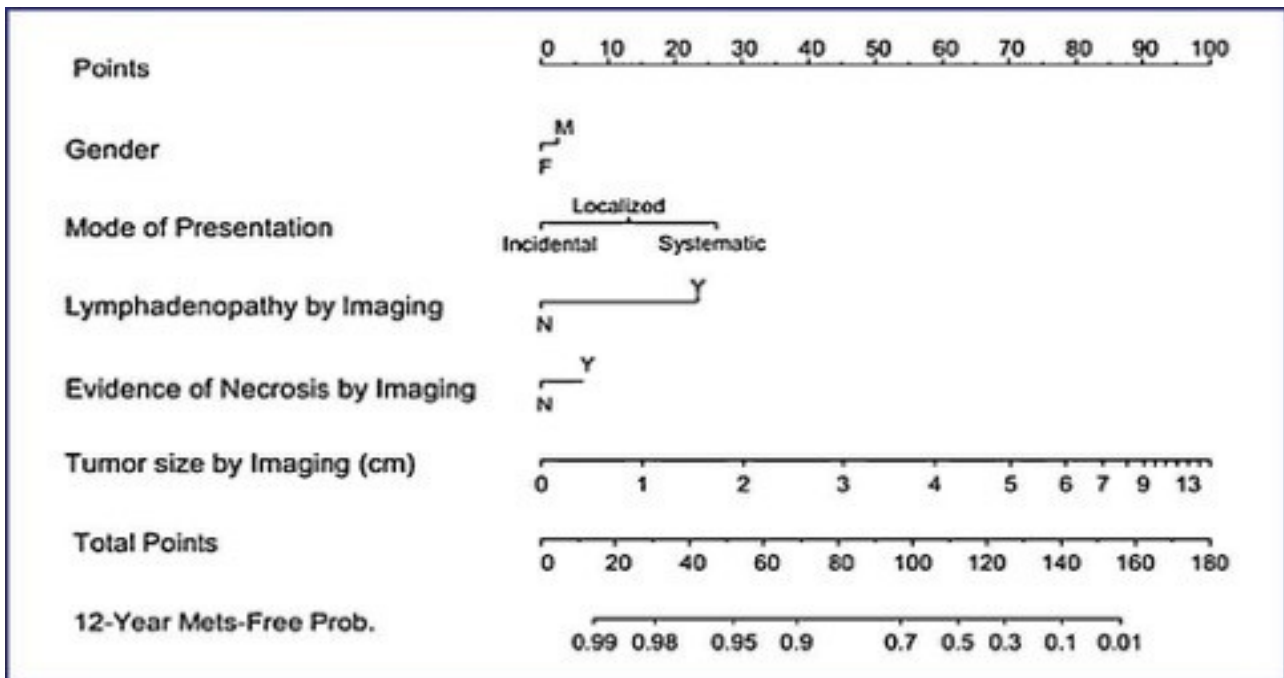


Figure 11. Nomogramme préopératoire prédictif de la survie sans récurrence à 12 ans [1]

G. Thérapies ciblées néo-adjuvantes dans le cancer du rein

1. Traitements néo-adjuvants

Les études prospectives ayant étudié l'utilisation néo-adjuvante des thérapies ciblées sont peu nombreuses et ont inclus un faible effectif de patients. Leur méthodologie était variable avec l'inclusion fréquente de patients métastatiques. Certaines ont proposé l'inclusion de patients non opérables en raison de l'importance de la masse tumorale et avaient pour objectif de rendre possible la résection chirurgicale. La durée du traitement avant néphrectomie n'était alors pas fixée [171,172]. D'autres études ont proposé un nombre limité de cycles avant néphrectomie (2 à 3) avec pour objectif de réduire la taille tumorale et de faciliter la chirurgie [173,174].

La réduction observée de la tumeur primitive a été variable en fonction des traitements et de la méthodologie. En moyenne, la réduction sur le plus grand diamètre de la tumeur variait de 9,6 à 28% [171,174].

Ces valeurs étaient supérieures à celles reportées dans la série rétrospective la plus importante ayant étudiée l'effet des thérapies ciblées sur la tumeur primitive de patients métastatiques non opérés. Cette étude avait inclus 168 patients traités par différents AAG. Elle a reporté une diminution moyenne du plus grand diamètre de la tumeur de 7,1 %. La réduction tumorale était supérieure pour les inhibiteurs de tyrosine kinase avec respectivement une réduction après 60 jours de traitement de 11 %, 10,2 % et 10,1 % sous pazopanib, sunitinib et sorafénib. La réduction tumorale n'était que de 4 % sous temsirolimus [175].

Dans les études prospectives, la réduction de la taille tumorale était associée à l'obtention d'une réponse partielle (caractérisée par une diminution de plus de 30 % du volume tumoral) chez 5 à 45 % des patients. Dans l'étude de Thomas et al., le traitement néo-adjuvant par sunitinib avait permis de réaliser une néphrectomie de cytoréduction chez 4 (21 %) des 19 patients initialement considérés inopérables à l'inclusion [172]. Dans l'étude de Rini et al., et pour la même indication, 13 (45 %) patients sur les 30 inclus ont pu être opérés après un traitement néo-adjuvant par sunitinib [171]. En cas de néphrectomie programmée à l'inclusion, aucune des interventions n'a été impossible ou retardée après traitement néo-adjuvant. L'arrêt du traitement avant la chirurgie était variable allant de 1 semaine à la veille du traitement. Les meilleurs résultats ont été rapportés par Karam et al. qui décrivaient une réduction moyenne du plus grand diamètre de la tumeur de 28,3 % après 12 semaines de traitement néo-adjuvant par axitinib [176]. Plus récemment, Lane et al. ont rapporté rétrospectivement les résultats de 72 patients traités par

sunitinib avant néphrectomie partielle. Ce traitement a permis une diminution du volume tumoral moyen de 32 % et une réponse partielle chez 15 (20,8 %) patients. Cela a permis une réduction du score de complexité tumoral dans 59 % des cas [177].

La stratégie thérapeutique a été cependant peu modifiée par les traitements néo- adjuvants [173,174]. Dans le contexte des patients métastatiques, il existait un risque de progression métastatique pendant la période péri-opératoire. Dans l'étude Powels et al., l'arrêt temporaire du traitement par sunitinib était ainsi associé à une progression des métastases chez 25 % des patients [178]. Par ailleurs, cette situation spécifique soulève également la question de l'intérêt de la néphrectomie de cytoréduction [179].

Enfin, aucune des études prospectives ne répond à la question de l'intérêt des traitements AAG néo-adjuvants pour diminuer le risque de récurrence après néphrectomie dans le cadre de la prise en charge des cancers du rein localisés ou localement avancés. Actuellement aucune étude de ce type n'est en cours [179].

Dans les cas spécifiques des tumeurs avec thrombus cave, les premiers cas cliniques qui ont reporté l'efficacité des thérapies ciblées étaient très encourageants avec des réponses spectaculaires qui permettaient de simplifier l'exérèse chirurgicale [180,181]. Ces premiers résultats ont été modérés par l'étude rétrospective de Cost et al. qui a rapporté une diminution de la taille du thrombus chez 44 % des patients et une diminution de son niveau chez 12 % des patients ce qui ne permettait finalement une modification de l'approche chirurgicale que chez 4 % des patients [182]. Des résultats similaires ont été rapportés dans l'étude rétrospective du CCAFU qui décrivait une modification du niveau du thrombus tumoral après thérapie AAG chez un seul (7%) des 14 patients inclus [179,183].

Tableau 5 : Méthodologie et résultats des principales études prospectives ayant étudié l'utilisation néo- adjuvante des thérapies ciblées.

Auteurs	Nombre de patients	Traitement	Nombre de patients métastatiques	Posologie (mg)	Réponse partielle sur tumeur	Diminution moyenne du
van der et al.	17	Sunitinib	17	50 mg	4 (23 %)	12 %
Thomas et al.	19	Sunitinib	15	50 mg	3 (15 %)	12 %
Jonash et al.	50	Bévacizumab et erlotinib	50	10 mg/kg/2 et 150 mg/j	6 (12 %)	NA
Cowey et al.	30	Sorafénib	13	400 mg × 2/jour	2 (6 %)	9,6 %
Silberstein et al.	12	Sunitinib	4	50 mg	4 (33 %)	21,1 %
Hellenhtal et al.	20	Sunitinib	5	37,5 mg	1 (5 %)	11,8 %
Powels et al.	52	Sunitinib	52	50 mg	3 (6 %)	12 %
Rini et al.	30	Sunitinib	19	50 mg	13 (45 %)	22 %
Karam et al.	24	Axitinib	0	5 mg	11 (45 %)	28,3 %

2. Effets secondaires et complications liées à l'utilisation des thérapies ciblées avant chirurgie

L'utilisation des thérapies ciblées est associée à la survenue de nombreux effets secondaires (digestifs, hématologiques, cutanés, muqueux, cardiovasculaires) dont la nature et l'incidence est variable en fonction des molécules. Par exemple, dans l'étude COMPARZ respectivement 63 % et 55 % des patients présentaient une asthénie sous sunitinib et sous pazopanib [133]. Ces effets secondaires ont également été rapportés dans les études prospectives ayant étudié l'intérêt des thérapies ciblées en situation néo-adjuvante. Ils ont été responsables d'effets secondaires de grade > 3 chez 30 à 40 % des patients et ont nécessité un arrêt prématuré des traitements dans 4 à 41 % des cas [176,184,185].

L'utilisation des thérapies ciblées en situation néo-adjuvante est également associée à un retard de cicatrisation et à la majoration du risque de complications infectieuses. Dans une étude rétrospective, Chabin et al. ont comparé la survenue de complications post-opératoires immédiates chez 70 patients ayant eu une néphrectomie après traitement AAG adjuvant à 103 patients traités par néphrectomie immédiate. Ils ont reporté 24,3 % de défaut de cicatrisation pariétale dans le groupe traité par thérapie néo-adjuvante. L'incidence de cette complication était significativement supérieure à celle des patients traités par néphrectomie immédiate ($p = 0,013$) [186]. Cette morbidité pariétale spécifique pourrait être expliquée par l'antagonisme qu'il existe entre l'inhibition de l'angiogenèse et les processus de cicatrisation.

En effet, l'angiogenèse est impliquée précocement dans la cicatrisation et est indispensable à la formation de nouveaux vaisseaux sanguins qui apportent l'oxygène et les nutriments permettant de soutenir le métabolisme cellulaire pour former le tissu de granulation. Cette morbidité pariétale spécifique a également été rapportée dans les études prospectives qui ont étudié l'intérêt de l'utilisation néo- adjuvante des thérapies ciblées. Dans l'étude de Jonash et al., 9 (20 %) patients ont présenté des difficultés de cicatrisation et un patient a présenté une éventration qui a nécessité une reprise chirurgicale [187]. Dans l'étude de Powles et al., 5 (13 %) patients ont présenté des difficultés de cicatrisation post-opératoire [178] . Dans l'étude de Silbertsein et al., trois patients (25%) ont présenté une fistule urinaire [174]. Il ne semblait pas exister de lien entre le délai d'arrêt du traitement et la survenue d'une morbidité pariétale spécifique. La durée de la fenêtre thérapeutique variait entre les études de 1 semaine à 4 semaines. Il est cependant important de noter que la demi-vie plasmatique est de 17 à 60 heures pour les inhibiteurs de tyrosine kinase et les inhibiteurs de mtor, et est de 20 jours pour le bévacizumab [179].

3.Données issues de l'analyse de tumeurs après traitements

L'étude des tumeurs après thérapie ciblée permet de mieux comprendre le mécanisme d'action de ces traitements et pourrait aider à mieux sélectionner leurs indications. La plupart des études prospectives comportaient également une partie de recherche translationnelle dont les résultats étaient reportés en même temps que les études cliniques ou dans le cadre d'articles spécifiques. Kats-Ugurlu et al. ont ainsi étudié la présence de cellules tumorales circulantes dans la veine rénale après néphrectomie dans un groupe de patients traités par

sorafénib avant néphrectomie. L'étude du liquide de perfusion dans la veine rénale a identifié des cellules tumorales circulantes dans 6 des 8 tumeurs laissant supposer que le traitement néo-adjuvant ne réduisait pas le risque de dissémination par voie hématogène [188]. De façon intéressante deux des dix tumeurs étudiées n'étaient pas des cancers du rein à cellules claires (CRCC). Dans ces tumeurs non à cellules claires (un carcinome chromophile et un carcinome papillaire), l'effet sur la morphologie tumorale du traitement néo-adjuvant semblait minime. En revanche, dans les huit CRCC, le traitement néo-adjuvant par sorafénib avait provoqué de larges plages de nécrose, une inflammation intra-tumorale et une altération de l'endothélium des vaisseaux tumoraux. En revanche, il existait toujours du tissu tumoral floride en quantité importante. Powles et al. ont constaté une nécrose tumorale après sunitinib supérieure à 50 % chez 49 % des patients. Rini et al. retrouvaient également cette nécrose intra-tumorale avec une différence nette entre la réduction tumorale des CRCC et celle des autres types histologiques (28 vs 1,4 %). Desar et al. ont constaté un effet du traitement néo-adjuvant sur l'immunité tumorale avec une diminution de l'infiltration de la tumeur par les lymphocytes T régulateurs dans les tumeurs exposées à un traitement néo-adjuvant par sorafénib [189]. L'étude des tumeurs traitées avant chirurgie par sunitinib a également permis de définir 4 sous-types moléculaires différents prédictifs de la réponse au traitement et qui pourraient être utilisés comme marqueurs pronostiques avant instauration de ces thérapies [190,191].

VI. RECOMMANDATION

A .Traitement du cancer du rein localisé

1. En cas de petite tumeur du rein (< 4 cm)

1.1.Place de la NP

Synthèse du niveau de preuve	Grade
La néphrectomie partielle assure une survie similaire à la néphrectomie totale pour les tumeurs T1a \leq 4 cm	2a
La néphrectomie partielle peut être réalisée par voie ouverte, laparoscopique, ou avec assistance robotique selon l'expertise du chirurgien et le plateau technique disponible	2b
La voie mini-invasive est moins morbide que la voie ouverte	2b

Recommandations	Grade
La néphrectomie partielle est le traitement de première intention des tumeurs T1a lorsqu'elle est techniquement faisable avec une morbidité acceptable	B
Elle peut être faite par voie ouverte, laparoscopique, ou par assistance robotique	B

1.2.Place de la NT

La NT n'est pas recommandée en première intention en cas de petite tumeur du rein.

1.3.Place des traitements ablatifs

Synthèse du niveau de preuve	Grade
Des études de faible niveau de preuve suggèrent que le taux de récurrence est plus élevé pour les thermo-ablations que pour la néphrectomie partielle	3
Selon ces mêmes études, il semblerait que les thermo-ablations soient moins morbides que la néphrectomie partielle	3

Recommandations	Grade
Les thérapies ablatives (radiofréquence et cryothérapie) peuvent être proposées pour traiter des petites tumeurs rénales chez les patients âgés avec des comorbidités qui ne sont pas de bons candidats à la chirurgie	C
Le niveau de preuve est insuffisant pour privilégier une technique, ou une voie d'abord par rapport à une autre	C

1.4.Place de la surveillance

Recommandation	Grade
La surveillance active d'une petite tumeur du rein peut être proposée comme une option aux patients âgés qui ont des comorbidités importantes	C

2. Tumeurs localisées de plus de 4 cm (T1b et T2)

Recommandations pour la néphrectomie totale chez les patients T1-T2 N0M0	Grade
Si elle est possible, la néphrectomie partielle est recommandée pour les tumeurs T1b	B
La néphrectomie totale est recommandée pour les tumeurs localisées du rein (stades T1- T2 N0M0) pour lesquelles une chirurgie partielle n'est pas réalisable	C
La laparoscopie est la voie d'abord de choix pour la réalisation d'une néphrectomie totale pour les cancers limités au rein (stades T1-T2 N0M0) quand une chirurgie partielle n'est pas réalisable	C
L'ablation de la surrénale n'est pas recommandée s'il n'y a pas d'envahissement constaté en peropératoire ou sur l'imagerie préopératoire	B
Le curage ganglionnaire n'est pas recommandé chez les patients N0	A

B. Traitement d'un cancer du rein localement avancé

Recommandations	Grade
En cas de tumeur localement avancée, une exérèse chirurgicale avec des marges négatives est recommandée	A
En cas de tumeur localement avancée, la valeur thérapeutique du curage est incertaine Il peut être recommandé en cas de ganglions pathologiques identifiés sur l'imagerie préopératoire	C
En cas de tumeur avec thrombus cave, une néphrectomie associée à une thrombectomie chirurgicale est recommandée	A
Aucun traitement néoadjuvant ne doit être proposé en dehors d'essais cliniques	A
Aucun traitement adjuvant après néphrectomie ne doit être proposé en dehors d'essais cliniques	A

C.Traitement du CR Métastatique

1.Place de la néphrectomie cyto-réductrice

Chez les patients dont les métastases ne sont pas extirpables, la néphrectomie de cytoréduction (NCR) est palliative et ne s'envisage que dans le cadre d'un traitement systémique. Deux études prospectives randomisées (EORTC et SWOG) ont montré une amélioration significative de la survie après NCR avant traitement par INF-alpha chez les patients en bon état général atteints d'un CRM .

Depuis l'utilisation des thérapies ciblées, aucune étude de haut niveau de preuve n'a évalué la place de la chirurgie dans le CRM. Cependant, dans le modèle de l'IMDC, la NCR semble être un facteur de survie prolongée chez les patients de pronostic bon et intermédiaire. En effet, seuls les patients atteints d'un CRM qui avaient plus de 12 mois de survie et ayant moins de 4 points selon le score de l'IMDC semblaient bénéficier de la NCR .

L'essai CARMENA (NCT00930033), essai randomisé de phase III, évalue l'utilité de la NCR chez les patients atteints de CRM et traités par un anti-angiogénique. L'essai SURTIME est un essai de phase III qui évalue le début de la thérapie ciblée par rapport à la NCR.

En dehors d'un essai clinique, il est recommandé de faire une NCR chez les patients en bon état général, et avec une masse tumorale rénale représentant plus de 80 % de la masse tumorale globale. À l'inverse, il est recommandé de ne pas faire de néphrectomie d'emblée chez les patients en mauvais état général.

Synthèse du niveau de preuve	
La néphrectomie de cytoréduction améliore la survie avant le traitement par INF-alpha chez les patients qui ont un bon état général	1a
La néphrectomie de cytoréduction améliore la survie avant le traitement par anti-angiogénique chez les patients qui ont un bon état général	3
Recommandations	
Une néphrectomie est recommandée chez les patients en bon état général avant un traitement par interféron	A
Chez les patients de pronostic intermédiaire, on peut proposer une néphrectomie cyto- réductrice avant un traitement anti- angiogénique mais l'inclusion dans le protocole CARMENA doit être discutée	C
Chez les patients de mauvais pronostic, la néphrectomie avant traitement antiangiogénique n'est pas recommandée	C
Chez les patients de pronostic intermédiaire avec une maladie oligo-métastatique, le traitement local des métastases doit être proposé s'il permet d'obtenir une réponse complète	C

2. Chirurgie des métastases

Les études évaluant la place de la chirurgie des métastases dans le cancer du rein ont fait l'objet d'une revue systématique qui a retenu 16 études d'intérêt ayant inclus 2 235 patients . Les études qui ont évalué le bénéfice de la chirurgie des métastases (poumon, foie et pancréas) ont montré une augmentation de la survie spécifique et globale avec une médiane de 41 mois (intervalle : 23-122) lorsque la métastectomie était complète contre 15 mois (intervalle : 8,4-55,5) en cas d'absence de métastectomie ou lorsqu'elle était incomplète . En cas de métastase osseuse unique la chirurgie d'exérèse, de stabilisation ou de curetage, améliore la survie globale à 5 ans.

3. Traitement local des métastases

Il y a très peu de données sur l'efficacité des traitements locaux des métastases (radiothérapie, radiothérapie stéréotaxique, radiofréquence). La radiothérapie des métastases peut améliorer le contrôle local et soulager la douleur .

Pour les métastases osseuses, une dose unique de radiothérapie (≥ 24 Gy) semble apporter un meilleur contrôle local que la radiothérapie hypofractionnée . Pour les métastases osseuses rachidiennes, il n'y a pas de différence entre une dose unique de radiothérapie stéréotaxique et la radiothérapie conventionnelle.

Pour les métastases cérébrales, la chirurgie stéréotaxique ou la radiothérapie stéréotaxique donnent de meilleurs résultats que la radiothérapie

pan-encéphalique qui doit être réservée aux patients avec de nombreuses lésions ou aux patients de mauvais pronostic. La radiothérapie concomitante à un traitement antiangiogénique ne semble pas augmenter leur toxicité.

L'embolisation des métastases peut être proposée pour réduire le saignement avant chirurgie ou réduire les symptômes de métastases osseuses ou paravertébrales . Peu de données sont disponibles concernant l'utilisation des traitements ablatifs des métastases.

Les premières études rétrospectives évoquent l'obtention possible de rémissions prolongées après le traitement de métastases pulmonaires . Ils peuvent être envisagés en cas de métastases uniques ou peu nombreuses, non accessibles à la chirurgie chez des patients de pronostic bon ou intermédiaire.

Synthèse du niveau de preuve	
Les données concernant les traitements locaux des métastases dans le CRM sont limitées et proviennent d'études rétrospectives de faible niveau de preuve	3
Recommandation	
Le traitement local d'une ou de plusieurs métastases peut être proposé dans les situations suivantes : À visée symptomatique Pour prévenir l'apparition de complications locales Pour différer l'instauration ou le changement d'un traitement systémique Pour obtenir une rémission complète et envisager une pause thérapeutique	C

4. Traitement médical du cancer du rein

4.1. Cancers du rein à cellules claires

Les recommandations concernent principalement les cancers du rein à cellules claires et dépendent de la classification pronostique et de la ligne de traitement.

Chez les patients de pronostic bon ou intermédiaire : la mise en route du traitement peut souvent être retardée. En effet, du fait de l'évolution souvent indolente de certains CRM, une période d'observation est recommandée [192].

4.1.a.Première ligne

Trois médicaments peuvent être recommandés :

- sunitinib ;
- pazopanib ;
- bevacizumab + IFN.

Ces trois options ont le même niveau de preuve . La seule étude comparative entre ces options a montré que le sunitinib et le pazopanib étaient équivalents en termes d'efficacité [133]. Mais une majorité de patients préfère le pazopanib [134].

L'association bevacizumab + IFN est volontiers utilisée dans les formes indolentes.

Chez les patients de mauvais pronostic, le temsirolimus est le traitement de référence [146]. Un TKI (sunitinib ou autre) peut aussi être prescrit en option, en particulier chez les patients avec un bon pronostic [197].

4.1.b.Secnde ligne

Depuis septembre 2015, deux nouvelles thérapies ont modifié les standards de seconde ligne, où deux médicaments avaient antérieurement démontré leur efficacité en cas d'échec d'un premier traitement anti-VEGF (l'everolimus [157]et l'axitinib [193]).

En 2015, le nivolumab, premier inhibiteur de check-point immunitaire (anticorps monoclonal anti PD-1), a montré son efficacité dans les cancers du rein métastatique après échec d'un (ou deux) anti-angiogénique(s), avec un bénéfice en survie par rapport à l'everolimus [104], un profil de tolérance favorable et une amélioration de la qualité de vie.

En parallèle, le cabozantinib, inhibiteur des tyrosines kinases possédant une activité anti-MET, anti VEGFR2, et anti-AXL, a également montré un bénéfice en survie sans progression [137] et en survie globale [194] par rapport à l'everolimus.

Les deux molécules sont désormais approuvées par la *Food and Drug Administration* (FDA).

Le nivolumab a reçu un avis favorable de l'agence européenne du médicament (EMA) en avril 2016 et les étapes de remboursement sont en cours en France. Le cabozantinib est en attente de l'avis de l'EMA. En absence d'accès au nivolumab ou cabozantinib, l'everolimus et l'axitinib sont à recommander après un anti-angiogénique. Le sorafenib représente également une option [197].

4.1.c. Troisième ligne

Du fait de l'avènement du nivolumab et du cabozantinib, plusieurs situations cliniques distinctes sont désormais à identifier :

- Après une séquence thérapeutique utilisant deux anti-angiogéniques, le nivolumab et le cabozantinib sont les nouveaux standards. En leur absence, l'everolimus est l'option à privilégier.

- Après une séquence thérapeutique utilisant un anti-VEGF et l'everolimus, le nivolumab et le cabozantinib peuvent être proposés, ainsi que le sorafenib ou un autre TKI (axitinib) ou le rechallenge d'un TKI déjà utilisé [195].

- Après une séquence par un antiangiogénique et le nivolumab, le cabozantinib est la molécule de choix. L'axitinib et l'everolimus sont deux

options à envisager en absence d'accès au cabozantinib.

- Après une séquence par antiangiogénique et cabozantinib, le nivolumab est lamolécule de choix. S'il n'est pas disponible, l'everolimus et l'axitinib sont les deux options à envisager [197].

4.2.Cancers du rein non à cellules claires

Les anti-VEGF représentent le standard dans cette situation clinique. Plusieurs études suggèrent que l'utilisation d'inhibiteurs de mTOR est possible mais

cependant inférieure en première ligne aux anti-VEGFR [149,196]. L'inclusion dans un essai clinique doit être encouragée chaque fois que possible. Du fait de la rareté de ces formes[197] .

Pour les carcinomes des tubes collecteurs (carcinomes de Bellini), ou les cancers médullaires, la chimiothérapie de type urothéliale est une option possible [197].

Traitement ciblé : indications thérapeutique en fonction de la classification de MOTZER
et en fonction des groupes à risques divers.

Tableau 6. Synthèse des recommandations des traitements systémiques dans le CRM [197].

Sous type histologique pronostique et ligne thérapeutique	Classification	Standard	Option
Carcinome à cellules claires Première ligne	Bon ou intermédiaire	Sunitinib Bevacizumab + Pazopanib	IL2 haute dose Sorafenib Bevacizumab + faible dose IFN
	Mauvais	Temsirolimus	Sunitinib Sorafenib Pazopanib Sunitinib
Carcinome à cellules claires ligne	Post cytokines Deuxième ligne	Axitinib Sorafenib Pazopanib	Axitinib Everolimus Sorafenib Everolimus
	Post-TKI anti-VEGFRs	Nivolumab* Cabozantinib**	Autre TKI anti-VEGFR Rechallenge (TKI qui a été prescrit au début)
Carcinome à cellules claires VEGFRs Troisième ligne	Post-TKI anti- VEGFR et mTOR	Nivolumab Cabozantinib	Axitinib Everolimus
	Post-TKI VEGFR / Nivolumab	Sorafenib Nivolumab Cabozantinib	
	Post-TKI anti- VEGFR/ Cabozantinib	Cabozantinib	
Carcinomes non à cellules claires		Nivolumab	

* Approuvé par l'EMA, en attente de remboursement en France.

** En cours d'approbation par l'EMA, en attente de remboursement en France.

Recommandations [197]	Grade
Les anti-angiogéniques sont le traitement de référence recommandé en première ligne dans le carcinome à cellules claires métastatique	A
Ce qui a changé par rapport à 2013 : en 2 ^e et 3 ^e ligne, le nivolumab et le cabozantinib sont maintenant les molécules recommandées	A

Malgré l'amélioration des résultats avec les agents ciblés par le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) chez les patients atteints d'un carcinome rénal avancé (RCC), la majorité des patients développeront éventuellement une résistance au traitement et une progression de la maladie. Avec l'émergence des inhibiteurs de point de contrôle comme approches thérapeutiques potentielles, des études suggèrent qu'idéalement les combiner ou les séquencer avec les inhibiteurs du récepteur VEGF (VEGFR) tyrosine kinase (TKI) peut fournir des traitements plus efficaces qui réduisent ou retardent la progression de la maladie. En effet, des preuves préliminaires suggèrent que les VEGFR-TKI peuvent inverser les effets immunosuppresseurs dans le microenvironnement tumoral, améliorant potentiellement les effets de l'immunothérapie ultérieure avec les inhibiteurs de point de contrôle. Cependant, des questions demeurent concernant les séquences de traitement les plus efficaces ou les combinaisons avec les VEGFR-TKI et les inhibiteurs de point de contrôle [198].

VII. SUIVI

Il n'y a pas de réel consensus sur la surveillance après traitement du cancer du rein. Il n'a pas été prouvé que le dépistage précoce d'une récurrence améliore la survie. Des projets de recherche de grande ampleur sont en cours pour évaluer le bénéfice de la surveillance.

Le suivi après traitement du cancer du rein a pour objectifs :

- de détecter les complications postopératoires ;
- de dépister une récurrence locale ou à distance et ;
- de surveiller la fonction rénale.

De plus, le suivi permet d'améliorer notre connaissance de l'évolution du cancer du rein

notamment lorsque les données sont intégrées dans une base de données performante. La récurrence locale est rare après exérèse de tumeurs localisée (T1-3 N0M0). Le risque augmente avec la taille de la tumeur, la présence d'une marge d'exérèse positive, la multifocalité ou le grade tumoral [199]. Plus de 95 % des récurrences surviennent dans les 5 premières années du suivi [141].

La TDM abdominale est plus performante que l'échographie pour dépister une récurrence locale [200].

Le risque de développement d'une tumeur sur le rein controlatéral est rare (évalué à 2 %) [201].

Le risque d'apparition de métastases après chirurgie a été évalué entre 30 et 40 % avec un délai médian de 15 mois [201,202].

Le premier site métastatique est pulmonaire. La TDM est supérieure à la radiographie pour la détection de lésions pulmonaires [6].

Plusieurs modèles pronostiques ont été développés pour prédire le risque de survenue de métastases à distance de la chirurgie. Le système UISS est simple d'utilisation et a la meilleure valeur prédictive [203,204].

Il n'y a pas de consensus sur la durée idéale du suivi. La majorité des récurrences surviennent dans les 5 ans. Cependant des métastases peuvent apparaître tardivement et sont alors volontiers solitaires et accessibles à un traitement local.

Il est conseillé de suivre la fonction rénale régulièrement notamment chez les patients qui avaient une insuffisance rénale préopératoire. La fonction rénale est au mieux évaluée par le dosage plasmatique de la créatinine qui permet d'estimer le degré de filtration glomérulaire[205].

A. Quel schéma peut être recommandé après traitement chirurgical d'un cancer du rein localisé ou localement avancé ?

En l'absence de schéma validé, on peut proposer d'adapter le suivi au risque de récurrence tumorale qui peut être évalué simplement par le système UISS (Tableaux 5 et 6).

On peut limiter l'utilisation des examens d'imagerie irradiants pour les patients du groupe de faible risque.

B. Quel suivi après traitement ablatif d'un cancer du rein localisé ?

Les ablations thermiques nécessitent une surveillance avec bilan d'imagerie à 2 mois, 6 mois puis à 1 an, puis tous les ans pendant une durée qui n'est pas clairement définie (niveau de preuve 4).

Les examens les plus performants sont l'IRM et la TDM. Lorsque la surveillance repose sur l'IRM, la recherche de lésions secondaires pulmonaires nécessite un examen scannographique pulmonaire annuel (sans injection de produit de contraste iodé). Le diagnostic de récurrence locale précoce est souvent difficile et nécessite une comparaison attentive à l'imagerie pré-thérapeutique. Compte tenu des difficultés de guidage de la biopsie, le diagnostic de récurrence ne repose pas sur celle-ci, et un nouveau traitement peut être proposé sur la présence d'une prise de contraste ovale, le plus souvent située en périphérie de la lésion au contact de la partie profonde ou du parenchyme rénal non tumoral[205].

Tableau 7. Algorithme de classification du cancer du rein localisé et localement avancé selon l'UISS.

Stade	T1		T2		T3		T4
T	1-2		3-4	1-4	1	2-4	1-4
Fuhrman	1-2		3-4	1-4	1	2-4	1-4
an	1-2		3-4	1-4	1	2-4	1-4
ECOG	0	1-3	0-3		0	1-3	0-3
Group e à	risque Faible	Intermédiaire				Élevé	

Tableau 8. Proposition de suivi postopératoire après chirurgie du cancer du rein localisé ou localement avancé.

Groupe à risque	Faible	Intermédiaire	Élevé
Modalités	TDM TAP Alternance possible avec échographie ou IRM rénale	TDM TAP L'IRM abdominale peut aussi être utilisée associée à un TDM thoracique sans injection	TDM TAP L'IRM abdominale peut aussi être utilisée associée à un TDM thoracique sans injection
Fréquence	À 6 mois, Puis tous les ans pendant 5 ans	Tous les 6 mois pendant 2 ans, Puis tous les ans pendant 3 ans, Puis tous les 2 ans pendant 4 ans	Tous les 6 mois pendant 3 ans, Puis tous les ans pendant 3 ans, Puis tous les 2 ans pendant 4 ans
Durée	5 ans	10 ans	10 ans

C. Quel suivi en cas de tumeur du rein métastatique ?

Le suivi est classiquement effectué par TDM thoraco-abdomino-pelvienne tous les 3 à 6 mois. L'évaluation de la réponse tumorale est évaluée selon les critères RECIST ou de Choi. Le suivi au cours d'une thérapie systémique dépend de la molécule et du schéma d'administration utilisés[205].

Synthèse du niveau de preuve	Grade
Il n'y a pas de consensus sur les modalités de suivi	4
La surveillance après traitement d'un cancer du rein permet de détecter les récurrences et de surveiller la fonction rénale	4

Recommandations	Grade
Le schéma de surveillance après traitement d'un cancer du rein doit être adapté à l'agressivité tumorale, à l'état général du patient et au type de traitement	C
Pour les maladies de faible risque, on peut limiter l'utilisation du scanner	C
Après néphrectomie partielle, le risque de récurrence est plus élevé en cas de marge positive ou de volumineuse tumeur et le suivi doit être plus fréquent chez ces patients	C



Conclusion

L'avènement des thérapies ciblées au cours du 3ème millénaire a permis de surmonter l'impasse thérapeutique des cancers du rein métastatique .

L'échec de l'immunothérapie ,seule arme du 2ème millénaire ; est supplanté actuellement par l'arrivée massive , des divers molécules visant chacune une voie ,à part entier , de signalisation et de prolifération de cancer.

les guidelines ont réparti les indications de chaque molécule selon le groupe à risque et la classification de MOTZER.

De nos jours , dans les services d'histologie disposant de biologie moléculaire et génétique. Le traitement ou molécule à privilégier est devenu en fonction de la sur- expression ou la sous-expression des marqueurs,dont la molécule est un antidote

Le traitement personnalisé est devenu possible d'emblée grâce à la carte génétique et moléculaire de cancer de chaque patient.

L'enjeu est d'éviter de multiplier les thérapies ciblées de première ligne , conduisant si échec à une deuxième ou à troisième ligne .

La molécule ou les molécules recommandées d'emblée seront en fonction des détails moléculaires,cytogénétique de la pièce de néphrectomie .



Résumés

RESUMES

Titre : THERAPIES CIBLEES DANS LE CANCER DU REIN: ETAT DE L'ART EN 2018

Auteur : NAHLA ZIAN

Mots clés : cancer du rein métastatique; thérapies ciblées; inhibiteurs des tyrosines kinases; inhibiteurs de mTOR; anticorps anti VEGF

Objectif : Nous avons réalisé ce travail pour mettre d'abord le point sur les nouveautés thérapeutiques, concernant les molécules ciblées dans le cancer du rein : leur apport, efficacité, indication et limites . Notre deuxième challenge est de révéler les perspectives et les alternatives au échecs des thérapies ciblées de première ligne.

Introduction: La compréhension progressive des mécanismes moléculaires et génétiques du l'oncogénèse rénales à permis le développement de thérapies ciblées , incluant plusieurs molécules. Ces molécules ont révolutionnée la prise en charge des patients métastatique permettant d'obtenir une réponse thérapeutique significative et une amélioration de la survie des patients.

Méthode et résultat: Il s'agit d'un revu de la littérature de 2010 à 2018, utilisant les mots clés suivants : cancer du rein métastatique; thérapies ciblées; inhibiteurs des tyrosines kinases; inhibiteurs de mTOR; anticorps anti VEGF.

Conclusion: L'avènement des thérapies ciblées dans le CCRm à révolutionné la gestion de la maladie et l'amélioré les perspectives pour les patients. Le pronostic des patients va probablement s'améliorer avec l'optimisation des thérapies et l'approbation de nouveau agents avec différents mécanismes d'action.

ABSTRACT

Title :TARGETED THERAPIES IN KIDNEY CANCER: STATE OF THE ART EN 2018

Author : NAHLA ZIAN

Keywords : metastatic kidney cancer; targeted therapies; tyrosine kinase inhibitors; mTOR inhibitors; anti VEGF antibody.

Objective: We have done this work to first take stock of the new therapies, concerning the targeted molecules in kidney cancer: their contribution, efficiency, indication and limits. Our second challenge is to reveal the perspectives and alternatives to the failures of targeted first-line therapies.

Introduction: The progressive understanding of the molecular and genetic mechanisms of renal oncogenesis has allowed the development of targeted therapies, including several molecules. These molecules have revolutionized the management of metastatic patients to achieve a significant therapeutic response and improved patient survival.

Method and result: This is a review of the literature from 2010 to 2018, using the following key words: metastatic kidney cancer; targeted therapies; tyrosine kinase inhibitors; mTOR inhibitors; anti VEGF antibody.

Conclusion: The advent of targeted therapies in the CCRM has revolutionized the management of the disease and improved the prospects for patients. The prognosis of patients will probably improve with the optimization of therapies and the approval of new agents. with different mechanisms of action.

ملخص

العنوان: العلاجات المستهدفة في سرطان الكلى 2018 :

المؤلفة: نهلة زيان

الكلمات الأساسية: سرطان الكلى النقلي، العلاجات المستهدفة، مثبطات التيروسين كيناز، مثبطات الهدف الثدييات من راباميسين (mTOR) مضاد لعامل النمو البطانة الأوعية (VEGF)

لقد قمنا بهذا العمل لنقوم أولاً بتقييم العلاجات الجديدة،، فيما يتعلق بالجزئيات المستهدفة

في سرطان الكلى: مساهمتهم وكفائتهم ومؤشواتهم وحدودهم. التحدي الثاني لدينا هو لكشف عن وجهات النظر والبدائل العلاجات الخط الأول المستهدفة.

المقدمة: أدى الفهم التقدمي للآليات الجزيئية والجينية لتكوين الكلوي إلى تطوير العلاجات المستهدفة بما في ذلك العديد من الجزئيات. أحدثت هذه الجزئيات ثورة في إدارة المرضى النقليين لتحقيق استجابة علاجية كبيرة وتحسين بقاء المرضى.

الطريقة والنتيجة/ هذه مراجعة للأدبيات من 2010 إلى 2018، باستخدام الكلمات الرئيسية التالية، سرطان الكلى النقلي، العلاجات المستهدفة مثبطات التيروسين كيناز، مثبطات الهدف الثدييات من راباميسين (mTOR) مضاد لعامل النمو البطانة الأوعية (VEGF)

الإستنتاج: إن ظهور العلاجات المستهدفة في سرطان الخلايا الكلوية النقلي قد أحدث ثورة في إدارة المرض وتحسين آفاق المرضى، ومن المحتمل أن يتحسن تشخيص المرضى من خلال تحسين العلاجات وموافقة الوكلاء الجدد مع آليات مختلفة للعمل



Références bibliographiques

- [1] F. Audenet, M. Rouprêt, A. Méjean, Cancer du rein et thérapies ciblées : controverses sur les prises en charge thérapeutiques 2016 Elsevier Masson SAS
- [2] ROUVIER H, DELMAS A. Anatomie humaine, descriptive, topographique et fonctionnelle. Tome 2, tronc, Masson, 2007.
- [3] FRANK H, NETTER M. D. Atlas d'anatomie humaine. Maloine. Novartis, 2007.
- [4] MOHAMMED NABIH EL ALAOUI, Profil épidémiologique et anatomopathologique des tumeurs rénales à l'Hôpital militaire d'instruction Mohammed V Thèse N°73 2014
- [5] Satoh S, Tsuchiya N, Habuchi T, Ishiyama T, Seimo K, Katot. Renal cell and transitional cell carcinoma in a Japanese population undergoing maintenance dialysis. J Urol, 2015, 174 : 1749
- [6] Mejean A, Correas J-M, Escudier B, De Fromont M, Lang H, Long J-A et al. Tumeurs du Rein Progrès en Urologie (2017), 17 1101-1144
- [7] Neuzillet Y, Lay F, Luccioni A, Daniel L, Berland Y, Coulange C. De novo renal cell carcinoma of native kidney in renal transplant recipients. Cancer, 2005,103: 251
- [8] Fryzek J-P, Poulsen A-H, Johnsen S-P, McLaughlin J-K, Sorensen H-T, Friis S. A cohort study of antihypertensive treatments and risk of renal cell cancer. Br J Cancer, 92: 1302, 2005
- [9] Choi M-Y, Jee S-H, Sull J-W, Nam C-M. The effect of hypertension on the risk for kidney cancer in Korean men. Kidney Int, 67: 647, 2015

- [10] Flaherty K-T, Fuchs C-S, Colditz G-A, Stampfer M-J, Speizer F-E, Willett W-C et al. A prospective study of body mass index, hypertension, and smoking and the risk of renal cell carcinoma (United States). *Cancer Causes Control*, 16: 1099, 2015
- [11] Bjorge T, Tretli S, Engeland A. Relation of height and body mass index to renal cell carcinoma in two million Norwegian men and women. *Am J Epidemiol*, 160: 1168, 2004
- [12] Renehan A-G, Tyson M, Egger M, Heller R-F, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies *THE LANCET*, 2018, 371, 9612, 16–22: 569–578
- [13] Ljungberg B, Campbell S, Cho H-Y, Jacqmin D, Lee J-E, Weikert S, et al. The epidemiology of renal cell carcinoma *European Urology*, Volume 60, Issue 4, 2011, Pages 615–621
- [14] Lindblad P, Adami HO. Kidney Cancer. In: *Textbook of cancer epidemiology*. Oxford University Press, New York, 2002, pp. 467–485
- [15] Ehdaie B., Furberg H., Craig Zabor E., Ari Hakimi, Russo P, Comprehensive Assessment of the Impact of Cigarette Smoking on Survival of Clear Cell Kidney Cancer. *J.juro* .2014 ; 191, 597-602,
- [16] Mahabir S, Leitzmann M-F, Virtanen M-J, Virtamo J, Pietinen P, Albanes D, Taylor P-R. Prospective study of alcohol drinking and renal cell cancer risk in a cohort of finnish male smokers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 14: 170, 2015
- [17] Coulange C, Rambeau J. Cancer du rein de l'adulte : clinique. Rapport du 97e Congrès de l'Association Française d'Urologie. 2010-2013

- [18] Rauch H, Weirich G, Hornauer Ma, Storkel S, Wohl T, Bruning T. Trichloroethylene expose and specific somatic mutations in patients with renal cell cancer. *J Natl Cancer Inst* 2009 ; 91 : 854-861.
- [19] Velten P.G. Evolution de l'incidence et de la mortalité par cancer en France de 1978 à 2000. Rein. In : cancer. Rnd, editor : [www.invs.sante.fr/publications/2013/rapport cancer 2013](http://www.invs.sante.fr/publications/2013/rapport_cancer_2013).
- [20] Ferlay J et al. International Agency for Research on Cancer (IARC). GLOBOCAN 2002: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide. Lyon, France: IARCPress; 2004.
- [21] Fondation Lalla Salma de lutte contre le cancer , Plan national de prevention et de contrôle du cancer
- [22] Epidémiologie des cancers en France métropolitaine - Incidence et mortalité. INCa, Institut National du cancer, <http://lesdonnees.e-cancer.fr/les-fiches-de-synthese/29-incidence-mortalite/38-ensemble-des-cancers/22-epidemiologie-des-cancers-en-france-metropolitaine-incidence-et-mortalite.html#ind7>, (consulté le 03/08/2012) et Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012 - Partie 1 –Tumeurs solides,INCa,<http://www.e-cancer.fr/publications/69-epidemiologie/696-estimation-nationale-de-lincidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-france-entre-1980-et-2012-partie-1-tumeurs-solides>
- [23] Annabelle VALLONE , LES THERAPIES CIBLEES DANS LA PRISE EN CHARGE DU CANCER RENAL METASTATIQUE ,THESE Présentée et soutenue publiquement Le 25 MAI 2012

- [24] Rodriguez R., Fishman E.K., Marshall F.F. Differential diagnosis and evaluation of the incidentally discovered renal mass. *Sem. Urol. Oncol.*, 2015, 13, 246-253. 120 ,The Epidemiology of Renal Cell Carcinoma ,*European urology*, 60 (2011), 615-621.
- [25] Smith Sj, Bosniak Ma, Megibowaj, Hulnick Dh, Horii Sc, Raghavendra Bn. Renal cell carcinoma: earlier discovery and increased detection. *Radiology* 1989; 170:699–703.
- [26] Bretheau D, Lechevallier E, Eghazarian C, Grisoni V, Coulange C. Prognostic significance of incidental renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2015;27:319–23.
- [27] Wingo Pa. Bolden cancer statistics 1995. *CA cancer, J Clin* 1995; 5:529–39.
- [28] Moudouni S. Cancer du rein de l'adulte:clinique.Rapport du 97e congrès de l'Association Française d'Urologie . *Ann Urol* 1999;33:395–9.
- [29] Coulange C, Rambeau J. Cancer du rein de l'adulte : clinique.Rapport du 97e Congrès de l'Association Française d'Urologie.*Prog Urol* 2015;7:807–12.
- [30] Prin Et J.M., Chauveau E., Duva L D. Dysfonction hépatique avec dilatation sinusoidale, anémie et thrombocytémie réversibles associées à un adénocarcinome rénal non métastatique (syndrome de Stauffer) *Sem. Hop. Paris.* 2014 ; 70 : 26 -30 .
- [31] Alain RAVAUD, Le mécanisme de l'angiogénèse tumorale *Progrès en Urologie* (2007), 17 144-147
- [32] Domez T., Kale M.,Ozyurek Y.,Atalay H. Erythrocyte sedimentation rates in patients with renal cell carcinoma. *Eur.Urol.* 1992, 21(suppl 1):51-52.

- [33] J.- J. Patard, H. Baumert, K. Bensalah, J.- C. Bernhard, P. Bigot, B. Escudier, N.Grenier, J.- F. Hétet, J.- A. Long,A. Méjean,P. Paparel, S. Richardb, N. Rioux Leclercq,P. Coloby, M. Soulié Et Les Membres Du CCAFU Recommandations en onco- urologie 2013 du CCAFU : Cancer du rein Progrès en Urologie 2013, Suppl. 2:177-S204
- [34] Descotes J.L. , Doublet J.D. Apport de l'imagerie et des biopsies dans le diagnostic des masses solides du rein. Annales d'urologie 40 (2006) S86-S90.
- [35] Yamashita Y., Takahashi M., Watanabe O., et al. Small renal cell carcinoma: pathologic and radiologic correlation. Radiology, 2012, 184, 493-498.
- [36] Oyen R.H.,Verswijvel G.A Imaging of renal parenchymal tumors.Carcinoma of the kidney and testis ,and rare urologic malignancies. Berlein,Heidenberg,New – York:Springer-Verlag,2015,chap 4.
- [37] J.- J. Patard, H. Baumert, K. Bensalah, J.- C. Bernhard, P. Bigot, B. Escudier, N.Grenier, J.- F. Hétet, J.- A. Long,A. Méjean,P. Paparel, S. Richardb, N. Rioux Leclercq,P. Coloby, M. Soulié Et Les Membres Du CCAFU Recommandations en onco- urologie 2013 du CCAFU : Cancer du rein Progrès en Urologie 2013-2015
- [38] Johnson C.D., Dunnick N.R., Cohan R.H., Illescas F.F. Renal adenocarcinoma: CT staging of 100 tumors. A.J. R., 1987,148, 59-63.
- [39] Schwartz L.H., Panicek D.M., Koutcher J.A., Brownk.T., Getrajdman G.I., Heelan R.T., Burt M. Adrenal masses in patients with malignancy: prospective comparison of echo - planar, fast spin-echo, and chemical shift MR imaging. Radiology, 1995, 197, 421-425.

- [40] Gohji K., Yamashita C., Ueno K., Shimogaki H., Kamidono S. Preoperative computerized tomography detect ion of extensive invasion of the inferior vena cava by renal cell carcinoma: possible indication for resection with partial cardiopulmonary bypass and patch grafting. *J. Urol.*, 2014, 152, 1993-1997.
- [41] Coulange .C, Hardwigsen.J , Le Treut.P . Cancer du rein : gestion des thrombus veineux. *Annales d'urologie* 40 (2006) S77-S8.
- [42] Helenon O., Denys A., Melki P., Levy P., Correas J.M., Cornud F., Moreau J.F. Diagnostic radiologique du cancer du rein de l'adulte. *Feuil. Radiol.*, 1993, 33, 339-359
- [43] Treiger B.F.G., Humphrey L.S., Peterson C. V., Oesterling J.E., Mostwin J.L., Reitz B.A., Marshall F.F. Trans-esophageal echocardiography in renal cell carcinoma: an accurate diagnostic technique for intracaval neoplastic extension. *J.Urol.*, 1991, 145, 1138-1140.
- [44] Benchekroune A.Lachkar.A.,Bensliman.L.,Soumana.A.,Farih M.H.,Belahnech.Z.,Marzouk M.,Faik.M. Cancer du rein de l'adulte. *Ann Urol* 1998; 32:119–27.
- [45] Hain, S. F. Positron emission tomography in uro-oncology. *Cancer Imaging*, 2015; 5: 1,
- [46] Powles, T., Murray, I., Brock, C., Oliver, T., Avril, N. Molecular Positron Emission Tomography and PET/CT Imaging in Urological Malignancies. *Eur Urol* 2017 ; 51: 1511,
- [47] Kang, D. E., White, R. L., Jr., Zuger, J. H., Sasser, H. C., Teigland Clinical use of fluorodeoxyglucose F 18 positron emission tomography for detection of renal cell carcinoma. *J Urol*, 2014 ; 171: 1806

- [48] Kumar, R., Chauhan, A., Lakhani, P., Xiu, Y., Zhuang, H., Alavi, A. 2-Deoxy-2- [F-18]fluoro-D-glucose-positron emission tomography in characterization of solid renal masses. *Mol Imaging Biol*, 2015; 7: 431,
- [49] Jadvar, H., Kherbache, H. M., Pinski, J. K., Conti, P. S. Diagnostic role of [F-18]-FDG positron emission tomography in restaging renal cell carcinoma. *Clin Nephrol* 2016; 60: 395,
- [50] Majhail, N. S., Urbain, J. L., Albani, J. M., Kanvinde, M. H., Rice, T. W., Novick, A. C., Mekhail, T. M., Olencki, T. E., Elson, P., Bukowski, R. M. F18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the evaluation of distant metastases from renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2014 ; 21: 3995,
- [51] Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J, Berg W, Amsterdam A, Ferrara J. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 1999;17:2530—40.
- [52] Motzer RJ, Bacik J, Murphy BA, Russo P, Mazumdar M. Inter-feron-alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2002;20:289-96.
- [53] A. Méjean, T. Le Bret, 'Prise en charge du cancer rénal métastatique' © 2008 Elsevier Masson SAS *Prog Urol* 2008;18(Suppl. 7):S298—308.
- [54] Zisman A, Pantuck AJ, Wieder J, Chao DH, Dorey F, Said JW, deKernion JB, Figlin RA, Belldegrun AS. Risk group assessment and clinical outcome algorithm to predict the natural history of patients with surgically resected renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2002;20:4559-66.

- [55] Négrier S, Escudier B, Gomez F, Douillard JY, Ravaud A, Chevreau C, et al. Prognostic factors of survival and rapid progression in 782 patients with metastatic renal carcinomas treated by cytokines: a report from the Groupe Français d'Immunothérapie. *Ann Oncol* 2002;13:1460-8.
- [56] Raj GV, Thompson RH, Leibovich BC, Blute ML, Russo P, Kattan MW. Preoperative nomogram predicting 12-year probability of metastatic renal cancer. *J Urol* 2008;179:2146-51.
- [57] Herold CJ, Bankier AA, Fleischmann D. Lung metastases. *Eur Radiol* 1996;6:596-606.
- [58] Xing Ke Lisong Shen .Molecular targeted therapy of cancer: The progress and future prospect.June 2017
- [59] Shvarts O, Lam JS, Kim HL, Han KR, Figlin R, Beldegrun A. Eastern Cooperative Oncology Group performance status predicts bone metastasis in patients presenting with renal cell carcinoma: implication for preoperative bone scans. *J Urol* 2004;172:867-70.
- [60] Flanigan RC, Salmon SE, Blumenstein BA, Bearman SI, Roy V, McGrath PC, et al. Nephrectomy followed by interferon alfa-2b compared with interferon alfa-2b alone for metastatic renal-cell cancer. *N Engl J Med* 2001;345:1655—9.
- [61] Aass N, De Mulder PH, Mickisch GH, Mulders P, van Oosterom AT, van Poppel H, et al. Randomized phase II/III trial of interferon Alfa-2a with and without 13-cis-retinoic acid in patients with progressive metastatic renal cell Carcinoma: the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Genito-Urinary Tract Cancer Group (EORTC 30951). *J Clin Oncol* 2005;23:4172—8.

- [62] Fujikawa K, Matsui Y, Miura K, Kobayashi T, Oka H, Fukuzawa S, et al. Serum immunosuppressive acidic protein and natural killer cell activity in patients with metastatic renal cell carcinoma before and after nephrectomy. *J Urol* 2000;164: 673—5.
- [63] Marcus SG, Choyke PL, Reiter R, Jaffe GS, Alexander RB, Linehan WM, et al. Regression of metastatic renal cell carcinoma after cytoreductive nephrectomy. *J Urol* 1993;150:463—6.
- [64] Gershman, B., Moreira, D. M., Boorjian, S. A. et al.: Comprehensive Characterization of the Perioperative Morbidity of Cytoreductive Nephrectomy. *Eur Urol*, 69: 84, 2016
- [65] Silberstein, J. L., Adamy, A., Maschino, A. C. et al.: Systematic classification and prediction of complications after nephrectomy in patients with metastatic renal cell carcinoma (RCC). *BJU Int*, 110: 1276, 2012
- [66] Bimal Bhindi , Elizabeth B. Habermann , Ross J. Mason , Brian A. Costello , Lance C. Pagliaro , R. Houston Thompson , Bradley C. Leibovich , Stephen A. Boorjian Comparative Survival Following Initial Cytoreductive Nephrectomy Versus Initial Targeted Therapy for Metastatic Renal Cell Carcinoma *The Journal of Urology* 16 March 2018
- [67] Sellner F, Tykalsky N, De Santis M, Pont J, Klimpfinger M. Solitary and multiple isolated metastases of clear cell renal carcinoma to the pancreas: an indication for pancreatic surgery. *Ann Surg Oncol* 2006;13:75-85.
- [68] Kavolius JP, Mastorakos DP, Pavlovich C, Russo P, Burt ME, Brady MS. Resection of metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 1998;16:2261-6.

- [69] Kierney PC, van Heerden JA, Segura JW, Weaver AL. Surgeon's role in the management of solitary renal cell carcinoma metastases occurring subsequent to initial curative nephrectomy: an institutional review. *Ann Surg Oncol* 1994;1:345-52.
- [70] Piltz S, Meimarakis G, Wichmann MW, Hatz R, Schildberg FW, Fuerst H. Long-term results after pulmonary resection of renal cell carcinoma metastases. *Ann Thorac Surg* 2002;73:1082-7.
- [71] Tanguay S, Swanson DA, Putnam JB Jr. Renal cell carcinoma metastatic to the lung: potential benefit in the combination of biological therapy and surgery. *J Urol* 1996;156:1586-9.
- [72] Nelson BA, Sprunger JK, Ninan M, Herrell SD. Simultaneous thoracoscopic wedge resection of a solitary lung nodule and laparoscopic partial nephrectomy for a renal mass. *Urology* 2004;64:377-8.
- [73] Cerfolio RJ, Allen MS, Deschamps C, Daly RC, Wallrichs SL, Trastek VF, Pairolero PC. Pulmonary resection of metastatic renal cell carcinoma. *Thorac Surg* 1994;57:339-44.
- [74] Shiono S, Yoshida J, Nishimura M, Nitadori J, Ishii G, Nishiwaki Y, Nagai K. Late pulmonary metastasis of renal cell carcinoma resected 25 years after nephrectomy. *Jpn J Clin Oncol* 2004;34:46-9.
- [75] Won KS, Marom EM, Tateishi U, Namwongprom S, Kim EE. Pulmonary arteriovenous fistula arising in a renal cell carcinoma lung metastasis. *Clin Radiol* 2007;62:812-6.
- [76] Kopetz S, Jimenez C, Tu SM, Sharma P. Pulmonary arteriovenous fistula in a patient with renal cell carcinoma. *Eur Respir J* 2007;29:813-5.

- [77] Buchler T, Poprach A, Bortlicek Z, Lakomy R, Chloupková R, Vyzula R, Zemanova M, Kopeckova K, Svoboda M, Slaby O, Kiss I, Studentova H, Hornova J, Fiala O, Kopecky J, Finek J, Dusek L, Melichar B; Outcomes of Patients With Long-Term Treatment Response to Vascular Endothelial Growth Factor-Targeted Therapy for Metastatic Renal Cell Cancer. 2017 Dec;15(6):e1047-e1053. doi: 10.1016/j.clgc. 2017.06.006. Epub 2017 Jun 29.
- [78] Jung ST, Ghert MA, Harrelson JM, Scully SP. Treatment of osseous metastases in patients with renal cell carcinoma. Clin Orthop Relat Res 2003;409:223-31.
- [79] Kuruvath S, Naidu S, Bhattacharyya M, Benjamin JC, O'Donovan DG. Spinal metastasis from renal cell carcinoma, 31 years following nephrectomy-case report. Clin Neuropathol 2007;26:176-9.
- [80] Rasco DW, Assikis V, Marshall F. Integrating metastasectomy in the management of advanced urological malignancies-where are we in 2005? J Urol 2006;176:1921-6.
- [81] Sundaresan N, Rothman A, Manhart K, Kelliher K. Surgery for solitary metastases of the spine: rationale and results of treatment. Spine 2002;27:1802-6.
- [82] Alves A, Adam R, Majno P, Delvart V, Azoulay D, Castaing D, Bismuth H. Hepatic resection for metastatic renal tumors: is it worthwhile? Ann Surg Oncol 2003;10:705-10.
- [83] Murakami R, Taniai N, Kumazaki T, Kobayashi Y, Ogura J, Ichikawa T. Rupture of a hepatic metastasis from renal cell carcinoma. Clin Imaging 2000;24:72-4.

- [84] Shuch B, La Rochelle JC, Klatte T, Riggs SB, Liu W, Kabbinavar FF, Pantuck AJ, Beldegrun AS. Brain metastasis from renal cell carcinoma: presentation, recurrence, and survival. *Cancer* 2008;31.
- [85] Vecil GG, Lang FF. Surgical resection of metastatic intraventricular tumors. *Neurosurg Clin N Am* 2003;14:593-606.
- [86] Kased N, Huang K, Nakamura JL, Sahgal A, Larson DA, McDermott MW, Sneed PK. Gamma knife radiosurgery for brainstem metastases: the UCSF experience. *J Neurooncol* 2008;86:195-205.
- [87] Doublet JD, le sous-comité rein. Adrenal gland tumors. *Prog Urol* 2004;14:1037, 1039-41.
- [88] Siemer S, Lehmann J, Kamradt J, Loch T, Remberger K, Humke U, Ziegler M, Stöckle M. Adrenal metastases in 1635 patients with renal cell carcinoma: outcome and indication for adrenalectomy. *J Urol* 2004;171:2155-9.
- [89]B. Ljungberg (chair), K. Bensalah, A. Bex (vice-chair), S. Canfield, S. Dabestani, F. Hofmann, M. Hora, M.A. Kuczyk, T. Lam, L. Marconi, A.S. Merseburger, P.F.A. Mulders, T. Powles, M. Staehler, A. Volpe . Guidelines on Renal Cell Carcinoma 2017
- [90] Stadler WM, Huo D, George C, et al. Prognostic factors for survival with gemcitabine plus 5-fluorouracil based regimens for metastatic renal cancer. *J Urol* 2003 Oct;170(4 Pt 1):1141-5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14501711>
- [91] Gore ME, Griffin CL, Hancock B, et al. Interferon alfa-2a vs. combination therapy with interferon alfa-2a, interleukin-2, and fluorouracil in patients with untreated metastatic renal cell carcinoma (MRC RE04/EORTC GU 30012): an open-label randomised trial. *Lancet* 2010 Feb;375(9715):641-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20153039>

- [92] Roubaud, G., *et al.* Combination of gemcitabine and doxorubicin in rapidly progressive metastatic renal cell carcinoma and/or sarcomatoid renal cell carcinoma. *Oncology*, 2011. 80: 214. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21720184>
- [93] Amit Joshi & Arvind Sahu & Vanita Noronha & Vijay Patil & Kumar Prabhash & Arvind Sahu & Vanita Noronha & Vijay Patil & Kumar Prabhash Metastatic Renal Cell Cancer—Systemic Therapy *Indian Journal of Surgical Oncology* (2018) <https://doi.org/10.1007/s13193-018-0721-2>
- [94] Medical Research Council Renal Cancer Collaborators. Interferon-alpha and survival in metastatic renal carcinoma: early results of a randomised controlled trial. *Lancet* 1999 Jan;353(9146):14-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10023944>
- [95] Coppin C, Porzsolt F, Awa A, *et al.* Immunotherapy for advanced renal cell cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2005 Jan;(1):CD001425. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15674877>
- [96] Negrier S, Perol D, Ravaud A, French Immunotherapy Intergroup, *et al.* Medroxyprogesterone, interferon alfa-2a, interleukin 2, or combination of both cytokines in patients with metastatic renal carcinoma of intermediate prognosis: results of a randomized controlled trial. *Cancer* 2007 Dec;110(11):2468-77. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17932908>
- [97] Loredana Marcu, Eva Bezak, Barry J. Allen. Global comparison of targeted alpha vs targeted beta therapy for cancer: In vitro, in vivo and clinical trials .DOI: <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2018.01.001>

- [98] Escudier B,Pluzanska A,koralewski Pet al ; AVOREN trial investigators. bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: randomised, double-blind phase III trial. *Lancet* 2007 Dec;370(9605):2103-11.
- [99] Rosenberg SA, Lotze MT, Yang JC, et al. Prospective randomized trial of high-dose interleukin-2 alone or in conjunction with lymphokine-activated killer cells for the treatment of patients with advanced cancer. *J Natl Cancer Inst* 1993 Apr;21(85): 622-32. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8468720>
- [100] McDermott DF, Regan MM, Clark JI, et al. Randomized phase III trial of high-dose interleukin-2 vs. subcutaneous interleukin-2 and interferon in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2005 Jan;23(1):133-41. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15625368>
- [101] Yang JC, Sherry RM, Steinberg SM, et al. Randomized study of high-dose and low-dose interleukin-2 in patients with metastatic renal cancer. *J Clin Oncol* 2003 Aug;21(16):3127-32. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12915604>
- [102] Amato RJ, Hawkins RE, kaufman HLet al vaccination of metastatic renal cancer patients with MVA-5T4: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study. *Clin Cancer Res* 2010 Nov;16(22):5539-47. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20881001>
- [103] BRAHMER RJ , TYKODI SS, CHOW LQ, ET AL. SAFETY AND ACTIVITY OF ANTI-PD-, 1 ANTIBODY IN PATIENTS WITH advanced cancer. *N Engl J Med* 2012 Jun;366(26): 2455-65. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22658128>

- [104] Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, George S, Hammers HJ, Srinivas S, Tykodi SS, Sosman JA, Procopio G, Plimack ER, Castellano D, Choueiri TK, Gurney H, Donskov F, Bono P, Wagstaff J, Gaurer TC, Ueda T, Tomita Y, Schutz FA, Kollmannsberger C, Larkin J, Ravaud A, Simon JS, Xu LA, Waxman IM, Sharma P, CheckMate 025 Investigators (2015) Nivolumab versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 373(19):1803–1813. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1510665>
- [105] Malmaruha Arasaratnam & Howard Gurney, Nivolumab in the treatment of advanced renal cell carcinoma NCCN 2011
- [106] Heng DY, Xie W, Regan MM, 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 Dec; 27(34):5794-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19826129>
- [107] Harshman LC, Xie W, Bjarnason GA, et al. Conditional survival of patients with metastatic renal cell carcinoma treated with VEGF-targeted therapy: a population- based study. *Lancet Oncol* 2012 Sep;13(9):927-35. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22877847>
- [108] 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 Feb;14(2):141-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23312463>
- [109] L. Guy, J.-O. Bay, C. Bastide, H. Mahammedi ,F. Bruyere, G. Karsenty ,
Les médicaments du cancer du rein

- [110] Pouessel D, Culine S, Patard JJ. Thérapeutiques antiangiogéniques en oncologie : efficacité des antiangiogéniques dans le cancer du rein. Paris: Springer; 2008. p. 105—22 [chap. 6].
- [111] Mejean A, Lebret T. Angiogenèse : l'exemple du cancer rénal. *Prog Urol* 2008;18(Suppl. 7):S309—14.
- [112] Postel Vinay S, Soria JC. Le ciblage de la voie du VEGF. Montrouge: John Libbey; 2012. p. 1—21 [chap. 1].
- [113] Zaytseva YY, Valentino JD, Gulhati P, Evers BM. mTOR inhibitors in cancer therapy. *Cancer Lett* 2012;319:1—7.
- [114] Tsang CK, Qi H, Liu LF, Zheng XF. Targeting mammalian target of rapamycin (mTOR) for health and diseases. *Drug Discov Today* 2007;12:112—24.
- [115] Richiardi, J., Altmann, A., Milazzo, A., et al., *Science*, 2015, vol. 348, no. 6240, pp. 1241–1244.
- [116] Shibuya, M., *Genes Cancer*, 2011, vol. 2, no. 12, pp. 1097–1105.
- [117] Ball, S.G., Shuttleworth, C.A., and Kielty, C.M., *J. Cell Biol.*, 2007, vol. 177, no. 3, pp. 489–500.
- [118] Pópulo, H., Lopes, J.M., and Soares, P., *Int. J. Mol. Sci.*, 2012, vol. 13, no. 2, pp. 1886–1918.
- [119] Carracedo, A., Li, Ma., Teruya-Feldstein, J., et al., *J. Clin. Invest.*, 2008, vol. 118, no. 9, pp. 3065–3074.

- [120] N. V. Apanovich, M. V. Peters P. V. Apanovich, B. Sh. Kamolov, Corresponding Member of the RAS V. B. Matveev, Academician E. K. Ginter, and A. V. Karpukhin: Expression Profiles of Genes—Potential Therapy Targets—and Their Relationship to Survival in Renal Cell Carcinoma
- [121] Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylik C, Oudard S, Siebels M, Negrier S, Chevreau C, Solska E, Desai AA, Rolland F, Demkow T, Hutson TE, Gore M, Freeman S, Schwartz B, Shan M, Simantov R, Bukowski RM, TARGET Study Group (2007) Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 356(2): 125– 134. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa060655>
- [122] Eisen T, Oudard S, Szczylik C, Gravis G, Heinzer H, Middleton R, Cihon F, Anderson S, Shah S, Bukowski R, Escudier B, for the TARGET Study Group (2008) Sorafenib for older patients with renal cell carcinoma: subset analysis from a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 100(20):1454–1463. <https://doi.org/10.1093/jnci/djn319>
- [123] Escudier B, Szczylik C, Hutson TE, Demkow T, Staehler M, Rolland F, Negrier S, Laferriere N, Scheuring UJ, Cella D, Shah S, Bukowski RM (2009) Randomized phase II trial of first-line treatment with sorafenib versus interferon Alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 27(8):1280– 1289. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.19.3342>
- [124] Amato R, Zhai J, Willis J, Saxena S, DeFoe MA (2012) Phase II trial of inpatient dose-escalated sorafenib in patients with meta- static renal cell carcinoma. *Clin Genitourin Cancer* 10(3):153–158

- [125] Hutson TE (2011) Targeted therapies for the treatment of metastatic renal cell carcinoma: clinical evidence. *Oncologist* 16(Suppl 2):14– 22. [https://doi.org/ 10.1634/theoncologist.2011-S2-14](https://doi.org/10.1634/theoncologist.2011-S2-14)
- [126] Logan JE, Rampersaud EN, Sonn GA, Chamie K, Beldegrun AS, Pantuck AJ, Slamon DJ, Kabbinavar FF (2012) Systemic therapy for metastatic renal cell carcinoma: a review and update. *Rev Urol* 14(3–4):65–78
- [127] Abrams TJ, Lee LB, Murray LJ, Pryer NK, Cherrington JM (2003) SU11248 inhibits KIT and platelet-derived growth factor receptor beta in preclinical models of human small cell lung cancer. *Mol Cancer Ther* 2(5):471–478
- [128] Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Rixe O, Oudard S, Negrier S, Szczylik C, Kim ST, Chen I, Bycott PW, Baum CM, Figlin RA (2007) Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356:115— 24.
- [129] Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Oudard S, Negrier S, Szczylik C, Pili R, Bjarnason GA, Garcia-del-Muro X, Sosman JA, Solska E, Wilding G, Thompson JA, Kim ST, Chen I, Huang X, Figlin RA (2009) Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 27(22):3584–3590. [https://doi.org/ 10.1200/JCO.2008.20.1293](https://doi.org/10.1200/JCO.2008.20.1293)
- [130] Mottler RJ, Hutson TE, Olsen MR, Hudes GR, Burke JM, Edenfield WJ, Wilding G, Agarwal N, Thompson JA, Cella D, Bello A, Korytowsky B, Yuan J, Valota O, Martell B, Hariharan S, Figlin RA (2012) Randomized phase II trial of sunitinib on an intermittent versus continuous dosing schedule as first-line therapy for advanced renal cell carcinoma.

- [131] *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 30(12):1371–1377. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.36.4133>
- [132] Baig MH, Adil M, Khan R, Dhadi S, Ahmad K, Rabbani G, Bashir T, Imran MA, Husain FM, Lee EJ, Kamal MA, Choi I. Enzyme targeting strategies for prevention and treatment of cancer: Implications for cancer therapy. 2017 Dec 14. doi: 10.1016/j.semcancer.2017.12.003.
- [133] Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, Szczylik C, Lee E, Wagstaff J, Barrios CH, Salman P, Gladkov OA, Kavina A, Zarbá JJ, Chen M, McCann L, Pandite L, Roychowdhury DF, Hawkins RE (2010) Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 28(6):1061–1068. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.23.9764>
- [134] Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, Reeves J, Hawkins R, Guo J, Nathan P, Staehler M, de Souza P, Merchan JR, Boleti E, Fife K, Jin J, Jones R, Uemura H, de Giorgi U, Harmenberg U, Wang J, Sternberg CN, Deen K, McCann L, Hackshaw MD, Crescenzo R, Pandite LN, Choueiri TK (2013) Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 369(8):722–731. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1303989>
- [135] Escudier B, Porta C, Bono P, Powles T, Eisen T, Sternberg CN, Gschwend JE, de Giorgi U, Parikh O, Hawkins R, Sevin E, Négrier S, Khan S, Diaz J, Redhu S, Mehmud F, Cella D (2014) Randomized, controlled, double-blind, cross-over trial assessing treatment preference for pazopanib versus sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma: PISCES Study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 32(14):1412–1418. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.50.8267>

- [136] Presta LG, Chen H, O'Connor SJ, et al. Humanization of an anti-vascular endothelial growth factor monoclonal antibody for the therapy of solid tumors and other disorders. *Cancer Res* 1997;57:4593-9.
- [137] Yang JC, Haworth L, Sherry RM, et al. A randomized trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer. *N Engl J Med* 2003;349:427-34.
- [138] Choueiri TK, Escudier B, Powles T, Mainwaring PN, Rini BI, Donskov F, Hammers H, Hutson TE, Lee JL, Peltola K, Roth BJ, Bjarnason GA, Géczi L, Keam B, Maroto P, Heng DY, Schmidinger M, Kantoff PW, Borgman-Hagey A, Hessel C, Scheffold C, Schwab GM, Tannir NM, Motzer RJ, METEOR Investigators (2015) Cabozantinib versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 373(19):1814–1823. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1510016>
- [139] Rini BI, Melichar B, Ueda T, Grünwald V, Fishman MN, Arranz JA, Bair AH, Pithavala YK, Andrews GI, Pavlov D, Kim S, Jonasch E (2013) Axitinib with or without dose titration for first-line metastatic renal-cell carcinoma: a randomised double-blind phase 2 trial. *Lancet Oncol* 14(12):1233–1242. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70464-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70464-9)
- [140] Motzer RJ, Escudier B, Tomczak P, Hutson TE, Michaelson MD, Negrier S, Oudard S, Gore ME, Tarazi J, Hariharan S, Chen C, Rosbrook B, Kim S, Rini BI (2013) Axitinib versus sorafenib as second-line treatment for advanced renal cell carcinoma: overall survival analysis and updated results from a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 14(6):552– 562. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70093-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70093-7)

- [141] Hutson TE, Lesovoy V, Al-Shukri S, Stus VP, Lipatov ON, Bair AH, Rosbrook B, Chen C, Kim S, Vogelzang NJ (2013) Axitinib versus sorafenib as first-line therapy in patients with metastatic renal-cell carcinoma: a randomised open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol* 14(13):1287–1294. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70465-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70465-0)
- [142] Hutson TE, Dutcus CE, Ren M et al. Subgroup analyses and updated overall survival from the phase II trial of lenvatinib (LEN), everolimus (EVE), and LEN1EVE in metastatic renal cell carcinoma (mRCC). Abstract (4553) and poster (175) presented at the Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology; June 3–7, 2016; Chicago, IL.
- [143] Motzer RJ, Hutson TE, Glen H 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;16:1473–1482.
- [144] NIZAR M. TANNIR, SUMANTA K. PAL, MICHAEL B. THE ONCOLOGIST SECOND- LINE TREATMENT LANDSCOPE FOR RENAL CELL CARCINOMA PUBLISHED AHEAD OF PRINT ON FEBRUARY 27,2018 as 10.1634/THEONCOLOGIST. 2017-0534.
- [145] Alibakhshi A, Abarghooi Kahaki F, Ahangarzadeh S, Yaghoobi H, Yarian F, Arezumand R, Ranjbari J, Mokhtarzadeh A, de la Guardia M. Targeted cancer therapy through antibody fragments-decorated nanomedicines. 2017 Dec 28;268:323-334. doi: 10.1016/j.jconrel.2017.10.036. Epub 2017 Nov 5.
- [146] Motzer RJ, Hutson TE, Ren M et al. Independent assessment of lenvatinib plus everolimus in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Lancet Oncol* 2016;17:e4–e5.

- [147] Hudes G, Carducci M, Tomczak P, Dutcher J, Figlin R, Kapoor A, Staroslawska E, Sosman J, McDermott D, Bodrogi I, Kovacevic Z, Lesovoy V, Schmidt-Wolf IG, Barbarash O, Gokmen E, O'Toole T, Lustgarten S, Moore L, Motzer RJ, Global ARCC Trial (2007) Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 356(22):2271–2281. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa066838>
- [148] Flaherty KT, Manola JB, Pins M, McDermott DF, Atkins MB, Dutcher JJ et al (2015) 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 Off J Am Soc Clin Oncol* 33(21):2384–2391
- [149] Hutson TE, Escudier B, Esteban E, Bjarnason GA, Lim HY, Pittman KB, Senico P, Niethammer A, Lu DR, Hariharan S, Motzer RJ (2014) Randomized phase III trial of temsirolimus versus sorafenib as second-line therapy after sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 32(8):760–767. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.50.3961>
- [150] Motzer RJ, Barrios CH, Kim TM, Falcon S, Cosgriff T, Harker WG, Srimuninnimit V, Pittman K, Sabbatini R, Rha SY, Flaig TW, Page R, Bavbek S, Beck JT, Patel P, Cheung F, Yadav S, Schiff EM, Wang X, Niolat J, Sellami D, Anak O, Knox JJ (2014) 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 Off J Am Soc Clin Oncol* 32(25):2765–2772. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.54.6911>
- [151] Escudier B, Robert C. Comment gérer au mieux la toxicité des traitements antiangiogéniques ? In: *Le cancer du rein, Oncologie pratique*. Paris: Springer; 2008. p. 197—205 [chap. 14].
- [152] Autier J, Mateus C, Wechsler J, Spatz A, Robert C. Effets secondaires cutanés du sorafénib et du sunitinib. *Ann Dermatol Venereol* 2008;135:148—53.
- [153] Manchen E, Robert C, Porta C. Management of tyrosine kinase inhibitor — induced hand — foot skin reaction: viewpoints from the medical oncologist, dermatologist, and oncology nurse. *J Support Oncol* 2011;9:13—23.
- [154] Sibaud V. Toxicité cutanée induite par les thérapies ciblées antiangiogéniques. *Oncologie* 2009;11:291—7.
- [155] Loussilaho G, Le Tourneau C. Inhibiteurs de tyrosine kinase du VEGFR : modalités d'administration et toxicités. In: Faivre S, Raymond E, editors. *Thérapeutiques antiangiogéniques en cancérologie*. Paris: Springer; 2008. p. 39—51 [chap. 4].
- [156] Halimi JM, Azizi M, Bobrie G, Bouché O, Deray G, des Guetz G, et al. Effets vasculaires et rénaux des médicaments anti-angiogéniques : recommandations françaises pour la pratique (SN, SFHTA, APNET, FFCD). *Nephrol Ther* 2008;4:602—15.
- [157] Mourad JJ, Lévy BI. Toxicité cardiovasculaire. In: Robert J, editor. *L'angiogenèse*. Montrouge: John Libbey; 2009. p. 112—27 [chap. 9].

- [158] Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, Hutson TE, Porta C, Bracarda S, et al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet* 2008;372:449—56.
- [159] Gomez-Fernandez C, Garden BC, Wu S, Feldman DR, Lacouture ME. The risk of skin rash and stomatitis with the mammalian target of rapamycin inhibitor temsirolimus: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Eur J Cancer* 2012;48:340—6.
- [160] Ferté C, Paci A, Zizi M, Gonzales DB, Goubar A, Gomez-Roca C, et al. Natural history, management and pharmacokinetics of everolimus-induced-oral ulcers: insights into compliance issues. *Eur J Cancer* 2011;47:2249—55.
- [161] Porta C, Osanto S, Ravaud A, Climent MA, Vaishampayan U, White DA, et al. Management of adverse events associated with the use of everolimus in patients with advanced renal cell carcinoma. *Eur J Cancer* 2011;47:1287—98.
- [162] De Oliveira MA, Martins e Martins F, Wang Q, Sonis S, Demetri G, George S, et al. Clinical presentation and management of mTOR inhibitor-associated stomatitis. *Oral Oncol* 2011;47: 998—1003.
- [163] Dabydeen DA, Jagannathan JP, Ramaiya N, Krajewski K, Schutz FA, Cho DC, et al. Pneumonitis associated with mTOR inhibitors therapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: incidence, radiographic findings and correlation with clinical outcome. *Eur J Cancer* 2012;48:1519—24.

- [164] Duran I, Siu LL, Oza AM, Chung TB, Sturgeon J, Townsley CA, et al. Characterisation of the lung toxicity of the cell cycle inhibitor temsirolimus. *Eur J Cancer* 2006;42:1875—80.
- [165] Harriet S. Walter, Samreen Ahmed. Targeted therapies in cancer
- [166] Rehman, Jayson SGC. Molecular imaging of antiangiogenic agents. *Oncologist* 2005;10:92—103.
- [167] Miller JC, Pien HH, Sahani D, Sorensen AG, Thrall JH. Imaging angiogenesis: applications and potential for drug development. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:172—87.
- [168] Lam JS, Belldegrin AS, Figlin RA. Advances in immune-based therapies of renal cell carcinoma. *Expert Rev Anticancer Ther* 2004;4:1081—96.
- [169] Cindolo L, de la Taille A, Messina G, Romis L, Abbou CC, Altieri V, et al. A preoperative clinical prognostic model for non- metastatic renal cell carcinoma. *BJU Int* 2003;92:901—5.
- [170] Zisman A, Pantuck AJ, Dorey F, Chao DH, Gitlitz BJ, Moldawer N, et al. Mathematical model to predict individual survival for patients with renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2002;20:1368—74.
- [171] Kim HL, Seligson D, Liu X, Janzen N, Bui MH, Yu H, et al. Using tumor markers to predict the survival of patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Urol* 2005;173:1496—501.
- [172] Rini BI, Garcia J, Elson P, Wood L, Shah S, Stephenson A, et al. The effect of sunitinib on primary renal cell carcinoma and facilitation of subsequent surgery. *J Urol* 2012;187:1548—54.

- [173] Thomas AA, Rini BI, Lane BR, Garcia J, Dreicer R, Klein EA, et al. Response of the primary tumor to neoadjuvant sunitinib in patients with advanced renal cell carcinoma. *J Urol* 2009;181:518—23 [discussion 23].
- [174] Cowey CL, Amin C, Pruthi RS, Wallen EM, Nielsen ME, Grigson G, et al. Neoadjuvant clinical trial with sorafenib for patients with stage II or higher renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2010;28:1502—7.
- [175] Silberstein JL, Millard F, Mehrazin R, Kopp R, Bazzi W, DiBlasio CJ, et al. Feasibility and efficacy of neoadjuvant sunitinib before nephron-sparing surgery. *BJU Int* 2010;106:1270—6.
- [176] Abel EJ, Culp SH, Tannir NM, Matin SF, Tamboli P, Jonasch E, et al. Primary tumor response to targeted agents in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2011;59: 10—5.
- [177] Karam JA, Devine CE, Urbauer DL, Lozano M, Maity T, Ahrar K, et al. Phase 2 trial of neoadjuvant axitinib in patients with locally advanced nonmetastatic clear cell renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2014;66:874—80.
- [178] Lane BR, Derweesh IH, Kim HL, O'Malley R, Klink J, Ercole CE, et al. Presurgical sunitinib reduces tumor size and may facilitate partial nephrectomy in patients with renal cell carcinoma. *Urol Oncol* 2015;33, 112 e15—21.
- [179] Powles T, Kayani I, Blank C, Chowdhury S, Horenblas S, Peters J, et al. The safety and efficacy of sunitinib before planned nephrectomy in metastatic clear cell renal cancer. *Ann Oncol* 2011;22:1041—7.
- [180] P. Bigot, G. Pignot, J.-C. Bernhard, J.-J. Patard Thérapies ciblées néoadjuvantes dans le cancer du rein *Progrès en urologie* (2016)26, 191—196

- [181] Robert G, Gabbay G, Bram R, Wallerand H, Deminiere C, Cornelis F, et al. Case study of the month. Complete histologic remission after sunitinib neoadjuvant therapy in T3b renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2009;55:1477—80.
- [182] Karakiewicz PI, Suardi N, Jeldres C, Audet P, Ghosn P, Patard JJ, et al. Neoadjuvant sunitinib induction therapy may effectively down-stage renal cell carcinoma with inferior vena cava thrombosis. *Eur Urol* 2008;53:845—8.
- [183] Cost NG, Delacroix Jr SE, Sleeper JP, Smith PJ, Youssef RF, Chapin BF, et al. The impact of targeted molecular therapies on the level of renal cell carcinoma vena cava tumor thrombus. *Eur Urol* 2011;59:912—8.
- [184] Bigot P, Fardoun T, Bernhard JC, Xylinas E, Berger J, Roupret M, et al. Neoadjuvant targeted molecular therapies in patients undergoing nephrectomy and inferior vena cava thrombectomy: is it useful? *World J Urol* 2014;32:109—14.
- [185] van der Veldt AA, Meijerink MR, van den Eertwegh AJ, Bex A, de Gast G, Haanen JB, et al. Sunitinib for treatment of advanced renal cell cancer: primary tumor response. *Clin Cancer Res* 2008;14:2431—6.
- [186] Hellenthal NJ, Underwood W, Penetrante R, Litwin A, Zhang S, Wilding GE, et al. Prospective clinical trial of preoperative sunitinib in patients with renal cell carcinoma. *J Urol* 2010;184:859—64.
- [187] Chapin BF, Delacroix Jr SE, Culp SH, Noguera Gonzalez GM, Tannir NM, Jonasch E, et al. Safety of presurgical targeted therapy in the setting of metastatic renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2011;60:964—71.
- [188] Jonasch E, Wood CG, Matin SF, Tu SM, Pagliaro LC, Corn PG, et al. Presurgical feasibility study of bevacizumab in untreated patients with

- metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2009;27:4076—81.
- [189] Kats-Ugurlu G, Oosterwijk E, Muselaers S, Oosterwijk-Wakka J, Hulsbergen-van de Kaa C, de Weijert M, et al. Neoadjuvant sorafenib treatment of clear cell renal cell carcinoma and release of circulating tumor fragments. *Neoplasia* 2014;16:221—8.
- [190] Desar IM, Jacobs JH, Hulsbergen-vandeKaa CA, Oyen WJ, Mulders PF, van der Graaf WT, et al. Sorafenib reduces the percentage of tumour infiltrating regulatory T cells in renal cell carcinoma patients. *Int J Cancer* 2011;129:507—12.
- [191] Beuselinck B, Job S, Becht E, Karadimou A, Verkarre V, Couchy G, et al. Molecular subtypes of clear cell renal cell carcinoma are associated with sunitinib response in the metastatic setting. *Clin Cancer Res* 2015;21:1329—39.
- [192] Nikee Awasthee, Vipin Rai, Srinivas Chava, Palanisamy Nallasamy, Ajaikumar B. Kunnumakkara, Anupam Bishayee, Subhash C. Chauhan, Kishore B. Challagundla, Subash C. Gupta . Targeting I kappaB kinases for cancer therapy 2018
- [193] Escudier B, Porta C, Schmidinger M, Algaba F, Patard JJ, Khoo V, et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2014 Sep;25 Suppl 3:iii49-56.
- [194] Rini BI, Escudier B, Tomczak P, Kaprin A, Szczylik C, Hutson TE, et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. *Lancet* 2011;378:1931—9.

- [195] 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;17:917-27.
- [196] Motzer RJ, Porta C, Vogelzang NJ, Sternberg CN, Szczylik C, Zolnierak J, 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* 2011;15:286–96.
- [197] Tannir NM, Jonasch E, Albiges L, Altinmakas E, Ng CS, Matin SF, et al. Everolimus Versus Sunitinib Prospective Evaluation in Metastatic Non-Clear Cell Renal Cell Carcinoma (ESPN): A Randomized Multicenter Phase 2 Trial. *Eur Urol* 2016;69:866-74.
- [198] K. Bensalah, L. Albiges, J.-C. Bernhard, P. Bigot, T. Bodin, R. Boissier, J.-M. Corréas, P. Gimel, J.-A. Long, F.-X. Nouhaud, I. Ouzaïd, P. Paparel, N. Rioux-Leclercq, A. Méjean Recommandations en onco-urologie 2016-2018 du CCAFU : Cancer du rein
- [199] Nizar Tannir, Hans Hammers & Asim Amin (2018): First-line vascular endothelial growth factor-targeted therapy in renal cell carcinoma: priming the tumor microenvironment for immunotherapy, *Current Medical Research and Opinion*, DOI: 10.1080/03007995.2018.1423960 <https://doi.org/10.1080/03007995.2018.1423960>
- [200] Bernhard JC, Pantuck AJ, Wallerand H, Crepel M, Ferrière JM, Bellec L, et al. Predictive Factors for Ipsilateral Recurrence After Nephron-sparing Surgery in Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol* 2010;57:1080-6.

- [201] Tollefson MK, Takahashi N, Leibovich BC. Contemporary imaging modalities for the surveillance of patients with renal cell carcinoma. *Curr Urol Rep* 2007;8:38-43.
- [202] Antonelli A, Cozzoli A, Zani D, Zanotelli T, Nicolai M, Cunico SC, et al. The follow-up management of non-metastatic renal cell carcinoma: definition of a surveillance protocol. *BJU Int* 2007;99:296-300.
- [203] Ljungberg B, Alamdari FI, Rasmuson T, Roos G. Follow-up guidelines for nonmetastatic renal cell carcinoma based on the occurrence of metastases after radical nephrectomy. *BJU Int* 1999;84:405-11.
- [204] Han KR, Bleumer I, Pantuck AJ, Kim HL, Dorey FJ, Janzen NK, et al. Validation of an integrated staging system toward improved prognostication of patients with localized renal cell carcinoma in an international population. *J Urol* 2003;170:2221-4.
- [205] Cindolo L, Chiodini P, Gallo C, Ficarra V, Schips L, Tostain J, et al. Validation by calibration of the UCLA integrated staging system prognostic model for nonmetastatic renal cell carcinoma after nephrectomy. *Cancer* 2008;113:65-71.
- [205]K. Bensalah, L. Albiges, J.-C. Bernhard, Recommandations en oncurologie 2016-2018 du CCAFU : Cancer du rein ,progrès en Urologie (2016), 27, Suppl. 1 S27-S52

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 عضواً في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
- وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
- وأن أمارس مهنتي بوانزع من ضميري وشر في جاعلا صحة مريض هدي في الأول.
- وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
- وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
- وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
- وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
- وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
- وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطرق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
- بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بشري في.

والله على ما أقول شهيد .

جامعة محمد الخامس – الرباط
كلية الطب والصيدلة بالرباط

أطروحة رقم: 229

سنة : 2018

العلاجات المستهدفة في سرطان الكلي في 2018

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرفه

الآنسة: نهلة زيان

المزودة في: 10 أكتوبر 1991 بمرتيل

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: سرطان الكلي النقلي – العلاجات المستهدفة – مثبطات التيروسين كيناز –
مثبطات الهدف التدييات من راباميسين – مضاد لعامل نمو البطانة الأوعية الدموية.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: ياسين نويبي

أستاذ في جراحة المسالك البولية

مشرف

السيد: عبد اللطيف جنان

أستاذ في جراحة المسالك البولية

أعضاء

السيد: طيب كبداني

أستاذ في العلاج بالأشعة

السيد: طيب كبداني

أستاذ في العلاج بالأشعة

السيد: محمد أوقبلي

أستاذ في علم التشريح الدقيق