

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

ANNEE: 2012

THESE N°: 184

**CARCINOME À CELLULES RÉNALES
ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE : UPDATE**

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

Mr. Youssef MAHDI

Né le 29 Novembre 1985 à Rabat

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES: Carcinome à cellules rénales – Voies de signalisation –
Facteurs pronostiques et prédictifs – thérapies ciblées.

JURY

Mr. M. ABBAR

Professeur d'Urologie

Mr. A. ALBOUZIDI

Professeur d'Anatomie Pathologique

Mr. A. AMEUR

Professeur d'Urologie

Mr. A. EL KHATTABI

Professeur de Médecine Interne

PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا
إنك أنت العليم الحكيم

صَلَّى
الْعَظِيمِ

سورة البقرة: الآية: 32



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

1962 – 1969 : Docteur 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

ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Najia HAJJAJ
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines
Professeur Mohammed JIDDANE
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Ali BENOMAR
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Yahia CHERRAH
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

PROFESSEURS :

Février, Septembre, Décembre 1973

1. Pr. CHKILI Taieb Neuropsychiatrie

Janvier et Décembre 1976

2. Pr. HASSAR Mohamed Pharmacologie Clinique

Mars, Avril et Septembre 1980

3. Pr. EL KHAMLI Abdeslam Neurochirurgie

4. Pr. MESBAHI Redouane Cardiologie

Mai et Octobre 1981

5. Pr. BOUZOUBAA Abdelmajid Cardiologie

6. Pr. EL MANOUAR Mohamed Traumatologie-Orthopédie

7. Pr. HAMANI Ahmed* Cardiologie

8. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih Chirurgie Cardio-Vasculaire

9. Pr. SBIHI Ahmed Anesthésie – Réanimation

10. Pr. TAOBANE Hamid* Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

11. Pr. ABROUQ Ali* Oto-Rhino-Laryngologie

12. Pr. BENOMAR M'hammed Chirurgie-Cardio-Vasculaire

13. Pr. BENSOUA Mohamed Anatomie

14. Pr. BENOSMAN Abdellatif Chirurgie Thoracique

15. Pr. LAHBABI ép. AMRANI Naïma Physiologie

Novembre 1983

- 16. Pr. ALAOUI TAHIRI Kébir*
- 17. Pr. BALAFREJ Amina
- 18. Pr. BELLAKHDAR Fouad
- 19. Pr. HAJJAJ ép. HASSOUNI Najia
- 20. Pr. SRAIRI Jamal-Eddine

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Neurochirurgie
Rhumatologie
Cardiologie

Décembre 1984

- 21. Pr. BOUCETTA Mohamed*
- 22. Pr. EL GUEDDARI Brahim El Khalil
- 23. Pr. MAAOUNI Abdelaziz
- 24. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
- 25. Pr. NAJI M'Barek *
- 26. Pr. SETTAF Abdellatif

Neurochirurgie
Radiothérapie
Médecine Interne
Anesthésie -Réanimation
Immuno-Hématologie
Chirurgie

Novembre et Décembre 1985

- 27. Pr. BENJELLOUN Halima
- 28. Pr. BENSaid Younes
- 29. Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa
- 30. Pr. IHRAI Hssain *
- 31. Pr. IRAQI Ghali
- 32. Pr. KZADRI Mohamed

Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Neurologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale
Pneumo-phtisiologie
Oto-Rhino-laryngologie

Janvier, Février et Décembre 1987

- 33. Pr. AJANA Ali
- 34. Pr. AMMAR Fanid
- 35. Pr. CHAHED OUAZZANI Houria ép.TAOBANE
- 36. Pr. EL FASSY FIHRI Mohamed Taoufiq
- 37. Pr. EL HAITEM Naïma
- 38. Pr. EL MANSOURI Abdellah*
- 39. Pr. EL YAACOUBI Moradh
- 40. Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
- 41. Pr. LACHKAR Hassan
- 42. Pr. OHAYON Victor*
- 43. Pr. YAHYAOUI Mohamed

Radiologie
Pathologie Chirurgicale
Gastro-Entérologie
Pneumo-phtisiologie
Cardiologie
Chimie-Toxicologie Expertise
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

- 44. Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib
- 45. Pr. DAFIRI Rachida
- 46. Pr. FAIK Mohamed
- 47. Pr. HERMAS Mohamed
- 48. Pr. TOLOUNE Farida*

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie
Urologie
Traumatologie Orthopédie
Médecine Interne

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

- 49. Pr. ADN AOUI Mohamed
- 50. Pr. AOUNI Mohamed

Médecine Interne
Médecine Interne

51. Pr. BENAMEUR Mohamed*
52. Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali
53. Pr. CHAD Bouziane
54. Pr. CHKOFF Rachid
55. Pr. KHARBACH Aïcha
56. Pr. MANSOURI Fatima
57. Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda
58. Pr. SEDRATI Omar*
59. Pr. TAZI Saoud Anas

Février Avril Juillet et Décembre 1991

60. Pr. AL HAMANY Zaïtounia
61. Pr. ATMANI Mohamed*
62. Pr. AZZOUZI Abderrahim
63. Pr. BAYAHIA Rabéa ép. HASSAM
64. Pr. BELKOUCHI Abdelkader
65. Pr. BENABDELLAH Chahrazad
66. Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdellatif
67. Pr. BENSOUDA Yahia
68. Pr. BERRAHO Amina
69. Pr. BEZZAD Rachid
70. Pr. CHABRAOUI Layachi
71. Pr. CHANA El Houssaine*
72. Pr. CHERRAH Yahia
73. Pr. CHOKAIRI Omar
74. Pr. FAJRI Ahmed*
75. Pr. JANATI Idrissi Mohamed*
76. Pr. KHATTAB Mohamed
77. Pr. NEJMI Maati
78. Pr. OUAAALINE Mohammed*
79. Pr. SOULAYMANI Rachida ép. BENCHEIKH
80. Pr. TAOUFIK Jamal

Décembre 1992

81. Pr. AHALLAT Mohamed
82. Pr. BENOUDA Amina
83. Pr. BENSOUDA Adil
84. Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
85. Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
86. Pr. CHRAIBI Chafiq
87. Pr. DAOUDI Rajae
88. Pr. DEHAYNI Mohamed*
89. Pr. EL HADDOURY Mohamed

Radiologie
Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Urologie
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Neurologie
Dermatologie
Anesthésie Réanimation

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Hématologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Ophtalmologie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Psychiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
Pharmacologie
Chimie thérapeutique

Chirurgie Générale
Microbiologie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Anesthésie Réanimation

- 90. Pr. EL OUAHABI Abdessamad
- 91. Pr. FELLAT Rokaya
- 92. Pr. GHAFIR Driss*
- 93. Pr. JIDDANE Mohamed
- 94. Pr. OUAZZANI TAIBI Med Charaf Eddine
- 95. Pr. TAGHY Ahmed
- 96. Pr. ZOUHDI Mimoun

Mars 1994

- 97. Pr. AGNAOU Lahcen
- 98. Pr. AL BAROUDI Saad
- 99. Pr. BENCHERIFA Fatiha
- 100. Pr. BENJAAFAR Nouredine
- 101. Pr. BENJELLOUN Samir
- 102. Pr. BEN RAIS Nozha
- 103. Pr. CAOUI Malika
- 104. Pr. CHRAIBI Abdelmjid
- 105. Pr. EL AMRANI Sabah ép. AHALLAT
- 106. Pr. EL AOUAD Rajae
- 107. Pr. EL BARDOUNI Ahmed
- 108. Pr. EL HASSANI My Rachid
- 109. Pr. EL IDRISSI LAMGHARI Abdennaceur
- 110. Pr. EL KIRAT Abdelmajid*
- 111. Pr. ERROUGANI Abdelkader
- 112. Pr. ESSAKALI Malika
- 113. Pr. ETTAYEBI Fouad
- 114. Pr. HADRI Larbi*
- 115. Pr. HASSAM Badredine
- 116. Pr. IFRINE Lahssan
- 117. Pr. JELTHI Ahmed
- 118. Pr. MAHFOUD Mustapha
- 119. Pr. MOUDENE Ahmed*
- 120. Pr. OULBACHA Said
- 121. Pr. RHRAB Brahim
- 122. Pr. SENOUCI Karimaép. BELKHADIR
- 123. Pr. SLAOUI Anas

Mars 1994

- 124. Pr. ABBAR Mohamed*
- 125. Pr. ABDELHAK M'barek
- 126. Pr. BELAIDI Halima
- 127. Pr. BRAHMI Rida Slimane
- 128. Pr. BENTAHILA Abdelali

Neurochirurgie
 Cardiologie
 Médecine Interne
 Anatomie
 Gynécologie Obstétrique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie

Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Ophtalmologie
 Radiothérapie
 Chirurgie Générale
 Biophysique
 Biophysique
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Gynécologie Obstétrique
 Immunologie
 Traumato-Orthopédie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Chirurgie Cardio- Vasculaire
 Chirurgie Générale
 Immunologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Médecine Interne
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Anatomie Pathologique
 Traumatologie – Orthopédie
 Traumatologie- Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Gynécologie –Obstétrique
 Dermatologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire

Urologie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Neurologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie

129. Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
130. Pr. BERRADA Mohamed Saleh
131. Pr. CHAMI Ilham
132. Pr. CHERKAoui Lalla Ouafae
133. Pr. EL ABBADI Najia
134. Pr. HANINE Ahmed*
135. Pr. JALIL Abdelouahed
136. Pr. LAKHDAR Amina
137. Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

138. Pr. ABOUQUAL Redouane
139. Pr. AMRAoui Mohamed
140. Pr. BAIDADA Abdelaziz
141. Pr. BARGACH Samir
142. Pr. BEDDOUCHE Amokrane*
143. Pr. BENAZZOuz Mustapha
144. Pr. CHAARI Jilali*
145. Pr. DIMOU M'barek*
146. Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine*
147. Pr. EL MESNAoui Abbes
148. Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
149. Pr. FERHATI Driss
150. Pr. HASSOUNI Fadi
151. Pr. HDA Abdelhamid*
152. Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
153. Pr. IBRAHIMY Wafaa
154. Pr. MANSOURI Aziz
155. Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
156. Pr. RZIN Abdelkader*
157. Pr. SEFIANI Abdelaziz
158. Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

159. Pr. AMIL Touriya*
160. Pr. BELKACEM Rachid
161. Pr. BELMAHI Amin
162. Pr. BOULANOuar Abdelkrim
163. Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
164. Pr. EL MELLOUKI Ouafae*
165. Pr. GAOUZI Ahmed
166. Pr. MAHFOUDI M'barek*
167. Pr. MOHAMMADINE EL Hamid

Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Neurochirurgie
Radiologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Urologie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Gynécologie Obstétrique
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
Cardiologie
Urologie
Ophtalmologie
Radiothérapie
Ophtalmologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Génétique
Réanimation Médicale

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Chirurgie réparatrice et plastique
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Parasitologie
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Générale

- 168. Pr. MOHAMMADI Mohamed
- 169. Pr. MOULINE Soumaya
- 170. Pr. OUADGHIRI Mohamed
- 171. Pr. OUZEDDOUN Naima
- 172. Pr. ZBIR EL Mehdi*

Novembre 1997

- 173. Pr. ALAMI Mohamed Hassan
- 174. Pr. BEN AMAR Abdesslem
- 175. Pr. BEN SLIMANE Lounis
- 176. Pr. BIROUK Nazha
- 177. Pr. BOULAICH Mohamed
- 178. Pr. CHAOUIR Souad*
- 179. Pr. DERRAZ Said
- 180. Pr. ERREIMI Naima
- 181. Pr. FELLAT Nadia
- 182. Pr. GUEDDARI Fatima Zohra
- 183. Pr. HAIMEUR Charki*
- 184. Pr. KANOUNI NAWAL
- 185. Pr. KOUTANI Abdellatif
- 186. Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
- 187. Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
- 188. Pr. NAZI M'barek*
- 189. Pr. OUAHABI Hamid*
- 190. Pr. SAFI Lahcen*
- 191. Pr. TAOUFIQ Jallal
- 192. Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Novembre 1998

- 193. Pr. AFIFI RAJAA
- 194. Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali*
- 195. Pr. ALOUANE Mohammed*
- 196. Pr. BENOMAR ALI
- 197. Pr. BOUGTABAbdesslam
- 198. Pr. ER RIHANI Hassan
- 199. Pr. EZZAITOUNI Fatima
- 200. Pr. KABBAJ Najat
- 201. Pr. LAZRAK Khalid (M)

Novembre 1998

- 202. Pr. BENKIRANE Majid*
- 203. Pr. KHATOURI ALI*
- 204. Pr. LABRAIMI Ahmed*

Médecine Interne
Pneumo-phtisiologie
Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie

Gynécologie-Obstétrique
Chirurgie Générale
Urologie
Neurologie
O.RL.
Radiologie
Neurochirurgie
Pédiatrie
Cardiologie
Radiologie
Anesthésie Réanimation
Physiologie
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Cardiologie
Neurologie
Anesthésie Réanimation
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Gastro-Entérologie
Pneumo-phtisiologie
Oto-Rhino-Laryngologie
Neurologie
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Néphrologie
Radiologie
Traumatologie Orthopédie

Hématologie
Cardiologie
Anatomie Pathologique

Janvier 2000

205. Pr. ABID Ahmed*	Pneumophtisiologie
206. Pr. AIT OUMAR Hassan	Pédiatrie
207. Pr. BENCHERIF My Zahid	Ophtalmologie
208. Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd	Pédiatrie
209. Pr. BOURKADI Jamal-Eddine	Pneumo-phtisiologie
210. Pr. CHAOUI Zineb	Ophtalmologie
211. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer	Chirurgie Générale
212. Pr. ECHARRAB El Mahjoub	Chirurgie Générale
213. Pr. EL FTOUH Mustapha	Pneumo-phtisiologie
214. Pr. EL MOSTARCHID Brahim*	Neurochirurgie
215. Pr. EL OTMANYAzzedine	Chirurgie Générale
216. Pr. GHANNAM Rachid	Cardiologie
217. Pr. HAMMANI Lahcen	Radiologie
218. Pr. ISMAILI Mohamed Hatim	Anesthésie-Réanimation
219. Pr. ISMAILI Hassane*	Traumatologie Orthopédie
220. Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss	Gastro-Entérologie
221. Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*	Anesthésie-Réanimation
222. Pr. TACHINANTE Rajae	Anesthésie-Réanimation
223. Pr. TAZI MEZALEK Zoubida	Médecine Interne

Novembre 2000

224. Pr. AIDI Saadia	Neurologie
225. Pr. AIT OURHROUI Mohamed	Dermatologie
226. Pr. AJANA Fatima Zohra	Gastro-Entérologie
227. Pr. BENAMR Said	Chirurgie Générale
228. Pr. BENCHEKROUN Nabiha	Ophtalmologie
229. Pr. CHERTI Mohammed	Cardiologie
230. Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma	Anesthésie-Réanimation
231. Pr. EL HASSANI Amine	Pédiatrie
232. Pr. EL IDGHIRI Hassan	Oto-Rhino-Laryngologie
233. Pr. EL KHADER Khalid	Urologie
234. Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*	Rhumatologie
235. Pr. GHARBI Mohamed El Hassan	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
236. Pr. HSSAIDA Rachid*	Anesthésie-Réanimation
237. Pr. LACHKAR Azzouz	Urologie
238. Pr. LAHLOU Abdou	Traumatologie Orthopédie
239. Pr. MAFTAH Mohamed*	Neurochirurgie
240. Pr. MAHASSINI Najat	Anatomie Pathologique
241. Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae	Pédiatrie
242. Pr. NASSIH Mohamed*	Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
243. Pr. ROUIMI Abdelhadi	Neurologie

Décembre 2001

244. Pr. ABABOU Adil	Anesthésie-Réanimation
245. Pr. AOUAD Aicha	Cardiologie
246. Pr. BALKHI Hicham*	Anesthésie-Réanimation
247. Pr. BELMEKKI Mohammed	Ophtalmologie
248. Pr. BENABDELJIL Maria	Neurologie
249. Pr. BENAMAR Loubna	Néphrologie
250. Pr. BENAMOR Jouda	Pneumo-phtisiologie
251. Pr. BENELBARHDADI Imane	Gastro-Entérologie
252. Pr. BENNANI Rajae	Cardiologie
253. Pr. BENOUACHANE Thami	Pédiatrie
254. Pr. BENYOUSSEF Khalil	Dermatologie
255. Pr. BERRADA Rachid	Gynécologie Obstétrique
256. Pr. BEZZA Ahmed*	Rhumatologie
257. Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi	Anatomie
258. Pr. BOUHOUCHE Rachida	Cardiologie
259. Pr. BOUMDIN El Hassane*	Radiologie
260. Pr. CHAT Latifa	Radiologie
261. Pr. CHELLAOUI Mounia	Radiologie
262. Pr. DAALI Mustapha*	Chirurgie Générale
263. Pr. DRISSI Sidi Mourad*	Radiologie
264. Pr. EL HAJOUI Ghziel Samira	Gynécologie Obstétrique
265. Pr. EL HIJRI Ahmed	Anesthésie-Réanimation
266. Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid	Neuro-Chirurgie
267. Pr. EL MADHI Tarik	Chirurgie-Pédiatrique
268. Pr. EL MOUSSAIF Hamid	Ophtalmologie
269. Pr. EL OUNANI Mohamed	Chirurgie Générale
270. Pr. EL QUESSAR Abdeljlil	Radiologie
271. Pr. ETTAIR Said	Pédiatrie
272. Pr. GAZZAZ Miloudi*	Neuro-Chirurgie
273. Pr. GOURINDA Hassan	Chirurgie-Pédiatrique
274. Pr. HRORA Abdelmalek	Chirurgie Générale
275. Pr. KABBAJ Saad	Anesthésie-Réanimation
276. Pr. KABIRI EL Hassane*	Chirurgie Thoracique
277. Pr. LAMRANI Moulay Omar	Traumatologie Orthopédie
278. Pr. LEKEHAL Brahim	Chirurgie Vasculaire Périphérique
279. Pr. MAHASSIN Fattouma*	Médecine Interne
280. Pr. MEDARHRI Jalil	Chirurgie Générale
281. Pr. MIKDAME Mohammed*	Hématologie Clinique
282. Pr. MOHSINE Raouf	Chirurgie Générale
283. Pr. NABIL Samira	Gynécologie Obstétrique

284. Pr. NOUINI Yassine
285. Pr. OUALIM Zouhir*
286. Pr. SABBAH Farid
287. Pr. SEFIANI Yasser
288. Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia
289. Pr. TAZI MOUKHA Karim

Décembre 2002

290. Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
291. Pr. AMEUR Ahmed *
292. Pr. AMRI Rachida
293. Pr. AOURARH Aziz*
294. Pr. BAMOU Youssef *
295. Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
296. Pr. BENBOUAZZA Karima
297. Pr. BENZEKRI Laila
298. Pr. BENZZOUBEIR Nadia*
299. Pr. BERNOUSSI Zakiya
300. Pr. BICHRA Mohamed Zakariya
301. Pr. CHOHO Abdelkrim *
302. Pr. CHKIRATE Bouchra
303. Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
304. Pr. EL ALJ Haj Ahmed
305. Pr. EL BARNOUSSI Leila
306. Pr. EL HAOURI Mohamed *
307. Pr. EL MANSARI Omar*
308. Pr. ES-SADEL Abdelhamid
309. Pr. FILALI ADIB Abdelhai
310. Pr. HADDOUR Leila
311. Pr. HAJJI Zakia
312. Pr. IKEN Ali
313. Pr. ISMAEL Farid
314. Pr. JAAFAR Abdeloihab*
315. Pr. KRIOULE Yamina
316. Pr. LAGHMARI Mina
317. Pr. MABROUK Hfid*
318. Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
319. Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
320. Pr. MOUSTAINE My Rachid
321. Pr. NAITLHO Abdelhamid*
322. Pr. OUJILAL Abdelilah
323. Pr. RACHID Khalid *

Urologie
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie
Urologie

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

324. Pr. RAISS Mohamed	Chirurgie Générale
325. Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*	Pneumophtisiologie
326. Pr. RHOUE Hakima	Néphrologie
327. Pr. SIAH Samir *	Anesthésie Réanimation
328. Pr. THIMOU Amal	Pédiatrie
329. Pr. ZENTAR Aziz*	Chirurgie Générale
330. Pr. ZRARA Ibtisam*	Anatomie Pathologique

PROFESSEURS AGREGES :

Janvier 2004

331. Pr. ABDELLAH El Hassan	Ophtalmologie
332. Pr. AMRANI Mariam	Anatomie Pathologique
333. Pr. BENBOUZID Mohammed Anas	Oto-Rhino-Laryngologie
334. Pr. BENKIRANE Ahmed*	Gastro-Entérologie
335. Pr. BENRAMDANE Larbi*	Chimie Analytique
336. Pr. BOUGHALEM Mohamed*	Anesthésie Réanimation
337. Pr. BOULAADAS Malik	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
338. Pr. BOURAZZA Ahmed*	Neurologie
339. Pr. CHAGAR Belkacem*	Traumatologie Orthopédie
340. Pr. CHERRADI Nadia	Anatomie Pathologique
341. Pr. EL FENNI Jamal*	Radiologie
342. Pr. EL HANCHI ZAKI	Gynécologie Obstétrique
343. Pr. EL KHORASSANI Mohamed	Pédiatrie
344. Pr. EL YOUNASSI Badreddine*	Cardiologie
345. Pr. HACHI Hafid	Chirurgie Générale
346. Pr. JABOUIRIK Fatima	Pédiatrie
347. Pr. KARMANE Abdelouahed	Ophtalmologie
348. Pr. KHABOUZE Samira	Gynécologie Obstétrique
349. Pr. KHARMAZ Mohamed	Traumatologie Orthopédie
350. Pr. LEZREK Mohammed*	Urologie
351. Pr. MOUGHIL Said	Chirurgie Cardio-Vasculaire
352. Pr. NAOUMI Asmae*	Ophtalmologie
353. Pr. SAADI Nozha	Gynécologie Obstétrique
354. Pr. SASSENOU ISMAIL*	Gastro-Entérologie
355. Pr. TARIB Abdelilah*	Pharmacie Clinique
356. Pr. TIJAMI Fouad	Chirurgie Générale
357. Pr. ZARZUR Jamila	Cardiologie

Janvier 2005

358. Pr. ABBASSI Abdellah	Chirurgie Réparatrice et Plastique
359. Pr. AL KANDRY Sif Eddine*	Chirurgie Générale
360. Pr. ALAOUI Ahmed Essaid	Microbiologie
361. Pr. ALLALI Fadoua	Rhumatologie
362. Pr. AMAR Yamama	Néphrologie
363. Pr. AMAZOUZI Abdellah	Ophtalmologie
364. Pr. AZIZ Noureddine*	Radiologie
365. Pr. BAHIRI Rachid	Rhumatologie
366. Pr. BARKAT Amina	Pédiatrie
367. Pr. BENHALIMA Hanane	Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
368. Pr. BENHARBIT Mohamed	Ophtalmologie
369. Pr. BENYASS Aatif	Cardiologie
370. Pr. BERNOUSSI Abdelghani	Ophtalmologie
371. Pr. BOUKLATA Salwa	Radiologie
372. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed	Ophtalmologie
373. Pr. DOUDOUH Abderrahim*	Biophysique
374. Pr. EL HAMZAoui Sakina	Microbiologie
375. Pr. HAJJI Leila	Cardiologie
376. Pr. HESSISSEN Leila	Pédiatrie
377. Pr. JIDAL Mohamed*	Radiologie
378. Pr. KARIM Abdelouahed	Ophtalmologie
379. Pr. KENDOOUSSI Mohamed*	Cardiologie
380. Pr. LAAROUSSI Mohamed	Chirurgie Cardio-vasculaire
381. Pr. LYAGOUBI Mohammed	Parasitologie
382. Pr. NIAMANE Radouane*	Rhumatologie
383. Pr. RAGALA Abdelhak	Gynécologie Obstétrique
384. Pr. SBIHI Souad	Histo-Embryologie Cytogénétique
385. Pr. TNACHERI OUAZZANI Btissam	Ophtalmologie
386. Pr. ZERAIDI Najia	Gynécologie Obstétrique

AVRIL 2006

423. Pr. ACHEMLAL Lahsen*	Rhumatologie
424. Pr. AFIFI Yasser	Dermatologie
425. Pr. AKJOUJ Said*	Radiologie
426. Pr. BELGNAOUI Fatima Zahra	Dermatologie
427 Pr. BELMEKKI Abdelkader*	Hématologie
428. Pr. BENCHEIKH Razika	O.R.L
429 Pr. BIYI Abdelhamid*	Biophysique
430. Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine	Chirurgie - Pédiatrique
431. Pr. BOULAHYA Abdellatif*	Chirurgie Cardio – Vasculaire

432. Pr. CHEIKHAOUI Younes
 433. Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
 434. Pr. DOGHMI Nawal
 435. Pr. ESSAMRI Wafaa
 436. Pr. FELLAT Ibtissam
 437. Pr. FAROUDY Mamoun
 438. Pr. GHADOUANE Mohammed*
 439. Pr. HARMOUCHE Hicham
 440. Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
 441. Pr. IDRIS LAHLOU Amine
 442. Pr. JROUNDI Laila
 443. Pr. KARMOUNI Tariq
 444. Pr. KILI Amina
 445. Pr. KISRA Hassan
 446. Pr. KISRA Mounir
 447. Pr. KHARCHAFI Aziz*
 448. Pr. LAATIRIS Abdelkader*
 449. Pr. LMIMOUNI Badreddine*
 450. Pr. MANSOURI Hamid*
 451. Pr. NAZIH Naoual
 452. Pr. OUANASS Abderrazzak
 453. Pr. SAFI Soumaya*
 454. Pr. SEKKAT Fatima Zahra
 455. Pr. SEFIANI Sana
 456. Pr. SOUALHI Mouna
 457. Pr. TELLAL Saïda*
 458. Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

458. Pr. LARAQUI HOUSSEINI Leila
 459. Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 460. Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid
 461. Pr. LALAOUI SALIM Jaafar *
 462. Pr. BAITE Abdelouahed *
 463. Pr. TOUATI Zakia
 464. Pr. OUZZIF Ez zohra *
 465. Pr. BALOUCH Lhousaine *
 466. Pr. SELKANE Chakir *
 467. Pr. EL BEKKALI Youssef *
 468. Pr. AIT HOUSSA Mahdi *
 469. Pr. EL ABSI Mohamed
 470. Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *

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

Anatomie pathologique
 Anesthésie réanimation
 Anesthésier réanimation
 Anesthésie réanimation
 Anesthésie réanimation
 Cardiologie
 Biochimie
 Biochimie
 Chirurgie cardio vasculaire
 Chirurgie cardio vasculaire
 Chirurgie cardio vasculaire
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale

471. Pr. ACHOUR Abdessamad*	Chirurgie générale
472. Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*	Chirurgie générale
473. Pr. GHARIB Nouredine	Chirurgie plastique
474. Pr. TABERKANET Mustafa *	Chirurgie vasculaire périphérique
475. Pr. ISMAILI Nadia	Dermatologie
476. Pr. MASRAR Azlarab	Hématologie biologique
477. Pr. RABHI Monsef *	Médecine interne
478. Pr. MRABET Mustapha *	Médecine préventive santé publique et hygiène
479. Pr. SEKHSOKH Yessine *	Microbiologie
480. Pr. SEFFAR Myriame	Microbiologie
481. Pr. LOUZI Lhoussain *	Microbiologie
482. Pr. MRANI Saad *	Virologie
483. Pr. GANA Rachid	Neuro chirurgie
484. Pr. ICHOU Mohamed *	Oncologie médicale
485. Pr. TACHFOUTI Samira	Ophtalmologie
486. Pr. BOUTIMZINE Nourdine	Ophtalmologie
487. Pr. MELLAL Zakaria	Ophtalmologie
488. Pr. AMMAR Haddou *	ORL
489. Pr. AOUI Sarra	Parasitologie
490. Pr. TLIGUI Houssain	Parasitologie
491. Pr. MOUTAJ Redouane *	Parasitologie
492. Pr. ACHACHI Leila	Pneumo phtisiologie
493. Pr. MARC Karima	Pneumo phtisiologie
494. Pr. BENZIANE Hamid *	Pharmacie clinique
495. Pr. CHERKAoui Naoual *	Pharmacie galénique
496. Pr. EL OMARI Fatima	Psychiatrie
497. Pr. MAHI Mohamed *	Radiologie
498. Pr. RADOUANE Bouchaib*	Radiologie
499. Pr. KEBDANI Tayeb	Radiothérapie
500. Pr. SIFAT Hassan *	Radiothérapie
501. Pr. HADADI Khalid *	Radiothérapie
502. Pr. ABIDI Khalid	Réanimation médicale
503. Pr. MADANI Naoufel	Réanimation médicale
504. Pr. TANANE Mansour *	Traumatologie orthopédie
505. Pr. AMHAJJI Larbi *	Traumatologie orthopédie

Mars 2009

Pr. BJIJOU Younes	Anatomie
Pr. AZENDOUR Hicham *	Anesthésie Réanimation
Pr. BELYAMANI Lahcen*	Anesthésie Réanimation
Pr. BOUHSAIN Sanae *	Biochimie
Pr. OUKERRAJ Latifa	Cardiologie

Pr. LAMSAOURI Jamal *
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. AMAHZOUNE Brahim*
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim *
 Pr. BOUNAIM Ahmed *
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. CHTATA Hassan Toufik *
 Pr. BOUI Mohammed *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. CHAKOUR Mohammed *
 Pr. DOGHMI Kamal *
 Pr. ABOUZAHIR Ali *
 Pr. ENNIBI Khalid *
 Pr. EL OUENNASS Mostapha
 Pr. ZOUHAIR Said*
 Pr. L'kassimi Hachemi*
 Pr. AKHADDAR Ali *
 Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
 Pr. AGADR Aomar *
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *
 Pr. BASSOU Driss *
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha *
 Pr. KADI Said *

Octobre 2010

Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. CHERRADI Ghizlan
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. KANOUNI Lamya
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*

Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Dermatologie
 Gastro-entérologie
 Gynécologie obstétrique
 Hématologie biologique
 Hématologie biologique
 Hématologie clinique
 Médecine interne
 Médecine interne
 Microbiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Neuro-chirurgie
 Neurologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Pneumo-phtisiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Rhumatologie
 Traumatologie orthopédique
 Traumatologie orthopédique

Médecine interne
 Gastro entérologie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie réanimation
 Radiothérapie
 Radiologie

Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. MALIH Mohamed*
 Pr. BOUSSIF Mohamed*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. RAISSOUNI Zakaria*
 Pr. BOUAITY Brahim*
 Pr. LEZREK Mounir
 Pr. NAZIH Mouna*
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. ZOUAIDIA Fouad
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. CHADLI Mariama*

Radiologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Médecine aérologique
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Chirurgie pédiatrique
 Urologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie orthopédie
 ORL
 Ophtalmologie
 Hématologie
 Anatomie pathologique
 Anatomie pathologique
 Physiologie
 Biochimie chimie
 Microbiologie

ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS

1. Pr. ABOUDRAR Saadia
2. Pr. ALAMI OUHABI Naima
3. Pr. ALAOUI KATIM
4. Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
5. Pr. ANSAR M'hammed
6. Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
7. Pr. BOUHOUCHE Ahmed
8. Pr. BOURJOUANE Mohamed
9. Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia
10. Pr. DAKKA Taoufiq
11. Pr. DRAOUI Mustapha
12. Pr. EL GUESSABI Lahcen
13. Pr. ETTAIB Abdelkader
14. Pr. FAOUZI Moulay El Abbes
15. Pr. HMAMOUCHE Mohamed
16. Pr. IBRAHIMI Azeddine
17. Pr. KABBAJ Ouafae
18. Pr. KHANFRI Jamal Eddine
19. Pr. REDHA Ahlam
20. Pr. OULAD BOUYAHYA IDRIS Med
21. Pr. TOUATI Driss
22. Pr. ZAHIDI Ahmed
23. Pr. ZELLOU Amina

Physiologie
 Biochimie
 Pharmacologie
 Histologie-Embryologie
 Chimie Organique et Pharmacie Chimique
 Applications Pharmaceutiques
 Génétique Humaine
 Microbiologie
 Biochimie
 Physiologie
 Chimie Analytique
 Pharmacognosie
 Zootechnie
 Pharmacologie
 Chimie Organique

 Biochimie
 Biologie
 Biochimie
 Chimie Organique
 Pharmacognosie
 Pharmacologie
 Chimie Organique

*** Enseignants Militaires**



Dédicaces

A mes chers parents

*C'est bien grâce à vous, après Dieu, que je suis arrivé
là.*

*En écrivant ces mots en ce moment, je revois tous les
instants passés à vos côtés.*

*J'espère pouvoir vous rendre ne serait-ce qu'un petit
peu de ce que vous m'avez procuré en terme de bonheur,
de sacrifice et de confiance.*

Maman, papa, je vous aime.

A Amine

Une grande pensée à mon petit frère.

*Ca fait maintenant 25 ans qu'on se connaît, j'espère
que ca va encore durer.*

*Je prie Dieu pour que tu te rétablisses le plus vite
possible.*

*Et je te souhaite bon courage dans tes études et dans
ta vie personnelle*

Salut.

A Maryam

*A ma moitié, ma femme, ma meilleure amie, ma
confidente.*

*Aucun mot ne pourra exprimer l'amour et l'estime
que je te porte.*

Ta venue a illuminé ma vie.

Que Dieu te garde.

Je t'aime.

A ma très chère famille

*Je vous remercie pour tous les moments de joie et de
fêtes que nous avons partagés.*

*Je vous remercie aussi pour tous les moments de rire
et de folie.*

Merci pour votre soutien et encouragement.

J'espère que vous êtes fiers de moi.

Je vous aime.

A tous mes amis et collègues

*Je dédie également ce travail à vous, mes chers amis
et collègues, médecins et étudiants.*

*Nous avons partagé beaucoup de choses, et j'espère
que ca va continuer.*

*Une spéciale pensée à mes amis les médecins internes
du CHU de Rabat, et à ceux de l'anatomie
pathologique, désormais mes collègues de tous les jours,
et tout spécialement Salma, Abir, Hafsa et Nawal.*

Bon courage à nous tous.

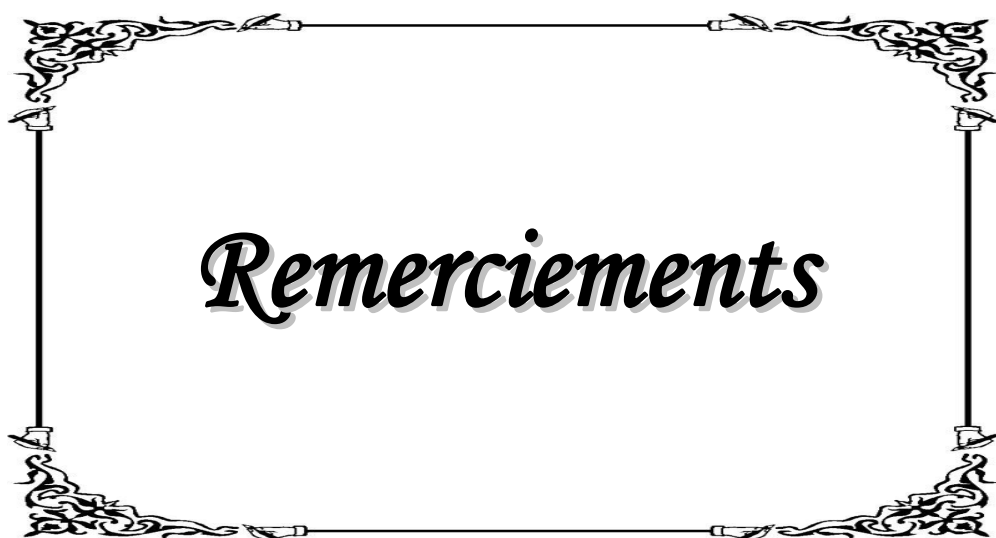
Au Dr OUKABLI Mohamed

*Je vous remercie, cher maître, pour votre aide et vos
encouragements.*

*J'ai eu la chance et le plaisir de vous côtoyer pendant
une année.*

*Vous avez toujours montré des qualités
professionnelles et humaines exceptionnelles.*

Encore une fois, merci.



Remerciements

A notre maître et Président de thèse

Mr ABBAR Mohamed

Professeur d'urologie

*Nous vous remercions pour le grand honneur que vous
nous faites en acceptant de présider cette thèse.*

*Votre compétence, votre dynamisme, ainsi que vos qualités
humaines et professionnelles exemplaires ont toujours suscité
notre admiration.*

*Qu'il soit permis, cher maître, de vous exprimer notre
sincère reconnaissance, notre profond respect et notre plus
grande estime.*

À notre maître et rapporteur de thèse

Mr ALBOUZIDI Abderrahmane

Professeur d'anatomie pathologique

Vous nous avez inspiré le sujet de thèse, vous nous avez guidé tout au long de son élaboration, avec bienveillance, compréhension, flexibilité et disponibilité.

C'est également à vos côtés, cher maître, que j'ai fait mes premiers pas dans la spécialité que j'ai choisie, l'anatomie pathologique.

Votre accueil si simple, pour l'un de vos élèves, vos qualités humaines rares, vos qualités professionnelles ont été un enseignant complémentaire pour notre vie professionnelle et privée.

Veuillez accepter ici, cher maître, l'expression de notre gratitude et l'expression de notre profonde reconnaissance.

A notre maître et juge de thèse

Mr AMEUR Ahmed

Professeur d'urologie

*C'est pour nous un immense plaisir de vous voir siéger
parmi le jury de notre thèse. Nous avons toujours été
impressionnés par vos qualités humaines et professionnelles.*

*Veillez agréer, cher maître, nos dévouements et notre
éternelle reconnaissance.*

À notre maître et juge de thèse
Mr EL KHATTABI Abdessadek
Professeur de médecine interne

Merci d'avoir accepté avec gentillesse de faire partie de ce jury, et d'avoir apporté votre compétence dans le jugement de ce travail.

Je tiens à vous témoigner de ma plus vive reconnaissance pour votre rigueur scientifique, la qualité de votre enseignement et votre amabilité.

Soyez assuré de mes sentiments les plus respectueux.



Sommaire

Introduction	1
Intérêt du travail.....	3
Epidémiologie et facteurs de risque du cancer du rein.....	5
Classification OMS des tumeurs rénales	9
Facteurs pronostiques usuels du cancer du rein	15
Biologie du cancer à cellules rénales	18
A - Différentes voies moléculaires impliquées dans la carcinogenèse	19
B - Classification moléculaire précise des sous-types du cancer rénal en utilisant la signature microARN	31
C - Biomarqueurs pronostiques et thérapeutiques potentiels.....	43
Impact clinique de la biologie moléculaire	62
1- Défis méthodologiques.....	62
2 - Défis biologiques	67
3 - Défis pathologiques	69
Impact thérapeutique: thérapies ciblées.....	75
Conclusion.....	86
Résumés	87
Références	91

Abréviations

Akt : Protéine kinase 1

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

BHD : Birt-Hogg-Dubé

C : Carcinome

CA IX : Anhydrase Carbonique IX

CCCR : Carcinome à Cellules Claires du Rein

CCR : carcinome à cellules rénales

CSS : Survie Spécifique du Cancer

Cul 2 : Culin 2

EGF : Facteur de Croissance Epidermique

EGFR : Récepteur du Facteur de Croissance Epidermique

HGF : Facteur de Croissance Hépatocytaire

El B : Elongin B

El C : Elongin C

EPO : Erythropoïétine

ERK: kinase Régulatrice Extra-cellulaire

FDA : Agence Fédérale Américaine des produits alimentaires et
médicamenteux

FH : Fumarate Hydratase

G250 : Grawitz 250

HIF: Facteur Induit par l'Hypoxie

Il: Interleukine

INF : Interféron

M1 : Métastase à distance

MAPKinases : kinases des Protéines Mitogènes Activées

MET : Facteur de Transition Mésoenchymateuse-Epithéliale

MM : Marqueur Moléculaire

mTOR : Cible de la Rapamycine chez les Mammifères

N+ : Métastase ganglionnaire loco-régionale

NGS : Séquençage de Nouvelle Génération

OS : Survie Globale

PDGF : Facteur de Croissance Dérivé des Plaquettes

PFS : Survie sans Progression

PHD : Polyhydroxylase

PI3K : Phosphatidyl-Inositol 3 kinase

PIP2 : Phosphatidyl-Inositol-di-Phosphate

PIP3 : Phosphatidyl-Inositol-tri-Phosphate

REMARK : Recommandations de la Notification des Etudes sur les
Marqueurs Pronostiques des Tumeurs

SDF1-a : Facteur 1 alpha Dérivé des Cellules Stromales

TGF : Facteur de Croissance de Transformation

VEGF : Facteur de Croissance de l'Endothélium Vasculaire



Introduction

Introduction

Le cancer du rein est le troisième cancer le plus fréquent de l'appareil urogénital après ceux de la prostate et de la vessie. Il est la sixième cause de décès par cancer dans les pays industrialisés [1].

Près de 80% des cancers du rein sont des carcinomes à cellules rénales (CCR).

Les connaissances récentes des voies de signalisation impliquées dans le cancer du rein ont permis de développer de nouveaux médicaments. En effet, la chimiothérapie n'a pas d'efficacité dans ces tumeurs, et l'immunothérapie n'entraîne de réponse objective que dans moins de 15 % des cas. La description des voies moléculaires impliquées dans le cancer du rein a permis de désigner des cibles potentiellement intéressantes pour l'émergence de nouvelles thérapies dites ciblées.

L'implication de ces voies de signalisation dans la carcinogenèse a permis également d'étudier les différentes molécules activées (ou non) dans ces voies comme facteurs pronostiques, mais également en tant que facteurs prédictifs de réponse ou de non-réponse [2].



Intérêt du sujet

Intérêt du sujet :

A travers ce travail, nous essayerons d'explorer les différentes voies de signalisation impliquées dans le cancer du rein, et en particulier le carcinome à cellules rénales.

Nous verrons ensuite les possibilités offertes pour les biomarqueurs pronostiques et thérapeutiques potentiels et les défis auxquels nous sommes confrontés.

Nous nous intéresserons également à l'implication thérapeutique de la biologie du CCR dans le développement des thérapies ciblées.

Il s'agira ici d'une revue de la littérature.

*Epidémiologie
Facteurs de risque du
cancer du rein*

Epidémiologie : [1]

Le cancer du rein représente de 2 à 3% des cancers de l'adulte. Son incidence est en augmentation. Elle est de 12,2 pour cent mille chez l'homme, et de 5,7 pour cent mille chez la femme avec donc un sexe ratio de 2 hommes pour une femme. L'âge médian au diagnostic est de 67 ans chez l'homme et de 70 ans chez la femme.

Facteurs de risque du cancer du rein : [1]

1- Facteurs de risque liés au patient :

a- Facteurs génétiques :

Les formes héréditaires constituent 2% des cancers du rein. Les patients développent souvent dans ce cas des lésions bilatérales et multifocales et à un âge plus jeune comparés aux patients avec des formes sporadiques. De nombreuses maladies génétiques sont associées à une augmentation de la fréquence du cancer du rein:

- ✧ La maladie de Von Hippel-Lindau (VHL) est la plus fréquente. C'est une phacomtose héréditaire rare à transmission autosomique dominante impliquant la mutation du gène VHL sur le bras court du chromosome 3. Ce syndrome associe des hémangioblastomes de la rétine et du système nerveux central, des kystes et tumeurs endocrines pancréatiques, des kystes et CCR, des tumeurs du sac endo-lymphatique, des cystadénomes de l'épididyme ou du ligament large.

- ✧ Le CCR conventionnel, familial et non lié à VHL : c'est une maladie autosomique dominante impliquant le bras court du chromosome 3 en position 3p14.
- ✧ Le CCR papillaire héréditaire, caractérisé par le développement de carcinome papillaire de type 1 lié à la mutation du proto-oncogène MET.
- ✧ D'autres maladies génétiques sont associées au cancer du rein comme le syndrome de Birt-Hogg-Dubé, la scléreuse tubéreuse de Bourneville et la léiomyomatose héréditaire.

b- Insuffisance rénale chez les patients dialysés :

Le risque du cancer du rein est dix fois plus important chez les patients en insuffisance rénale terminale qui sont dialysés que dans la population générale.

c- Transplantation rénale :

Le risque du cancer du rein est au moins identique à celui des patients dialysés, voire plus élevé.

d- Autres facteurs :

D'autres facteurs liés au patient sont associés à une augmentation du risque du cancer du rein parmi eux : l'hypertension artérielle, l'obésité, le diabète et des facteurs hormonaux.

2- Facteurs environnementaux :

a- Tabagisme :

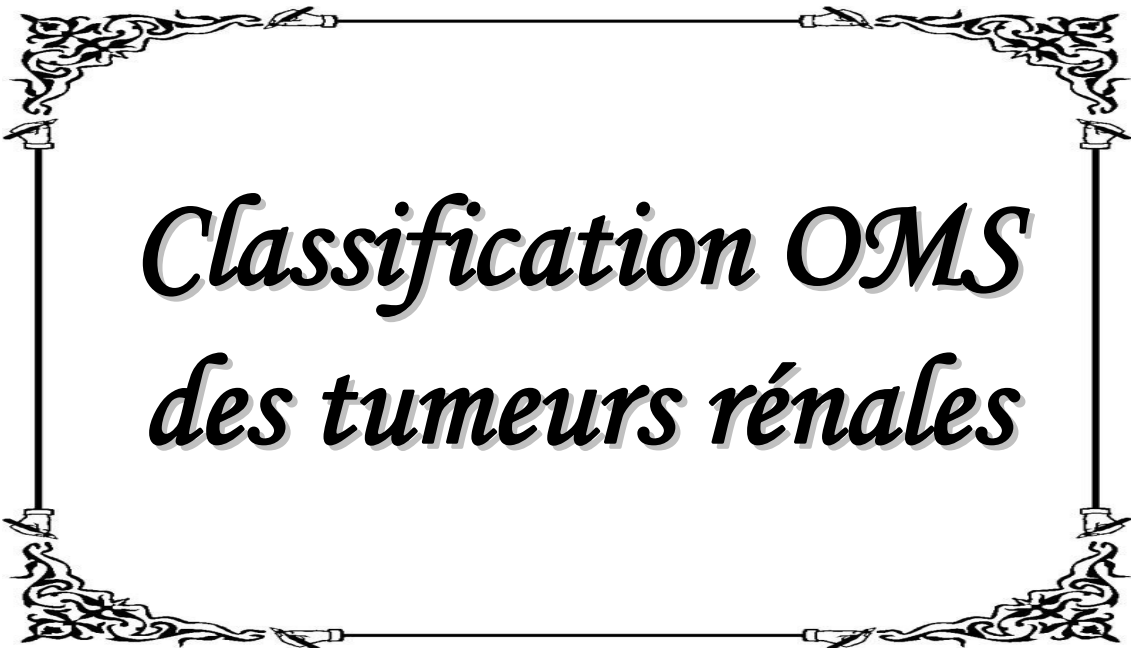
Le risque relatif de développer un CCR est deux fois plus grand chez un fumeur. Il est dose-dépendant.

b- Exposition professionnelle :

Différents composés chimiques semblent impliqués: cadmium, plomb, hydrocarbures et amiante, mais il n'y a pas encore de preuve établie.

c- Autres :

D'autres facteurs environnementaux semblent être impliqués : alimentaires (une faible consommation de fruits et de légumes), l'alcoolisme et autres.



Classification OMS des tumeurs rénales

Classification OMS des tumeurs rénales :[1], [3]

Selon la classification de l'Organisation Mondiale de la Santé de 2004 des tumeurs du rein (figure 1), le carcinome à cellules rénales représente 80 à 85 % de toutes les tumeurs rénales.

Tumeurs à cellules rénales	Carcinome à cellules rénales claires Carcinome kystique multiloculaire à cellules claires Carcinome à cellules rénales papillaires Carcinome à cellules rénales chromophobe Carcinome des tubes collecteurs de Bellini Carcinome rénal médullaire Carcinome avec translocation Xp11.2 avec expression de TFE3 Carcinome associé au neuroblastome Carcinome fusiforme et tubuleux à stroma mucineux Carcinome à cellules rénales non classé Adénome papillaire cortical Oncocytome rénal
Tumeurs métanéphriques	Adénome et adénofibrome métanéphrique Tumeur stromale métanéphrique
Tumeurs néphroblastiques	Restes néphrogéniques Néphroblastome Néphroblastome kystique partiellement différencié
Tumeurs neuroendocrines	Carcinoïde Carcinome endocrine Tumeur neuroectodermique primitive Neuroblastome Phéochromocytome

Tumeurs germinales	Tératome Choriocarcinome
Tumeurs méenchymateuses	<i>Survenant principalement chez l'enfant :</i> Sarcome à cellules claires Tumeur rhabdoïde Néphrome mésoblastique congénital Tumeur rénale ossifiante des enfants <i>Survenant principalement chez l'adulte :</i> Léiomyosarcome Angiosarcome Rhabdomyosarcome Histiocytome fibreux malin Hémangiopéricytome Ostéosarcome Angiomyolipome dont la variété épithélioïde Léiomyome Hémangiome Lymphangiome Tumeur à cellules juxta-glomérulaires Tumeur cellulaire interstitielle rénomédullaire Schwanome Tumeur fibreuse solitaire
Tumeurs mixtes épithéliales et méenchymateuses	Néphrome kystique Tumeur mixte épithéliale et stromale Sarcome synovial
Tumeurs hématopoiétiques et lymphoïdes	Lymphome Leucémie Plasmocytome
Tumeurs métastatiques	

Figure 1: classification OMS 2004 des tumeurs rénales [1].

1- Carcinome à cellules rénales (CCR):

Ce sont les tumeurs développées à partir des structures épithéliales tubulaires rénales matures. Dans la classification OMS 2004, les CCR sont subdivisés selon leurs caractéristiques histologiques, cytogénétiques et évolutives avec quatre principaux types :

a- Carcinome à cellules claires du rein (CCCR) :

C'est le type histologique le plus fréquent (70% des CCR).

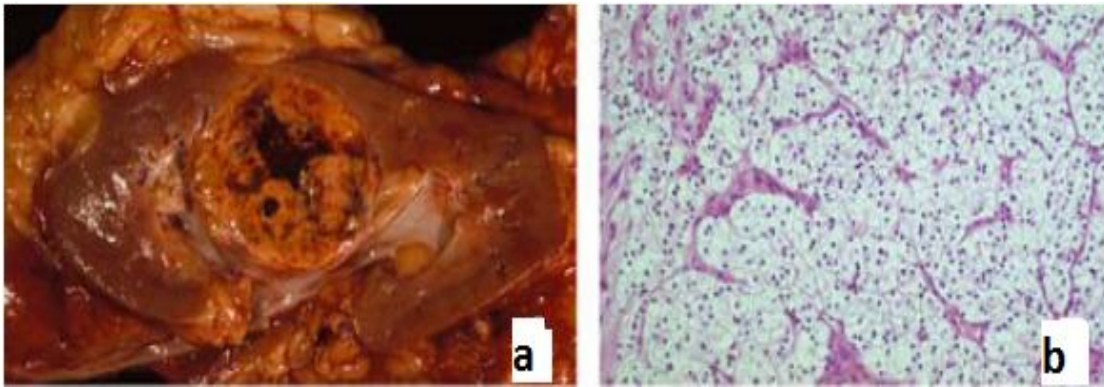


Figure 2.a : Aspect macroscopique : la tumeur, de couleur jaune d'or, est bien limitée et est le siège de remaniements hémorragiques.

Figure 2.b : Aspect microscopique : tumeur maligne composée de cellules au cytoplasme clair ou éosinophile au sein d'un réseau vasculaire délicat. [1]

b- Carcinome papillaire (ou tubulo-papillaire) du rein :

Il représente 10 à 15% des CCR.

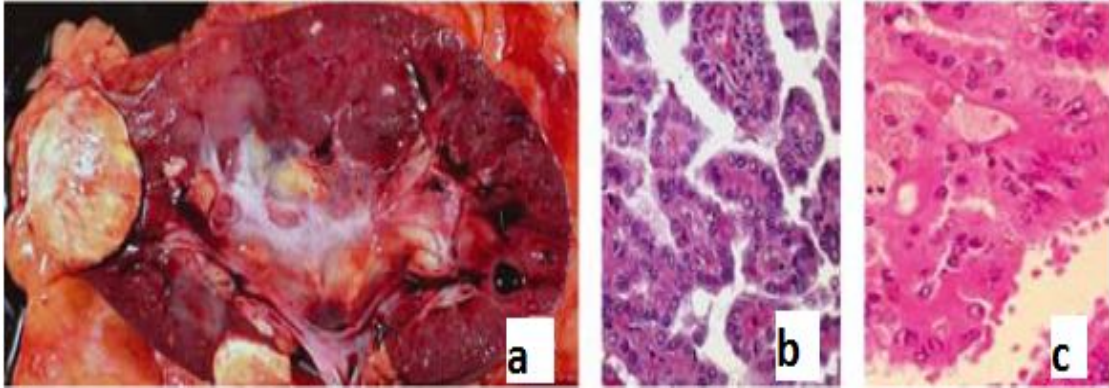


Figure 3.a : Aspect macroscopique : la tumeur est ici multifocale, de couleur jaunâtre, mais bien limitée, souvent de consistance molle.

Figure 3.b : Aspect microscopique : C. papillaire ce type 1 : les papilles sont bordées de petites cellules au cytoplasme peu abondant et qui forment une seule assise sur la membrane basale papillaire.

Figure 3.c : Aspect microscopique : C. papillaire de type 2 : les cellules tumorales sont de grade nucléaire plus élevé avec un cytoplasme éosinophile et des noyaux à disposition pseudostratifiée. [1]

c- Carcinome chromophile du rein :

Représente environ 5% des CCR.

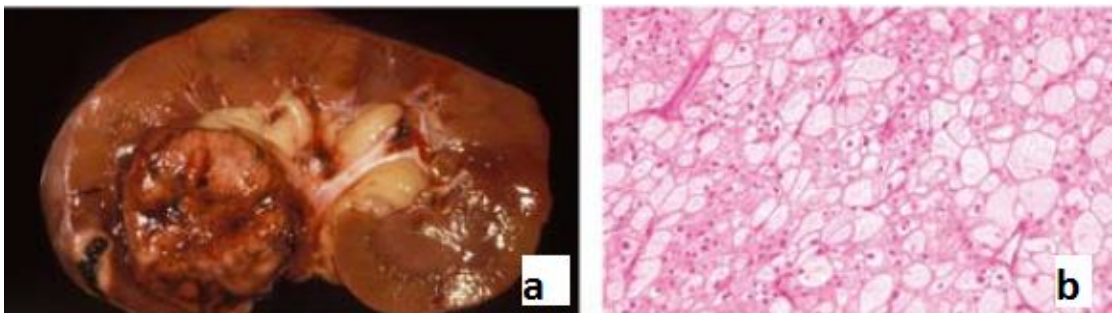


Figure 4.a : Aspect macroscopique : la tumeur, bien limitée, est de couleur plus brune avec quelques remaniements hémorragiques.

Figure 4.b : Aspect microscopique : caractérisé par de grandes cellules pales aux membranes cytoplasmiques nettes des cellules éosinophiles au cytoplasme micro-vésiculaire [1]

d- Carcinome des tubes collecteurs de Bellini :

Ce carcinome est rare (moins de 1%).

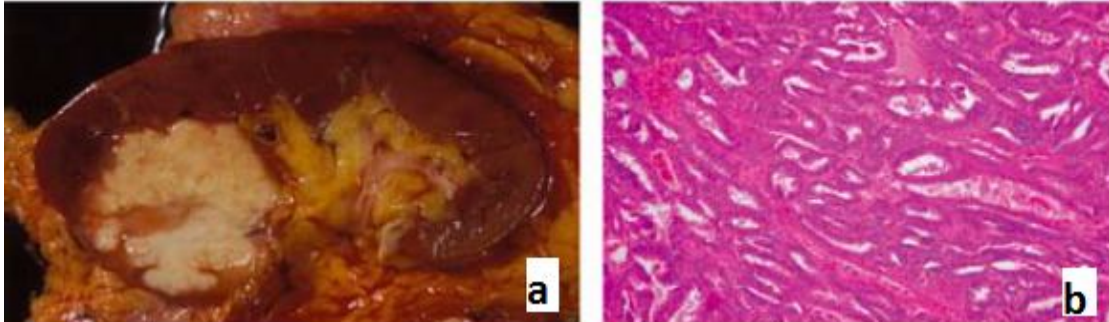


Figure 5.a : Aspect macroscopique : la tumeur est de couleur blanche, mal limitée et nécrotique.

Figure 5.b : Aspect microscopique : la tumeur est constituée de structures glanduliformes au noyau atypique et proéminent. [1]

Les autres types des CCR sont représentés par :

- Le carcinome kystique multiloculaire à cellules claires.
- Le carcinome rénal lié à la translocation Xp11.2 avec expression de TFE 3.
- Le carcinome à cellules rénales fusiformes et tubuleux à stroma mucineux.
- Le carcinome rénal associé au neuroblastome.
- Le carcinome à cellules rénales non classé.

2- Autres tumeurs malignes du rein :

A côté des carcinomes à cellules rénales, la classification OMS 2004 distingue d'autres tumeurs malignes primitives plus rares : tumeurs néphroblastiques, tumeurs épithéliales et mésenchymateuses, tumeurs mésenchymateuses, tumeurs neuroendocrines, et tumeurs hématopoïétiques lymphoïdes.

*Facteurs pronostiques
usuels du cancer du rein*

Facteurs pronostiques usuels du cancer du rein : [1]

1- Facteurs pronostiques cliniques :

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

2- Facteurs pronostiques histopathologiques :

a- Stadification pTNM (OMS 2009):

T - Tumeur primitive

Tx -Tumeur non évaluable.

T0 - Absence de tumeur primitive.

T1 - Tumeur ≤ 7 cm limitée au rein.

T1a : tumeur ≤ 4 cm.

T1b : tumeur ≥ 4 cm et ≤ 7 cm.

T2 - Tumeur > 7 cm limitée au rein

T2a : Tumeur > 7 cm et ≤ 10 cm

T2b : Tumeur > 10 cm

T3 - Envahissement de la graisse périrénale, hilare, de la veine rénale ou cave.

T3a : envahissement macroscopique de la veine rénale ou de ses branches, ou de la graisse péri-rénale et/ou hilare.

T3b : envahissement de la veine cave inférieure sous-diaphragmatique.

T3c : envahissement de la veine cave inférieure sus-diaphragmatique ou de la paroi de la veine cave.

T4 - Envahissement au-delà du fascia de Gerota ou envahissement contigu de la surrénale ipsilatérale.

N - Ganglions régionaux

Nx - Non évaluables.

N0 - Absence de métastase ganglionnaire.

N1-Métastase au niveau d'un ganglion unique.

N2- Métastase au niveau de plusieurs ganglions.

M - Métastases à distance

Mx - Non évaluables.

M0 - Absence de métastase à distance.

M1 - Métastases à distance.

b- Grading histopronostique :

Le grade de Fuhrman est un grade nucléaire ; il est appliqué à tous les types de carcinomes à cellules rénales. Le système de grading de Fuhrman simple et reproductible est actuellement le plus utilisé. On distingue 4 grades selon l'aspect des contours nucléaires, la taille des nucléoles et la présence ou non de cellules monstrueuses.

c- Type cellulaire :

L'agressivité des CCR apparaît décroissante dans l'ordre suivant : C. des tubes collecteurs, CCCR, C. papillaire et C. chromophobe, en soulignant cependant le caractère péjoratif d'une éventuelle composante sarcomatoïde associée [1].

d- Micro-angio-invasion :

La micro-angio-invasion apparaît liée significativement à la taille tumorale, au grade de Fuhrman, au stade, à la progression métastatique ainsi qu'à la survie [1].



Biologie du cancer du rein

Biologie du cancer du rein :

A- Différentes voies moléculaires impliquées dans la carcinogenèse: [2]

Dans chaque type histologique de CCR, des voies moléculaires sont impliquées dans les étapes de la carcinogenèse et sont prises en compte dans les choix thérapeutiques.

1 - La voie VHL-HIF-VEGF dans le CCCR :

- ✧ La voie de Von Hippel-Lindau – Facteur induit par l'hypoxie – Facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (Figure 6):

Cette voie moléculaire présente une importance majeure dans le CCCR. Quand elle est activée, elle permet le développement d'une néoangiogénèse tumorale par surexpression de facteurs proangiogéniques par les cellules tumorales, qui activeront à leur tour les cellules endothéliales entraînant la formation de néovaisseaux tumoraux.

La découverte et le clonage du gène suppresseur de tumeur *VHL* sont issus de l'étude de la maladie héréditaire de Von Hippel-Lindau. C'est une maladie rare, autosomique dominante qui est due à une mutation germinale ou une délétion du gène suppresseur des tumeurs VHL. Les patients atteints de la maladie de VHL présentent un risque accru et à un âge jeune avant 40 ans, de nombreuses tumeurs: CCCR, hémangioblastome du système nerveux central, tumeurs endocrines du pancréas, phéochromocytomes, cystadénome de l'épididyme et/ou du ligament large. Les tumeurs rénales sont volontiers de

survenue précoce, multifocales et bilatérales. Ce sont toujours des carcinomes à cellules claires qui concernent 35 à 45% des individus affectés [4]. Chez ces patients, une mutation inactivatrice germinale du gène *VHL* a été retrouvée, l'inactivation du deuxième allèle conduisant au développement d'une tumeur selon la théorie de Knudson de la carcinogénèse à « deux coups » (two hits carcinogenesis). Des études ont ensuite pu établir *VHL* comme gène suppresseur de tumeur [5]. L'inactivation du gène *VHL*, que ce soit par mutation de la séquence codante ou par altération du promoteur, est retrouvée dans 60% à 70% des CCCR sporadiques, faisant de l'étude de cette voie moléculaire un objet de recherche majeur pour la compréhension de la carcinogénèse de ces tumeurs [4, 6, 7, 8].

Le gène *VHL* code pour une protéine de 213 acides aminés qui est le substrat de reconnaissance d'un complexe ubiquitine ligase qui va cibler un facteur de transcription protéique : Facteur induit par l'hypoxie (HIF) [9, 10, 11]. Il existe deux formes importantes de HIF, HIF1 et HIF2. Ces 2 formes sont régulées par pVHL. Elles sont constituées de deux sous-unités, α et β . Les sous-unités α sont normalement rapidement dégradées en présence d'oxygène alors que les sous unités β sont présentes de manière constitutionnelle [12]. La régulation de la sous-unité α de HIF par pVHL est médiée par un complexe multienzymatique protéique associant les protéines Culin2, Elongin B, Elongin C, NEDD8 et Rbx. Ce complexe, en présence d'oxygène qui est nécessaire à une hydroxylation préalable par la prolyl-hydroxylase (PHD), induit la poly-ubiquitinylation de HIF α , ayant pour conséquence la dégradation de ce facteur

par le protéasome. HIF-1a contrôle la transcription d'un certain nombre de gènes dits induits par l'hypoxie. En effet, en condition hypoxique aussi bien qu'en cas d'inactivation de VHL, le complexe pVHL ne dégrade pas HIF-1a qui s'accumule dans le noyau conduisant à une surexpression de gènes qui sont critiques pour l'angiogenèse (facteur de croissance de l'endothélium vasculaire: VEGF), le transport du glucose (GLUT1, GLUT3), la glycolyse (6-phosphofructose 2-kinase), le contrôle du pH (famille des anhydrases carboniques), la prolifération épithéliale (facteur de croissance dérivé des plaquettes: PDGF, facteur de croissance de transformation- α : TGF- α), l'érythropoïétine: EPO et l'apoptose (Bid, Bax, Bad) [13]. Parmi tous ces gènes qui s'activent en aval du complexe HIF/VHL: VEGF, VEGFR et PDGFR sont les cibles les plus explorées. Citons également l'anhydrase carbonique IX (CA IX) qui est particulièrement importante dans le cancer du rein. HIF1 et HIF2 vont présenter des profils différents d'expression de ces gènes : on considère que HIF2 aurait un potentiel plus oncogénique que HIF1. Ces facteurs conduisent en situation physiologique à faciliter la survie cellulaire en condition d'hypoxie, et en situation pathologique à stimuler la croissance tumorale et stopper l'entrée des cellules en apoptose. Ces différents facteurs, notamment le VEGF, ne sont pas sous la dépendance exclusive de HIF, mais peuvent être régulés également par d'autres voies.

Le VEGF, facteur proangiogénique majeur, joue un rôle particulièrement important dans la carcinogénèse du CCCR, par son rôle primordial dans la néoangiogénèse [14]. Il existe plusieurs membres de la famille VEGF, (VEGF A,

B, C, D et E) dont le principal est le VEGF-A ou VEGF. Le VEGF-A possède 9 isoformes générées par épissage alternatif, isoformes qui diffèrent par la présence ou non d'un domaine de liaison à l'héparine et aux héparanes sulfates. L'isoforme prédominante est l'isoforme VEGF 165, existant à la fois en forme soluble et liée à la matrice extracellulaire. Dans les CCCR, les isoformes retrouvées surexprimées sont les VEGF 165, 121 et 189. Les autres molécules importantes dans l'angiogénèse et la lymphangiogénèse tumorales sont les VEGF-C et VEGF-D, qui sont exprimés sous le contrôle d'autres voies ne répondant pas à l'hypoxie.

Les récepteurs au VEGF (VEGFR), qui sont des récepteurs transmembranaires à activité tyrosine kinase, sont également de plusieurs types : VEGFR1 (ou Flt-1), VEGFR2 (KDR/FLK-1) et VEGFR3 (Flt-4). Le VEGFR2 est exprimé principalement par les cellules endothéliales des vaisseaux sanguins, alors que le VEGFR3 est exprimé sur les cellules endothéliales aussi bien des vaisseaux sanguins que lymphatiques. Leur rôle va donc être différent, avec une action majeure dans la néoangiogénèse pour le VEGFR2, alors que le VEGFR3 interviendra surtout dans la lymphangiogénèse. Il existe par ailleurs une affinité différente des isoformes du VEGF pour les différents récepteurs : les VEGF-A 121 et 165 se lient sur les VEGFR1 et R2, tandis que les VEGF-C et D se lient sur les VEGFR2 et R3.

Parmi les autres gènes cibles de HIF :

- ✧ le PDGF joue également un rôle dans l'angiogénèse. En effet, les cellules périvasculaires (pericytes et cellules musculaires lisses) expriment les récepteurs au PDGF, et jouent un rôle primordial dans le soutien aux cellules endothéliales permettant ainsi le maintien des néovaisseaux et vaisseaux matures [15].
- ✧ le TGF α est un facteur de croissance des tissus épithéliaux, qui joue un rôle autocrine de stimulation de la prolifération pour la cellule tumorale, comme décrit ultérieurement.
- ✧ CA IX joue un rôle de protection en situation de stress hypoxique, en contrôlant le pH intracellulaire. Cette fonction est primordiale au sein d'une tumeur, où les cellules tumorales en position centrale sont soumises à un niveau élevé d'hypoxie.
- ✧ de même, les gènes du métabolisme du glucose facilitent certainement la survie de la cellule tumorale en situation de stress.

Ainsi l'activation de la voie de signalisation VHL/HIF/VEGF par inactivation du gène VHL serait un événement précoce de la carcinogénèse dans le CCCR : la conséquence majeure en est l'hyper-expression de facteurs proangiogéniques. Les tumeurs en phase de croissance vont dépendre de cette néoangiogénèse à la fois pour leur propre développement mais également pour leur dissémination locorégionale et le développement de métastases. L'étude de la voie VHL a donc permis d'appréhender les mécanismes impliqués dans la

néoangiogénèse tumorale, cette néoangiogénèse étant en partie responsable du caractère agressif et du potentiel métastatique de la tumeur et de ce fait, une cible thérapeutique majeure dans le CCCR.

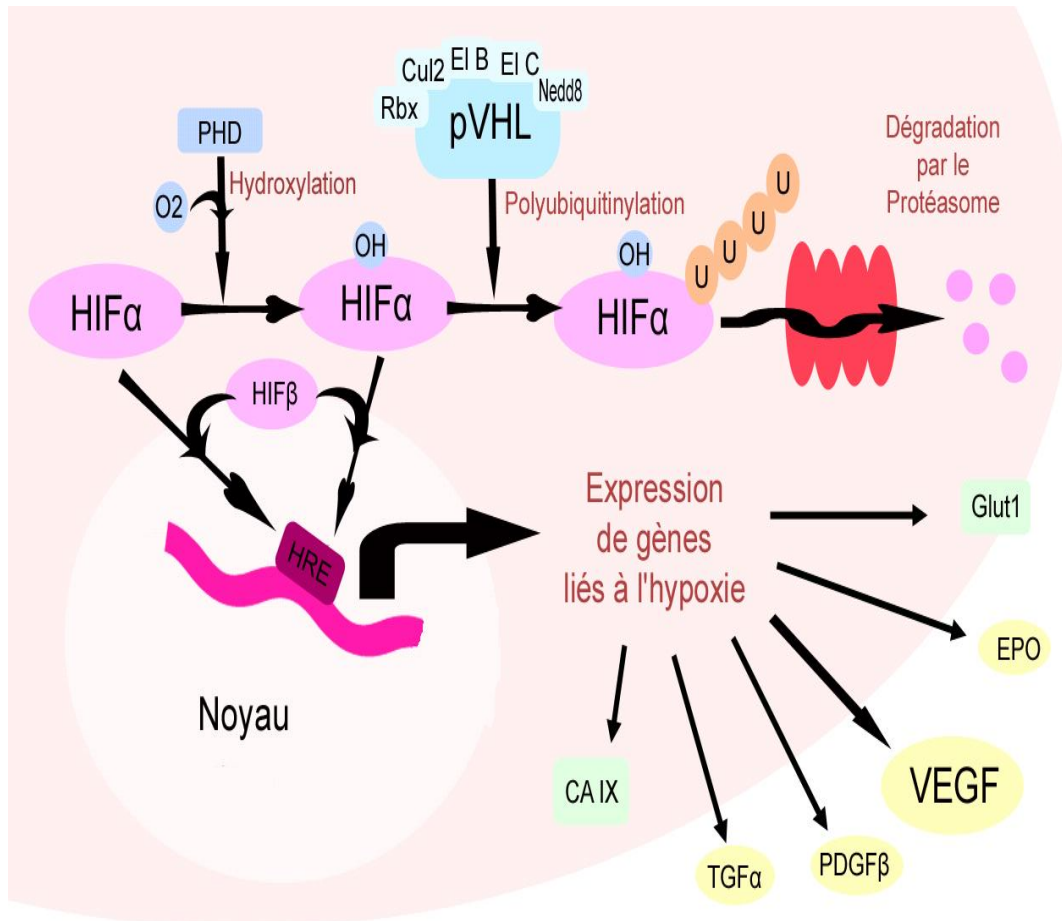


Figure 6 : Voie VHL/HIF/VEGF : En présence d'oxygène, la prolyl-hydroxylase (PHD) réalise l'hydroxylation de HIF. Une fois hydroxylé, HIF peut être polyubiquitinylé par le complexe poly-enzymatique formé autour de pVHL (qui comprend Rbx, Cul2, Elongin B (El B), Elongin C (El C) et Nedd8), et être ensuite dégradé par le protéasome. En cas d'hypoxie ou d'inactivation de VHL, HIFα va se lier à HIFβ, se transloquer dans le noyau entraînant une surexpression de nombreux gènes liés à l'hypoxie en interagissant avec des domaines HRE (Hypoxia Responsive Elements) que contiennent les promoteurs de ces gènes. Ces gènes-cibles comprennent notamment le VEGF, le PDGFβ, le TGFα, CA IX, l'EPO et Glut1. [2]

2 - La voie PI3K/AkT/mTOR dans le CCCR :

- ✧ La voie de la phosphatidylinositol 3-kinase – protéine kinase 1 – cible de la rapamycine chez les mammifères (Figure 7):

Une autre voie moléculaire apparaît également incontournable dans la biologie du cancer du rein : la voie PI3K/AkT/mTOR [16]. Cette voie se situe en aval des récepteurs aux facteurs de croissance, récepteurs pour la plupart à activité tyrosine kinase, en parallèle avec la voie des kinases des protéines mitogènes activées (MAPKinases), présentée brièvement ultérieurement (chapitre 3). Dans la voie PI3K/AkT/mTOR, le récepteur active la PI3K, qui active à son tour AkT en phosphorylant le phosphatidyl-inositol-di-phosphate (PIP2) en phosphatidyl-inositol-triphosphate (PIP3). PTEN est une phosphatase jouant un rôle d'inhibiteur d'AkT, en contrant l'action de la PI3K par la transformation du PIP3 en PIP2. AkT agit alors en régulant de nombreux substrats, dont mTOR. Le mode d'action de mTOR se fait au niveau de la synthèse protéique [17]. mTOR agit en effet en stimulant la traduction des ARNm en protéines, principalement par l'intermédiaire des facteurs 4E-BPs et p70S6K, dont les substrats sont réciproquement eIF4E, facteur d'initiation de la traduction, et la protéine ribosomale p70S6. Son action consiste donc en une augmentation globale de la synthèse protéique. Cependant, les facteurs initiateurs de la traduction ont une affinité variable envers les différents ARNm, en fonction de leur structure. Cette affinité est généralement plus importante pour les ARNm qui doivent être fortement régulés, notamment ceux codant pour les protéines impliquées dans le contrôle du cycle cellulaire, de la prolifération ou de

l'apoptose. L'activation de mTOR est principalement sous la dépendance de la voie PI3K/AkT, AkT inactivant des inhibiteurs de mTOR en les phosphorylant. Cependant, elle répond également à la stimulation par la voie des MAPKinases (Mitogene Activated Protein Kinases), mTOR pouvant être directement activée par ERK (kinase régulatrice extracellulaire) [17].

L'action de mTOR est observée à plusieurs niveaux de la carcinogénèse du CCCR :

- ✧ Interaction avec la voie VHL-HIF-VEGF. En effet, l'activation de mTOR va conduire à l'augmentation de la traduction des ARNm de HIF α . mTOR agit donc, par l'intermédiaire de HIF, sur la néoangiogénèse tumorale indépendamment de VHL.
- ✧ Action de mTOR dans la transduction du signal. En effet, cette molécule apparaît comme un acteur « central » des voies de signalisation intracellulaires, agissant très en aval de la chaîne de transduction, en favorisant fortement le métabolisme tumoral par augmentation de la synthèse protéique. Cette augmentation de synthèse protéique, peu spécifique, touche l'ensemble du métabolisme tumoral, et va se traduire par une surexpression des molécules impliquées dans la carcinogénèse, telles que les molécules favorisant l'entrée en cycle, ou les molécules anti-apoptotiques.

Dans le cadre du cancer du rein, l'action de mTOR va se dérouler au niveau de deux types cellulaires : d'une part au niveau de la cellule tumorale elle-même, où mTOR va agir à différents niveaux du métabolisme tumoral

(survie cellulaire, prolifération) en amplifiant l'expression de facteurs déterminés par d'autres processus oncogéniques (de la même manière qu'elle amplifie la voie VHL/HIF/VEGF) ; d'autre part, elle agit également au niveau de la cellule endothéliale, en aval de la signalisation par le VEGFR, favorisant donc son action proangiogénique. mTOR apparaît donc essentielle à la carcinogénèse du cancer du rein, en jouant sur la néoangiogénèse à la fois au niveau de la cellule tumorale et de la cellule endothéliale, et en agissant par activation non spécifique du métabolisme tumoral.

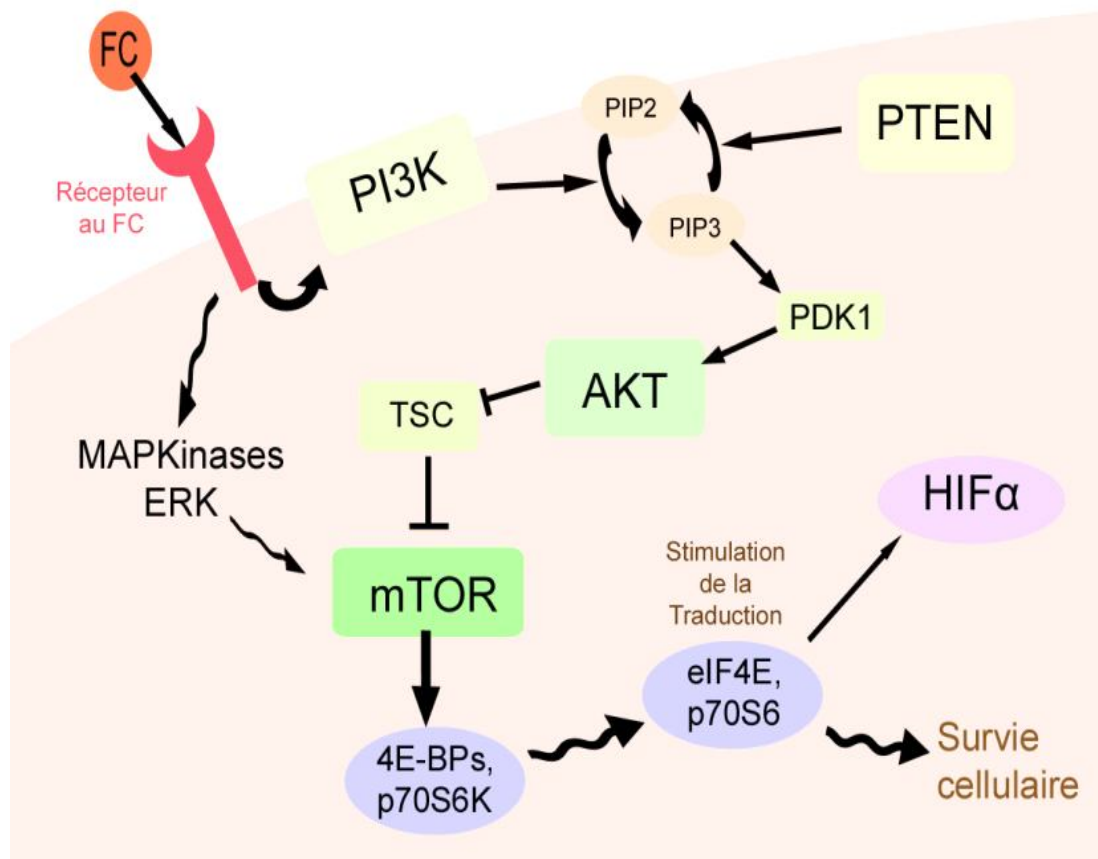


Figure 7 : Voie PI3K/Akt/mTOR dans le CCCR : Après fixation du facteur de croissance (FC) sur son récepteur, celui-ci active la PI3Kinase, qui phosphoryle le phosphatidyl-inositol-diphosphate (PIP2) en phosphatidyl-inositol-triphosphate (PIP3). PTEN est une phosphatase qui induit la transformation du PIP3 en PIP2. Le PIP3 va activer PDK1, qui activera à son tour Akt. Akt va inhiber TSC (Tuberous Sclerosis Complex), qui inhibe à son tour mTOR. Finalement, mTOR joue sur la régulation de facteurs qui contrôlent eux-mêmes des protéines-clés dans la traduction : d'une part, mTOR inhibe les protéines 4E-BP qui lient en l'inhibant le facteur initiateur de la traduction eIF4E, et d'autre part, mTOR active la p70S6K qui active la protéine ribosomale p70S6. Au total, il en résulte une stimulation peu spécifique de la traduction, qui conduit notamment à une augmentation de protéines liés à la survie cellulaire, et par ailleurs à une augmentation de l'expression de HIF α . De plus, mTOR peut également être activée par la voie des MAPKinases. [2]

3 - Les voies du facteur de croissance épidermique (EGF) et des MAPKinases dans le CCCR:

Le récepteur à l'EGF (EGFR) apparaît fréquemment surexprimé dans le cancer du rein. Un de ses ligands est le TGF α , dont l'expression est notamment sous la dépendance de la voie VHL/HIF [18]. Les voies de signalisation sous la dépendance de l'EGFR sont connues pour leur rôle dans la carcinogénèse de nombreux cancers, conduisant à la stimulation de la prolifération et à l'inhibition de l'apoptose des cellules tumorales. Il y'a donc un mécanisme d'entraînement. L'activation de la voie VHL/HIF permettant la surexpression de TGF α , qui stimule en retour la prolifération tumorale via l'EGFR.

Deux voies de signalisation principales existent en aval des récepteurs à activité tyrosine kinase tels que l'EGFR : la voie PI3K/AkT/mTOR, déjà présentée, et la voie des MAPKinases. Dans cette voie, plusieurs kinases (Ras, Raf, MEK, ERK) sont successivement activées (les unes activant les autres dans une « cascade » de signalisation) et sont finalement responsables de modification d'expression de gènes multiples. Il est souvent proposé, de manière un peu simplificatrice, que la voie des MAPKinases joue un rôle prépondérant dans la prolifération, tandis que la voie PI3K/AkT/mTOR jouerait plus un rôle dans la survie et la croissance cellulaire. Il convient cependant de souligner l'interconnexion de ces différentes voies de signalisation, comme on l'a vu par exemple au niveau de mTOR.

4 - Biologie du CCR de type tubulo-papillaire:

Le deuxième type histologique de cancer du rein en terme de fréquence est le C. papillaire. Deux sous-types sont décrits, le sous-type 1 étant associé à une moindre agressivité que le sous-type 2.

Les voies de signalisation du C. papillaire de sous-type 1 ont été décrites à partir de cas de C. papillaires héréditaires à transmission autosomique dominante, qui comportent des mutations germinales non-sens sur le domaine tyrosine kinase du proto-oncogène MET (facteur de transition mésenchymateuse-épithéliale) situé sur le chromosome 7 et qui lie le facteur de croissance hépatocytaire (HGF). Les mutations du gène MET n'apparaissent pas comme étant le mécanisme le plus fréquent dans les C. papillaires sporadiques, mais le gène MET y apparaît par contre fréquemment surexprimé, notamment par des anomalies de nombre du chromosome 7 [19]. L'activation du gène MET conduit, par l'intermédiaire des voies des MAPKinases et PI3K/Akt à des signaux de survie cellulaire, de prolifération et de modifications du cytosquelette conduisant au phénotype de « branching morphogenesis ». Il est par ailleurs intéressant de noter que l'expression de MET est sous la dépendance de HIF [20].

D'autres maladies héréditaires associées à des C. papillaires de sous-type 2 souvent agressifs, comportent des mutations germinales portant sur le gène fumarate hydratase (FH) codant pour une enzyme du cycle de Krebs, la FH, transformant le fumarate en malate [21]. L'anomalie de ce gène entraîne une augmentation de la teneur en fumarate et en amont de succinate. Cette teneur

excessive en succinate inhiberait l'action d'une enzyme, EGLN, qui joue un rôle dans la stabilisation de HIF. C'est probablement par ce mécanisme que la mutation de FH jouerait un rôle dans la carcinogénèse des C. papillaires du rein.

5 - Maladie de Birt-Hogg-Dubé:

La maladie de Birt-Hogg-Dubé (BHD) est une maladie héréditaire à transmission autosomique dominante associant une atteinte cutanée (fibrofolliculomes et trichodiscomes) et pulmonaire (kystes pulmonaires responsables de pneumothorax) dans 90% des cas et une tumeur rénale dans 15% à 30% des cas. Les tumeurs du rein sont en général bilatérales et multifocales, représentées par des tumeurs hybrides dans 50% des cas, des C. chromophobes (34%), des CCCR (9%), des oncocytomes (5%) et plus rarement des C. papillaires (2%).

Un gène a été identifié, le gène BHD, dont on ne connaît pas encore la fonction [22] et qui est situé sur le bras court du chromosome 7. Ce gène est en cours d'étude en particulier dans les formes sporadiques de C. chromophobes.

B- Classification moléculaire précise des sous-types du cancer rénal en utilisant la signature microARN: [23]

La distinction des sous-types du CCR est d'une importance clinique capitale puisqu'ils ont des pronostics différents et par conséquent des prises en charge différentes. Cette distinction repose sur la morphologie. Dans un nombre significatif de cas, cependant, la morphologie n'est pas concluante avec une variabilité interobservateurs parfois importante parmi les pathologistes dans le diagnostic des sous-types. Certains sous-types peuvent

avoir des aspects morphologiques chevauchés ou liés (par exemple, oncocytome et C. chromophile). Ajouté à cela la récente reconnaissance des tumeurs hybrides.

L'étude immunohistochimique manque à la fois de sensibilité et de spécificité d'où la nécessité d'ajouter une catégorie de CCR "non classés". Des tentatives de classification avec plus de précision, basées sur la signature moléculaire ont été essayées, en utilisant l'ARNm et l'analyse du profil protéique, mais aucune n'a franchi la barre pour une utilisation clinique.

Les microARN (miARN) jouent un rôle important dans de nombreux événements biologiques importants tels que la différenciation cellulaire et la prolifération. Ils sont dérégulés dans de nombreuses tumeurs, y compris le cancer du rein. Un rapport a démontré que moins de miARN peuvent être utilisés pour distinguer les cancers humains avec précision par rapport à l'ARNm. Des données ont également démontré que les miARN sont activement impliqués dans la pathogenèse du cancer du rein. Les scénarios potentiels de l'implication des miARN dans le CCR ont récemment été étudiés.

Dans ce cadre, une étude de Youssef M. Youssef et al a identifié les signatures miARN capables de distinguer entre les sous-types de cancer du rein : CCCR, C. papillaire, et C. chromophile, et aussi avec une grande précision les oncocytomes. Elle a fournis également un arbre décisionnel par étapes pour distinguer entre le tissu rénal normal et chacun des sous-types dans un maximum de quatre étapes, ainsi qu'un système de classification binaire pour distinguer entre des paires de sous-types.

Elle a porté sur 94 échantillons de tissus congelés collectés entre 2007 et 2010, avec comme résultats :

1-L'expression microARN peut classer avec précision les sous-types du RCC:

- 91 microARN ont été identifiés comme différemment exprimés entre les sous-types du RCC, oncocytome et tissu rénal normal. Les différences ont été considérées comme statistiquement significatives.

miRNA	<i>p</i> value *
hsa-miR-126	$<10^{-16}$
hsa-miR-192	$<10^{-16}$
hsa-miR-194	$<10^{-16}$
hsa-miR-200b	$<10^{-16}$
hsa-miR-221	$<10^{-16}$
hsa-miR-222	$<10^{-16}$
hsa-miR-182	1.11×10^{-16}
hsa-miR-548m	2.11×10^{-15}
hsa-miR-183	2.74×10^{-14}
hsa-miR-663	1.32×10^{-13}
hsa-miR-22	3.89×10^{-13}
hsa-miR-498	6.27×10^{-13}
hsa-miR-25	1.23×10^{-12}
hsa-miR-200c	2.93×10^{-12}
hsa-miR-21	4.89×10^{-12}
miRNA = microRNA.	
* One-way analysis of variance.	

Figure 8 : liste des 15 microARN, les plus significatifs statistiquement, exprimés différemment entre les sous-types du CCR, oncocytome et tissu rénal normal. [23]

La Classification non supervisée (figure 9) montre que, à des exceptions minimales, les espèces de chaque sous-type du CCR peuvent être regroupées dans un bras séparé avec l'existence de deux groupes biologiques distincts d'environ 10-20 miARN très spécifiques, qui sont co-surexprimés ou co-sousexprimés par rapport à la normale. Le regroupement hiérarchique montre que le CCCR est plus étroitement lié au CTP et que les deux sont distincts des oncocytome et C. chromophile plus étroitement liés.

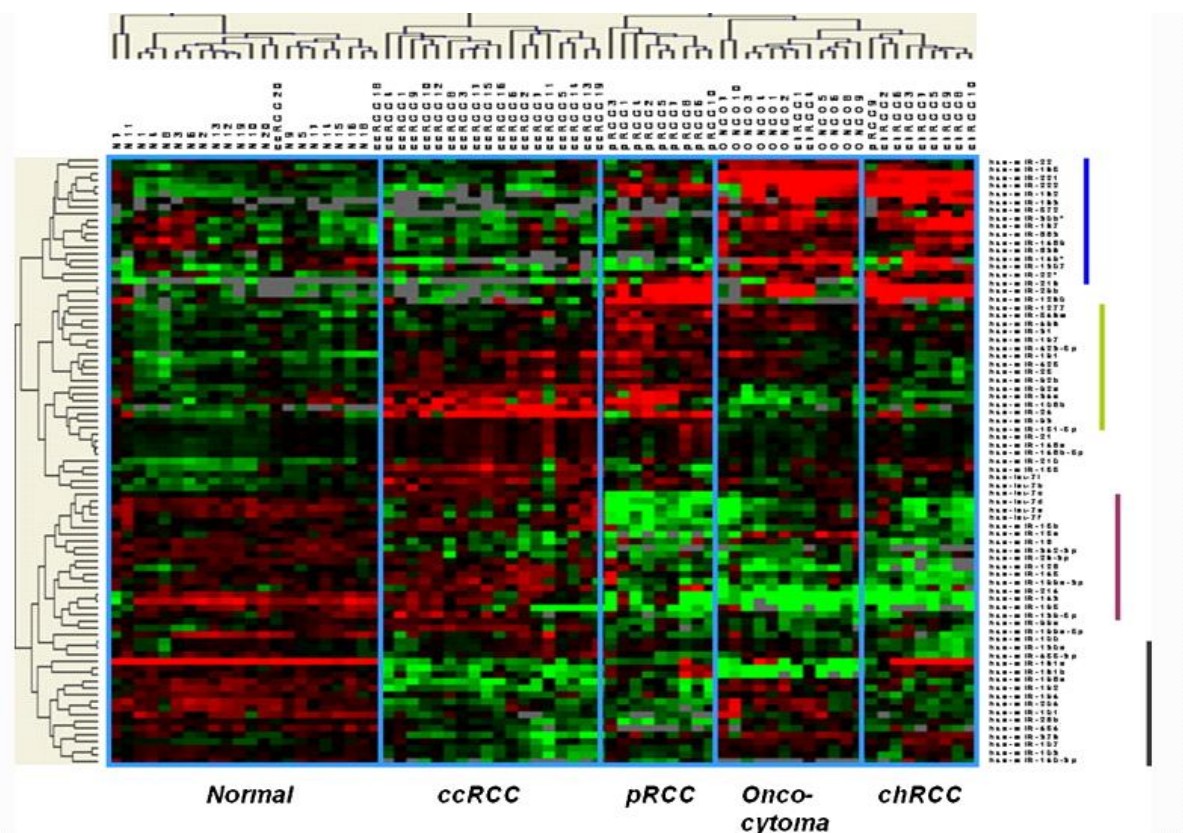


Figure 9 : Une carte thermique montrant les différences d'expression des microARN (miARN) dans le rein normal, l'oncocytome, et les différents sous-types des carcinomes à cellules rénales (CCR). Les barres à droite indiquent les groupes des miARN parmi les sous-types qui semblent très dérégulés dans les différents échantillons. Les Profils d'expression miARN peuvent distinguer entre les sous-types avec une grande précision. [23]

2-Validation du microarray par l'analyse qRT-PCR :

Les résultats de la qRT-PCR étaient tout à fait comparables aux résultats des microarrays.

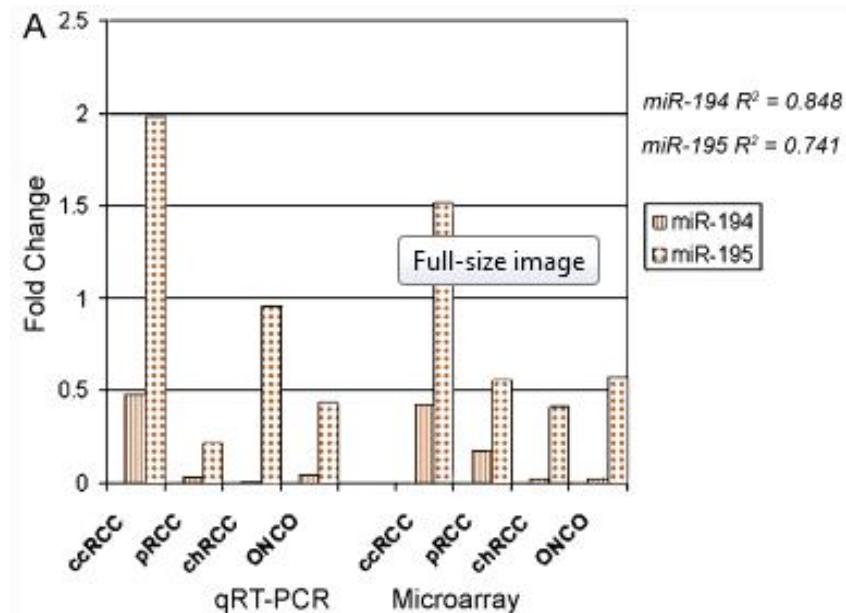


figure 10.A : Niveaux moyens d'expression des miR-194 et miR-195 dans les sous-types du CCR comparés au pool normal, déterminés par la qRT-PCR et le microarray. [23]

- La miR-221 a montré des taux d'expression régulés à la baisse similaires dans le CCCR et le C. papillaire tout en montrant un modèle régulé à la hausse dans le C. chromophile et l'oncocytome.

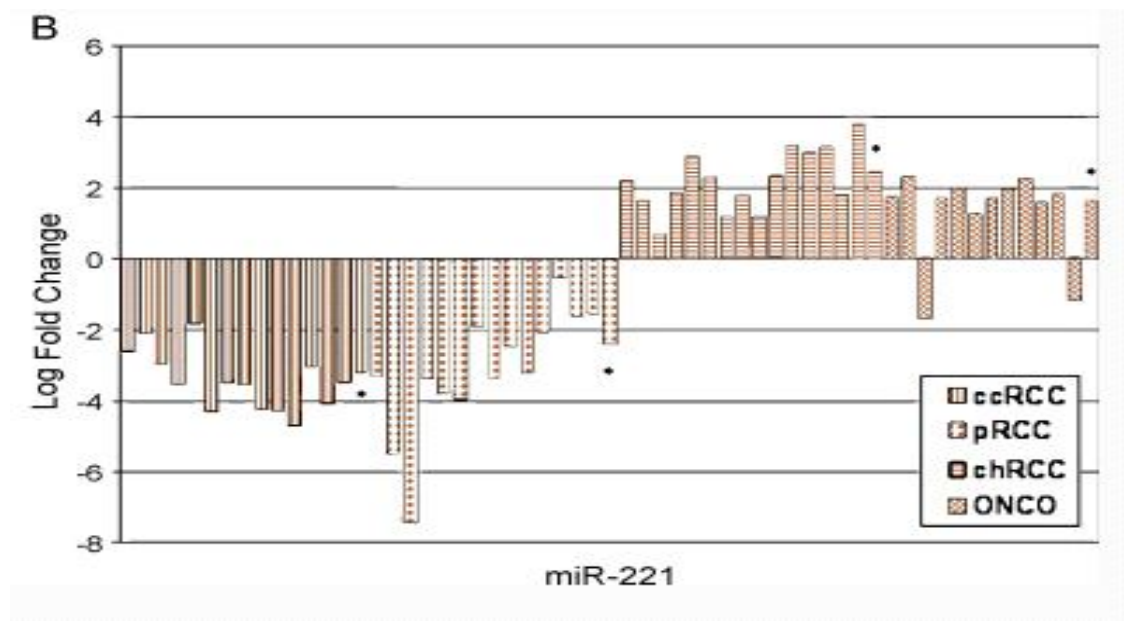


Figure 10.B : Un graphique représentant le miR-221 validé par la qRT PCR et son expression relative dans les sous-types du CCR. [23]

3- Un arbre de décision pour distinguer les sous-types du carcinome rénal avec précision :

L'arbre de décision pour la distinction entre les tumeurs et le rein normal puis entre les sous-types du CCR est fait de quatre étapes (figures 10 et 12). Douze miARN groupés en six paires sont sélectionnées pour la discrimination entre les tissus normaux et tumoraux (figure 12.B). La distinction repose sur la comparaison des niveaux d'expression entre des paires de miARN, et la majorité des voix est utilisée pour la classification. Pour distinguer CCCR des autres sous-types, 8 paires (16 miARN) sont utilisées. Six miARN peuvent distinguer le C. papillaire des C. chromophile et oncocytome, et une période supplémentaire de six miARN peut distinguer le C. chromophile de l'oncocytome.

h_1	h_2	h_3	h_4
miR-200c > miR-222 miR-194 > miR-15b miR-324-5p > miR-34a miR-500* > miR-425 miR-10b* > miR-28-3p miR-532-5p > miR-93	miR-194 > miR-548m miR-192 > miR-221 miR-424 > miR-183 miR-181b > miR-663 miR-100 > miR-182 miR-15a > miR-222 miR-195 > miR-10a miR-26b > let-7g	miR-331-3p > miR-139-5p miR-191 > miR-221 miR-106a > miR-663	miR-99a > miR-200b miR-22 > miR-183 miR-625* > miR-1300

h_1 step distinguishes class 1, normal from class 2, kidney tumour.
 h_2 step distinguishes class 1, ccRCC from class 2, other subtypes (pRCC + chRCC + oncocytoma).
 h_3 step distinguishes class 1, pRCC from class 2, remaining other subtypes (chRCC + oncocytoma).
 h_4 step distinguishes class 1, chRCC from class 2, oncocytoma.
 The "*" sign following a miRNA name denotes the less predominant form of the miRNA arising from the opposite arm of a shared pre-miRNA hairpin. For example, miR-500* is expressed at low levels relative to miR-500 in the cell, and both share the same hairpin.

Figure 11: Les miARN de L'arbre de décision pour la distinction entre le rein normal et les différents types du CCR. [23]

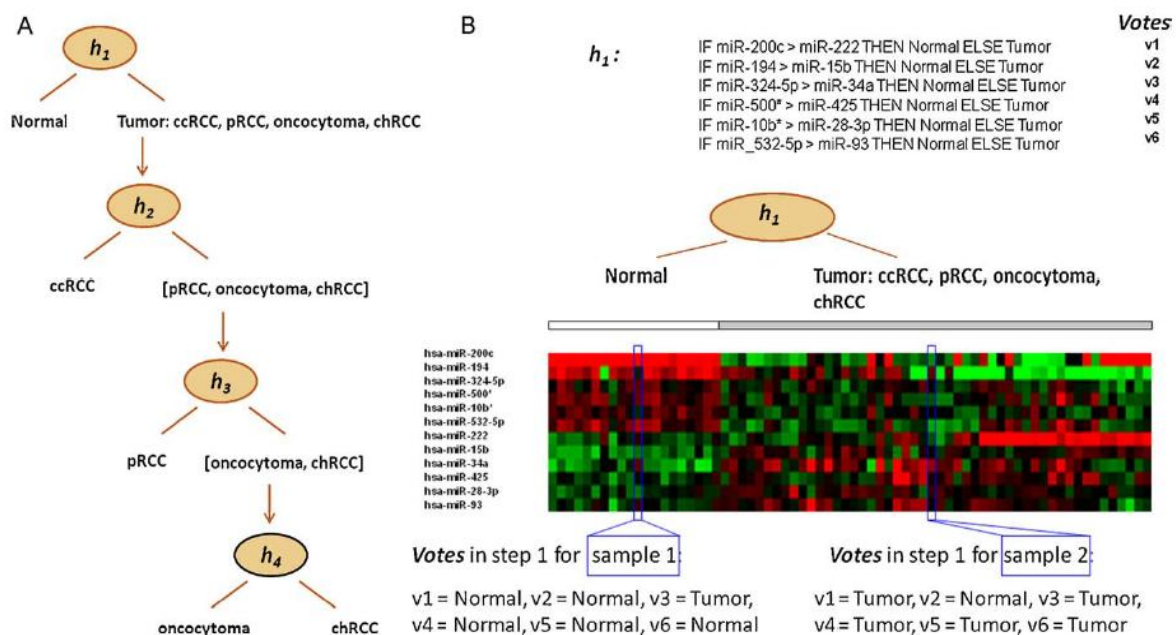


Figure 12.A : les 4 étapes de l'arbre décisionnel de la classification basée sur les microARN.

Figure 12.B : Une figure représentative montrant la méthode dans laquelle les "voix" à l'étape 1 (H1) pour le classificateur basée sur les expressions miARN pour les deux échantillons ont été appareillées. Chaque paire de miARN dans le classificateur "vote" pour l'identité de l'échantillon sur la base de l'expression relative entre chaque paire de miARN. Dans ce cas, le vote à la majorité a classé l'échantillon 1 comme normal et l'échantillon 2 comme malin. [23]

ccRCC : CCCR pRCC : C. papillaire chRCC : C. chromophobe

4- Système de classification binaire par paire entre deux sous-types :

Basé sur des valeurs relatives d'expression de paires de miARN, un système classificateur binaire pour la classification par paire entre n'importe quels deux sous-types différents du CCR basées sur l'analyse des microréseaux miARN a été établi.

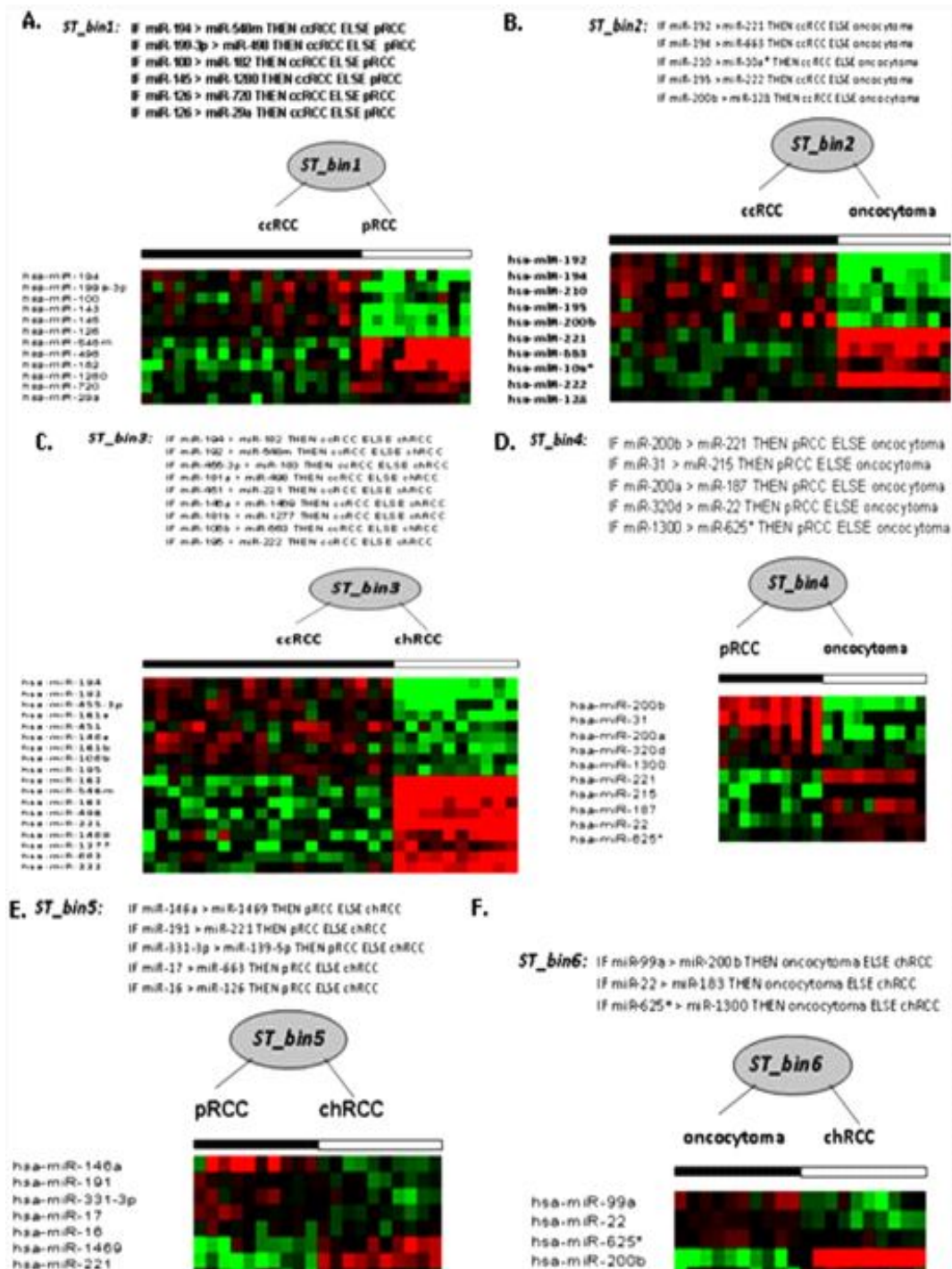


Figure 13: Les profils d'expression du système de classification binaire pour les six combinaisons différentes par paires caractéristiques des sous-types. Ceux-ci suivent le même ensemble de règles basées sur des voies majoritaires qui classent un échantillon donné comme un de deux sous-types. Ces derniers sont jumelés dans le but d'une comparaison en utilisant une paire de microARN. [23]

Dans ces figures, chaque classificateur tente de distinguer (A) le CCCR du C. papillaire, (B) le CCCR de l'oncocytome, (C) le CCCR du C. chromophile, (D) le C. papillaire de l'oncocytome, (E) le C. papillaire du C. chromophile, et (F) l'oncocytome du C. chromophile.

5. Les MicroARN dérégulés sont situés dans les régions des aberrations chromosomiques dans les sous-types du carcinome rénal:

Les 65 miARN les plus exprimés différenciellement dans les quatre sous-types à partir de cette analyse des microréseaux ont été identifiés. Le critère de sélection était la capacité des miARN à avoir une intensité de signal distincte unique à un certain sous-type ou une paire de sous-types. La figure 14 énumère ces miARN et les classificateurs qu'ils prédisent. La figure 22 énumère un résumé des anomalies chromosomiques rapportées associées à tous les sous-types, ainsi que certains des gènes bien étudiés situés dans ces régions aberrées qui sont impliquées dans la pathogenèse des sous-types du CCR.

miRNA	Subtype classifier
hsa-let-7a, hsa-let-7b, hsa-let-7c, hsa-let-7d, hsa-miR-30d, hsa-let-7f, hsa-miR-1915, hsa-miR-21, hsa-miR-155, hsa-miR-192, hsa-miR-181b, hsa-miR-663, hsa-miR-194, hsa-miR-196a, hsa-miR-221	ccRCC + pRCC
hsa-miR-222, hsa-miR-106a, hsa-miR-146a, hsa-miR-150, hsa-miR-574-5p, hsa-miR-149*	chRCC + oncocytoma
hsa-miR-1280, hsa-miR-145, hsa-miR-195, hsa-miR-16, hsa-miR-548m, hsa-miR-26b, hsa-miR-182, hsa-miR-720, hsa-miR-451, hsa-miR-215, hsa-miR-342-3p, hsa-miR-122	ccRCC
hsa-miR-10b, hsa-miR-191, hsa-miR-1979, hsa-miR-1975, hsa-miR-92a, hsa-miR-423-5p, hsa-miR-1277, hsa-miR-1289, hsa-miR-186*, hsa-miR-223, hsa-miR-126, hsa-miR-548h, hsa-miR-31	pRCC
hsa-miR-125b, hsa-miR-1826, hsa-miR-23a, hsa-miR-23b, hsa-miR-638, hsa-miR-204, hsa-miR-200c, hsa-miR-888, hsa-miR-891a, hsa-miR-148a, hsa-miR-30b	chRCC
hsa-miR-1974, hsa-miR-1977, hsa-miR-1978, hsa-miR-200b, hsa-miR-139-5p, hsa-miR-22	Oncocytoma
hsa-miR-498, hsa-miR-140-3p	pRCC + chRCC
The "*" sign following a miRNA name denotes the less predominant form of the miRNA arising from the opposite arm of a shared pre-miRNA hairpin.	

Figure 14 : les 65 miARN les plus exprimés différemment dans les quatre sous-types et les classificateurs qu'ils présentent. [23]

RCC subtype	Frequency	Reported chromosomal aberrations [*]	MiRNAs within regions	Reported associated genes
ccRCC	60–70%	3p25-26, mutation, or hypermethylation	miR-16-2	<i>VHL</i> , <i>OGG1</i>
		3p14.2-p25 continuous deletion	–	<i>VHL</i> , <i>FHIT</i> , <i>HRAI1</i> , <i>OGG1</i>
		3p14.1 –	–	–
		3p14.2 –	–	<i>FHIT</i>
		3p12 –	miR-720	<i>NRC1</i>
		3p –	miR-191	–
		14q – (14q32.32-qter)	–	–
		8p23.3 –	miR-30b	–
		9q21.13-qter –	miR-126, miR-181b-2, miR-204	–
		9p –	–	–
		5q33.1-qter +	miR-1289-2	–
		7q11.22-q35 +	miR-1975	–
		16p12.3-p13.12 +	miR-1826	–
		Loss of heterozygosity on chromosome 10q	–	<i>PTEN/MAC</i>
pRCC	10–15%	7q31 (c-met mutation)	–	<i>MET</i>
		7 +/trisomy	miR-148a, miR-182, miR-1975	–
		8 +	miR-30b, miR-30d, miR-548h-4	–
		12q +	–	–
		16q +	–	–
		17 +/trisomy	miR-21, miR-22, miR-195, miR-196a-1, miR-423, miR-451, miR-548h-3	Fumarate hydratase
		20q +	miR-663, miR-1289-1	–
		1p –	miR-181b-1, miR-186, miR-194-1	–
			miR-200b, miR-215	–
		4q –	miR-574, miR-1979	–
		6q –	–	–
		9p –	let-7a-1, let-7d, let-7f-1, miR-23b	–
		11p –	let-7a-2, miR-125b-1, miR-139, miR-192, miR-194-2	–
		13q –	miR-16-1, miR-92a-1	–
		14q –	miR-342, miR-548h-1	–
		18 –	miR-122	–
		21q –	let-7c, miR-125b-2, miR-155	–
		X –	let-7f-2, miR-92a-2, miR-106a, miR-221, miR-222, miR-223, miR-548m	–
			miR-888, miR-891a, miR-1277	–
chRCC	5%	Y –	–	–
		Multiple losses of whole chromosomes: Y, 1, 2, 6, 10, 13, 17, and 21	miR-342, miR-548h-1, miR-181b-1, miR-186, miR-194-1, miR-200b, miR-215, miR-10b, miR-26b, miR-149, miR-1915, miR-16-1, miR-92a-1, miR-21, miR-22, miR-195, miR-196a-1, miR-548h-3, let-7c, miR-125b-2, miR-155	p53 mutation
Oncocytoma	~10%	17p11.2 (clinical manifestations of the BHD syndrome)	–	–
		Not many genetic changes; chromosome 14 loss	miR-342, miR-548h-1	–
		T(11q13)	–	–
		7 +	miR-148a, miR-182, miR-1975	–
		8 –	miR-30b	–
		5q +	miR-1289-2	–
		12 +	–	–
		13 –	miR-16-1, miR-92a-1	–
		10q +	–	–

BHD = Birt-Hogg-Dubé; ccRCC = clear cell renal cell carcinoma; chRCC = chromophobe renal cell carcinoma; miRNA = microRNA; pRCC = papillary renal cell carcinoma.
^{*} The minus sign denotes a loss and the plus sign denotes a gain in chromosomal material.

Figure 15: Anomalies chromosomiques associées aux les sous-types du CCR et gènes impliquées dans leur pathogenèse. [23]

Presque tous les 65 microARN biologiquement significatives sont situées dans les régions cytogénétiques qui sont significativement aberrés dans les différents sous-types (figure 15).

En résumé, la présente étude définit une distinction plus précise entre les sous-types du CCR et l'oncocytome dans les cas où l'évaluation morphologique n'est pas suffisante pour le diagnostic.

La connaissance de la signature miARN spécifique de chaque sous-type fournit la base d'un traitement ciblé spécifique pour chaque sous-type en recherchant les miARN. Cette étude a fournis justement des signatures miARN qui permettent la distinction entre les sous-types du CCR avec précision en utilisant un arbre décisionnel par étapes et des classificateurs binaires par paires.

C- Biomarqueurs potentiels: [24]

Malgré que le cancer du rein soit de plus en plus diagnostiqué au stade localisé, la réponse thérapeutique individuelle de ces patients est toujours contrecarrée par l'évolution imprévisible du CCR localisé. Par conséquent, une stratification du risque suggérée pour les systèmes de suivi n'a pas encore atteint l'unanimité [25]. Simultanément, la place des traitements ablatifs pour les petites tumeurs est en augmentation, et les partisans d'une surveillance "active" pour les petites masses rénales sont de plus en plus nombreux. Avec des petites tumeurs ayant un potentiel métastatique et le fait que la mortalité globale du CCR est non négligeable [26], des marqueurs individuels d'agressivité d'une tumeur s'avèrent nécessaires.

A La base de tous les modèles pronostiques, le système TNM [27], n'est pas encore optimal pour prédire l'évolution de la maladie à long terme : le taux de la concordance globale décrit a été de 58-73% [28,29], et il ne semble pas être important pour le CCR papillaire par exemple [29].

Pour les maladies métastatiques, de nouveaux agents thérapeutiques, dits thérapies ciblées, ont révolutionné les stratégies de prise en charge.

Toutefois, contrairement aux thérapies ciblées dans d'autres cancers (par exemple, HER-2 dans le cancer du sein), la question de savoir si une tumeur possède la cible à laquelle le traitement est destiné n'a pas été soulevée.

En outre, avec le manque de marqueurs prédictifs de la réponse, nous sommes incapables de détecter la progression ou de traiter le cancer réfractaire plus tôt qu'avec l'évaluation radiologique.

Et enfin, avec les nouveaux médicaments mettant en question le potentiel à bénéficier des traitements adjuvants, une classification améliorée est nécessaire pour mieux cerner les patients qui sont à risque élevé.

Une large variété de marqueurs est décrite dans la littérature. Nous avons essayé de résumer les marqueurs moléculaires (MM) testés en préclinique qui pourraient être applicables.

I-Biomarqueurs spécifiques du CCR:

L'expression de biomarqueurs potentiels a également été évaluée. Les marqueurs spécifiques du CCR sont axés sur le CCCR, et sont généralement subdivisés en ceux associés à la voie VHL ou à la voie mTOR.

1-Biomarqueurs de la voie VHL:

Les biomarqueurs potentiels liés à la voie VHL comprennent VHL lui-même, HIF, le VEGF, et CAIX. L'utilisation de VHL et HIF-1i comme biomarqueurs pronostiques ou prédictives est controversée, car les études de l'état de la mutation VHL comme un marqueur pronostic (figure 16) et prédictif (figure 17) ont produit des résultats contradictoires [30-31].

a-VHL lui-même:

Yao et al [32] , dans une étude qui a porté sur 187 patients ayant subi une néphrectomie pour un CCCR et à l'analyse multivariée de sexe, d'âge, de grade et de symptômes, a trouvé que les altérations du VHL (mutation (52%) et hyperméthylation (5,3%)) sont fortement liées à des meilleures survie sans progression (PFS) et survie spécifique au cancer (CSS) pour les 134 patients avec les stades I-III. Ces associations sont statistiquement plus significatives chez les patients avec une maladie relativement avancée, grade tumoral élevé et chez les patients symptomatiques.

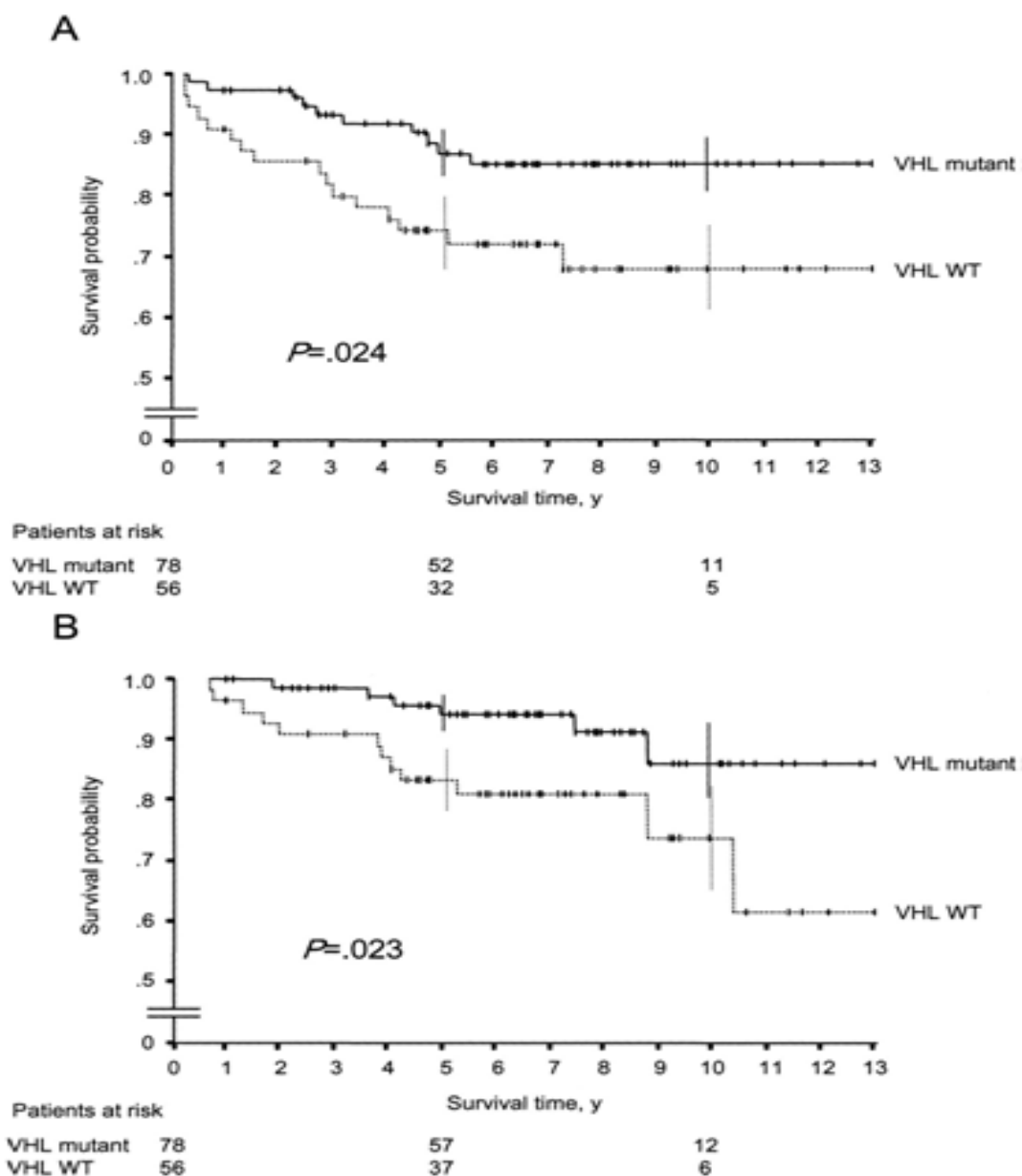


Figure 16: Probabilité de survie de Kaplan-Meier et statut VHL. Survie sans cancer (A) et survie spécifique au cancer (B) chez des les patients avec stade I-III du CCCR traités par néphrectomie. WT= type sauvage. Tous les tests statistiques étaient bilatéraux et considérés comme statistiquement significatifs pour $P < .05$. Le nombre des patients à risque et les intervalles de confiance à 95% sont donnés à des moments représentatifs. [32]

Schraml et al [33] a mis en évidence quand à lui, dans des analyses univariées de 113 cas de CCCR, que seulement les mutations de perte de fonction sont associées à un pronostic plus péjoratif, tandis que le grade, le stade, la densité des microvaisseaux et la prolifération des cellules tumorales ne sont pas associés à des mutations VHL. Ils ont conclu que la mutation de perte de fonction du VHL est impliquée dans la progression du CCCR, tandis que la régulation de l'angiogénèse et la prolifération du carcinome rénal in vivo pourrait ne pas être directement influencée par les mutations VHL.

Quant à la valeur thérapeutique prédictive, les mutations ou les méthylations promotrices semblent avoir une faible corrélation positive à la réponse à la thérapie ciblée anti-VEGF, avec un taux de réponse objective décrit de 48% contre 35% chez les patients sans mutation VHL ni méthylation, et un temps de progression tumorale de 13,3 contre 7,4 mois [33].

		<i>n</i>	No mutation [*] (%)	Mutations type A [†] (%)	Mutations type B [‡] (%)
Grade	G1	12	8 (67)	1 (8)	3 (25)
	G2	68	44 (65)	11 (16)	13 (19)
	G3	33	25 (76)	5 (15)	3 (9)
pT stage	pT1/2	49	32 (65)	7 (14)	10 (21)
	pT3/4	64	45 (70)	10 (16)	9 (14)
Metastasis	N0, M0	90	61 (68)	15 (17)	14 (15)
	pN1 and/or cM1	23	16 (70)	2 (8)	5 (22)

Figure 17: Type de mutation de VHL et phénotype tumoral :

Il n'y avait pas d'association entre la présence et le type de mutations VHL et le grade histologique, le stade tumoral ou les métastases. [33]

* : nombre des tumeurs sans mutations VHL

† : mutations de type A : altérations de séquence de VHL avec une conséquence biologique inconnue.

‡ : mutations de type B : mutations de 'perte de fonction' de VHL susceptibles d'altérer le cadre ouvert de lecture.

	<i>n</i>	Ki-67 LI [*] (%)	MVD [†]
No VHL mutation	74	6.0±4.8	558±366
VHL mutations (all)	39	7.0±5.4	524±376
VHL mutations [‡]	19	7.1±4.9	498±404

Figure 18: Indice de marquage du Ki-67, densité des microvaisseaux et mutations VHL : Différences non significatives. [33]

* : Ki-67 LI : Indice de marquage du Ki-67.

† : MVD : densité des microvaisseaux.

‡ : seulement les tumeurs avec des mutations de 'perte de fonction' du VHL susceptibles d'altérer le cadre ouvert de lecture.

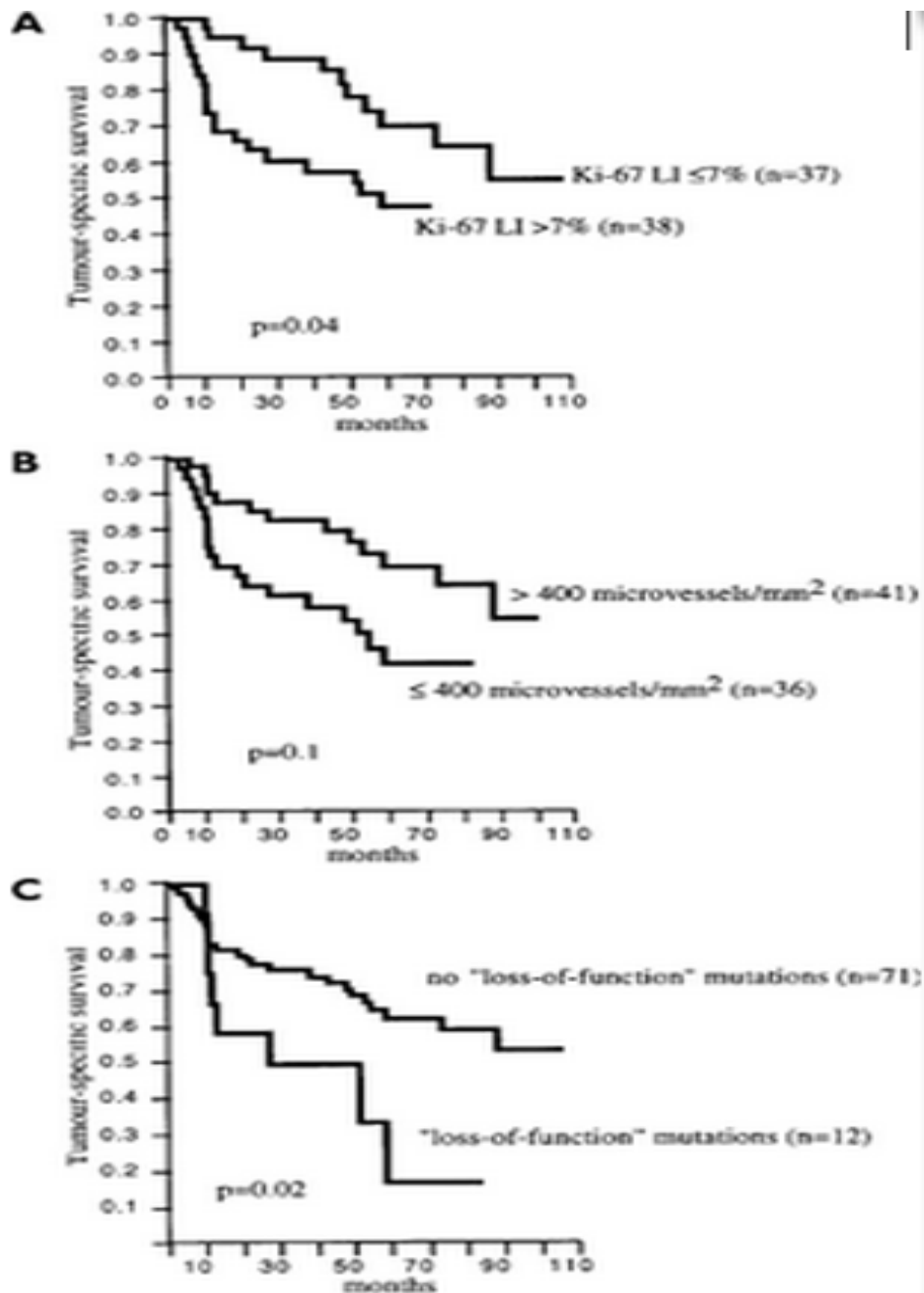


Figure 19: survie spécifique du cancer et association avec l'indice de marquage du Ki-67, la densité des microvaisseaux et la mutation du VHL. Mutations de 'perte de fonction': Mutations donnant des protéines VHL tronquées. Mutations 'sans perte de fonction': aucune modification de séquence et mutations de conséquence biologique inconnue. [33]

Choueiri et al [30], dans une analyse de 123 cas, a trouvé qu'il n'existe pas d'augmentation statistiquement significative de la réponse à la thérapie ciblée anti-VEGF chez les patients avec une activation du VHL (taux de réponse de 41% contre 31% pour les VHL sauvages). Les mutations de perte de fonction ont permis d'identifier une population de patients avec une réponse supérieure (taux de réponse de 52% contre 31% pour les VHL sauvages).

b-HIF :

Tout comme pour la mutation de VHL, la valeur pronostique de la surexpression de HIF-1a est également controversée. Dans une analyse par Western blot de 66 cas de CCCR, Lidgren et al a montré qu'un niveau élevé d'expression de protéines HIF-1a est un facteur pronostique indépendant et favorable [34]. Toutefois, dans l'étude ultérieure de TMA par le même groupe (n = 176), HIF-1a a perdu son importance sur une analyse multivariée [35].

Des chercheurs de l'Université de Californie-Los Angeles, cependant, ont montré que l'expression HIF-1a était capable de prédire le résultat chez les patients au stade de la maladie métastatique. Les patients ayant un haut niveau d'expression de HIF-1a ont eu une survie significativement moins bonne que les patients avec un faible niveau d'expression (survie médiane de 13,5 mois vs 24,4 mois). Utilisant une analyse multivariée, l'expression du HIF-1a et l'expression de l'anhydrase carbonique 9 (CAIX) se sont avérées être les plus forts facteurs pronostiques dans le groupe d'étude de 141 patients avec un CCCR métastatique [36].

Cet écart démontre bien la complexité des raisons qui expliquent les résultats divergents dans l'évaluation des marqueurs moléculaires (MM) pronostiques potentiels, allant des divergences méthodologiques à une compréhension simpliste d'un MM ou tout simplement à un effet biaisé ou négligé dans un cadre clinique de la vie réelle .

Pour le HIF, une explication possible pourrait être liée aux différences de coloration et de détection, par exemple, cytoplasmique [35] versus nucléaire [36]. Avec un HIF comme étant un facteur de transcription pour de nombreux facteurs de croissance utiles pour le développement du cancer et sa progression, HIF pourrait seulement être un partenaire actif et de ce fait un prédicteur négatif quand il est transloqué dans le noyau.

Par ailleurs, malgré le fait que HIF-1a agit par l'intermédiaire de la régulation transcriptionnelle d'un certain nombre de facteurs impliqués dans la régulation en aval de l'angiogénèse, le métabolisme du glucose, et la stimulation de facteurs de croissance, sa signalisation intracellulaire complexe comprend également l'induction de l'apoptose par la stabilisation de la p53 de type sauvage, mais il ne peut pas interagir avec la p53 mutée [37]. Par conséquent, le statut de p53 pourrait biaiser les résultats de la capacité pronostique de HIF-1a, bien que des mutations de p53 sont rares dans CCCR.

Et enfin, avec l'excellent taux de CSS des patients à un stade précoce, les tumeurs non métastatiques après chirurgie pourraient simplement surexposer les effets de l'expression de HIF sur la survie. La proportion de tumeurs N + ou M1 dans l'article de Lidgren et al [35] n'est pas explicitement mentionnée.

Cependant, 76 des 176 CCCR étudiés étaient au stade 1 ou stade 2. Dans l'article de Klatte et al [36], d'autre part, la corrélation entre l'HIF-1a et CSS n'était pas significative pour les 167 patients avec maladie localisée.

c- Facteur de croissance de l'endothélium vasculaire VEGF:

La production de VEGF est significativement augmentée dans le CCR avec des altérations du gène VHL et des expressions élevées de protéines HIF-1a .

Par ailleurs, il est associé à un phénotype tumoral plus agressif [38]. Plusieurs groupes pourraient montrer qu'une expression élevée de VEGF est un prédicteur important pour le résultat, et certaines études ont montré cette corrélation, même en utilisant des analyses multivariées avec le stade et le grade [39-40].

Avec l'étroite relation entre VHL et HIF-1a, on pourrait s'attendre à ce qu'une expression élevée du VEGF soit une caractéristique exclusive de CCCR. Toutefois, une étude de 300 CCR n'a démontré aucune différence entre les types du CCR [41].

Yildiz et al a rapporté des expressions élevées du VEGF dans 29% des CCCR et, étonnamment, dans 67% des C. papillaires [42]. Cela pourrait être un autre exemple que les voies théoriquement linéaires et logiques ne le sont pas dans la vie réelle.

Une autre confirmation de cela vient de l'aval de la signalisation du VEGF par l'intermédiaire des kinases de type pERK (phospho-extracellular signal-regulated kinase), ce qui théoriquement devrait être inférieure sous traitement

anti-VEGF. Comme Murphy et al a déclaré dans une récente publication, "l'évaluation de l'activation ERK des cellules endothéliales dans des biopsies tumorales peuvent permettre le suivi de l'activité sorafenib chez les patients dans les essais cliniques" [43].

Les données du large essai TARGET, cependant, ont révélé que les niveaux de coloration pERK ne sont pas prédictifs des résultats thérapeutiques du sorafenib [44].

d- Grawitz 250 ou anhydrase carbonique 9:

Dès 1986, Oosterwijk et al a décrit Grawitz 250 (G250) comme un anticorps spécifique du CCR [45]. Il a fallu plusieurs années pour fusionner ces résultats avec les enquêtes parallèles sur une CA IX liée au CCR [46], plus tard identifié comme étant des cibles identiques. G250 et/ou CAIX ont été démontré pour être des gènes cibles uniques de HIF-1a en CCCR [47].

En contraste avec les tissus rénaux normaux, 95% des CCCR sont CAIX et/ou G250 positifs [48]. Des niveaux élevés d'expression de CAIX dans les tumeurs primitives, ainsi que dans les métastases pulmonaires réséquées, ont été associés à un meilleur pronostic dans les CCCR avancés [49,50]. Bui et al a identifié CA IX comme un prédicteur indépendant de survie, même lorsqu'ils sont analysés ensemble avec le stade, le grade, le statut ganglionnaire, le statut métastatique, et l'état de la performance [51]. Ce résultat a été mis en doute par Leibovich et al dans une grande analyse de 730 patients qui ont également trouvé qu'une faible expression de CAIX est associée, à l'analyse univariée, à

une augmentation du risque de décès du CCR (ratio de risque: 1,65), mais pas à l'analyse multivariée [52].

Outre sa spécificité au CCCR et sa valeur pronostique, la CA IX semble prédire le résultat du traitement par l'interleukine 2, avec plus de réponse pour les patients ayant des tumeurs avec une haute expression de CA IX par rapport aux non-répondeurs (78% vs 51%) [53].

Ces données pourraient aider à optimiser la sélection des patients éligibles pour l'IL-2 toxique mais potentiellement curative et pourrait ainsi contribuer à conserver cette option thérapeutique dans l'ère des thérapies ciblées.

Par ailleurs, la grande spécificité de CAIX la qualifie comme une cible thérapeutique potentielle pour les traitements par des anticorps monoclonaux [54]. Les résultats de son utilisation en adjuvant sont attendus.

2- Biomarqueurs de la voie mTOR:

La Voie de mTOR a été démontrée pour être régulée à la hausse dans de nombreux cancers humains. Pour le CCR, elle symbolise la seconde voie majeure des options de la thérapie ciblée d'aujourd'hui, avec une efficacité prouvée des inhibiteurs de mTOR, le temsirolimus ((PFS) et survie globale (OS) [55]) et l'évérolimus (PFS seulement, [56]).

La littérature sur le rôle pronostique de la protéine mTOR comme MM est pauvre. Dans une étude très récente, Youssif et al a rapporté qu'une coloration cytoplasmique positive de mTOR des spécimens métastatiques est corrélée à

une CSS améliorée dans 132 échantillons [57], bien qu'il soit difficile de savoir si ces résultats dépendaient d'un traitement antérieur par temsirolimus [54].

Ciblée en aval dans mTOR, la protéine ribosomale S6 phosphorylée (pS6) a montré une coloration cytoplasmique dans 85% des 375 CCR enquêtés, et c'était significativement augmentée dans des stades et grades plus élevés et dans les tumeurs métastatiques. En utilisant des analyses multivariées, pS6 est sortie comme le plus fort prédicteur de la survie spécifique de la maladie (DSS) [58][54]. Cho et al a publié des données montrant qu'un niveau élevé de la coloration de pS6 corrèle avec la réponse au temsirolimus. De plus, aucun des patients sans un niveau élevé d'expression de pS6 n'a connu une réponse tumorale objective [59][54]. Si ces résultats pourraient être confirmée, pS6 peuvent aider à mieux sélectionner les patients du groupe à faible risque pour le traitement par temsirolimus, ou sinon leur éviter un traitement hebdomadaire par voie intraveineuse, en tenant compte de leur espérance de vie limitée [54].

En amont de mTOR, la PTEN phosphatase régule la voie mTOR en inhibant la phosphorylation AKT par la PI3K [54]. Bien que la mutation de PTEN soit rapportée pour être un événement rare dans le CCR, la délétion de PTEN corrèle avec un mauvais pronostic [60], et une diminution de la coloration a été associée à une tendance non significative à des OS plus courts [29] [54].

II- Marqueurs tumoraux génériques:

Ce groupe comprend les MM qui ont été largement décrits et étudiés dans d'autres tumeurs malignes [54]. C'est pourquoi nous nous sommes abstenus à une caractérisation plus poussée de chaque marqueur [54].

1- P53:

Globalement, la positivité de p53 semble être un événement rare dans CCR [61] et elle est probablement plus fréquente dans les métastases que dans les tumeurs primitives [62]. Quant aux différents types du CCR, la surexpression de p53 a été trouvée à être plus fréquente chez les non-CCCRs, et en particulier dans le C. papillaire [62,63][54]. Cependant, à l'égard de la valeur prédictive d'une coloration p53 positive, la littérature est à nouveau divisée. Une raison à cela pourrait être la coloration hétérogène de p53 dans les tumeurs [62], qui pourrait permettre des erreurs d'échantillonnage [54]. D'autre part, les analyses des sous-groupes non CCCR n'ont généralement pas de grands chiffres, avec le risque potentiel d'un modèle trop monté. En résumé, la surexpression de p53 semble être en corrélation avec les plus médiocres des pronostics, comme affichés dans une sélection de publications récentes dans la figure 7 [54].

2- Ki 67:

Ki-67 a été décrit comme un facteur prédictif négatif de l'OS, indépendant et multivarié [51,64] et de la PFS [65]. Dans l'étude réalisée par Bui et al, la

combinaison de Ki67 et CA IX était même capable de déplacer le grade nucléaire dans une analyse multivariée de 224 patients [51].

3-CXCR3:

CXCR3 est un récepteur de cytokines induit par l'interféron, et parmi ses fonctions assumées il y a la dissuasion de l'angiogenèse et la promotion de l'immunité cellulaire. Il est également exprimé par les lymphocytes infiltrant les tumeurs. Un effet "protecteur" a récemment été rapporté, car CXCR3, dans une analyse multivariée, était un facteur prédictif indépendant pour les PFS après néphrectomie dans 15 cas de CCCR localisés [66].

4-CXCR4:

Les cellules cancéreuses exprimant le récepteur de chimiokine CXCR4 métastasent régulièrement vers les organes exprimant son ligand spécifique : le facteur 1 alpha dérivé des cellules stromales (SDF 1-a). L'expression de CXCR4 dans le CCR a été démontrée pour être dépendante de pVHL et HIF. Cela a entraîné une corrélation d'une forte expression du CXCR4 avec un faible taux de CSS dans les CCCR [36,67]. Par ailleurs, des niveaux élevés ont été observés dans les tumeurs récidivantes localement, les tumeurs avec un haut grade et dans les métastases osseuses et pulmonaires [68].

Marker	Sample size	Effect of high expression on prognosis	Study
RCC-specific			
VHL	187	Improved prognosis for ccRCC	Yao <i>et al.</i> ⁶²
	113	Improved prognosis for ccRCC	Schraml <i>et al.</i> ⁶³
	150	No effect on ccRCC prognosis	Baldewijns <i>et al.</i> ⁶⁴
HIF-1 α	176	Improved prognosis for ccRCC	Lidgren <i>et al.</i> ⁷⁰
	308	Worsened prognosis for ccRCC	Klatte <i>et al.</i> ⁶⁹
VEGF	164	Worsened prognosis for RCC	Jacobsen <i>et al.</i> ⁷¹
	33	Worsened prognosis for RCC	Na <i>et al.</i> ⁷²
	903	Worsened prognosis for RCC	Escudier <i>et al.</i> ⁷³
VEGFR	340	Improved prognosis for ccRCC	Lam <i>et al.</i> ⁷⁸
CAIX	231	Improved prognosis for ccRCC	Bui <i>et al.</i> ⁴⁷
	730	No effect on ccRCC prognosis	Leibovich <i>et al.</i> ⁷⁹
pS6	375	Worsened prognosis for RCC	Pantuck <i>et al.</i> ⁸¹
PTEN	375	Improved prognosis for RCC	Pantuck <i>et al.</i> ⁸¹
p-AKT	375	Improved prognosis with nuclear staining, but worsened prognosis with cytoplasmic staining in RCC	Pantuck <i>et al.</i> ⁸¹
Generic			
KI67	206	Worsened prognosis in RCC	Delahunt <i>et al.</i> ¹⁰⁷
	73	Worsened prognosis in ccRCC	Rioux-Leclercq <i>et al.</i> ¹⁰⁸
	257	Worsened prognosis in ccRCC	Visapaa <i>et al.</i> ¹⁰⁹
	244	Worsened prognosis in RCC	Bui <i>et al.</i> ¹¹⁰
p53	73	Worsened prognosis in ccRCC	Rioux-Leclercq <i>et al.</i> ¹⁰⁸
	246	Worsened prognosis in RCC	Zigeuner <i>et al.</i> ¹¹¹

Figure 20 : Biomarqueurs pronostiques spécifiques du CCR et génériques. [69]

Marker	Sample size	Tumor type	Effect of high expression on treatment response	Study
<i>RCC-specific</i>				
VHL	56	ccRCC	No effect on response to IL-2	Kim <i>et al.</i> ⁶⁸
	43	ccRCC	Improved response to interferon α with bevacizumab, sunitinib, or axitinib	Rini <i>et al.</i> ⁶⁷
	20	RCC	No effect on response to temsirolimus	Cho <i>et al.</i> ⁶⁶
	123	RCC	No effect on response to VEGF-targeted therapies	Choueiri <i>et al.</i> ⁶⁵
VEGF	61	RCC	Worsened response to sunitinib	Rini <i>et al.</i> ⁷⁴
	564	ccRCC	No effect on response to interferon plus bevacizumab	Escudier <i>et al.</i> ⁷⁷
	60	RCC	Worsened response to IL-2	Sabatino <i>et al.</i> ⁷⁶
	903	RCC	No effect on response to sorafenib	Escudier <i>et al.</i> ⁷³
	85	RCC	Worsened response to sunitinib	Porta <i>et al.</i> ⁷⁵
CAIX	58	ccRCC	Improved response to IL-2	Atkins <i>et al.</i> ⁸⁰
pS6	20	RCC	Improved response to temsirolimus	Cho <i>et al.</i> ⁶⁶
pAKT	19	RCC	Improved response to temsirolimus	Cho <i>et al.</i> ⁶⁶
<i>Generic</i>				
NGAL	85	RCC	Worsened response to sunitinib	Porta <i>et al.</i> ⁷⁵
IL-8	20	ccRCC	Worsened response to sunitinib	Huang <i>et al.</i> ¹¹⁴

Figure 21 : Biomarqueurs spécifiques du CCR et biomarqueurs génériques et la prédiction de la réponse au traitement. [69]

*Impact clinique
de la biologie moléculaire*

Impact clinique de la biologie moléculaire: [69]

D'après ce qui précède, il est clair que notre compréhension de la base moléculaire du CCR, et des efforts considérables dans l'identification des biomarqueurs pronostiques et prédictifs, n'ont pas contribué jusqu'à présent à adopter des recommandations cliniques.

Afin d'explorer les raisons de cela, les défis auxquels fait face la recherche dans le CCR peuvent être divisés en obstacles méthodologiques, biologiques et histopathologiques. Bien que beaucoup de ces obstacles ne soient spécifiques au CCR, il y a quelques facteurs qui le sont et qui doivent aussi être considérés.

1- Défis méthodologiques:

Un biomarqueur robuste doit posséder trois qualités de base: son dosage doit être précis, son expression doit être homogène au sein de l'échantillon, et enfin, il doit être biologiquement pertinent. D'autres facteurs, tels que des contrôles adéquats ou appropriés et la manière dont l'échantillon est prélevé, stocké et manipulé sont également importants dans les études portant sur les tissus. La plupart des biomarqueurs préalablement testés dans le CCR ont échoué à au moins deux de ces critères. Aussi, la plupart des études sont de faible puissance et aucune n'est conforme aux lignes directrices de la REMARK (Reporting recommendations for tumor marker prognostic studies : recommandations de la notification des études sur les marqueurs pronostiques des tumeurs) [70].

L'élaboration de ces lignes directrices pour la notification des études sur les marqueurs tumoraux a été une des principales recommandations de l'institut national du cancer-Organisation européenne de Recherche et Traitement du Cancer (NCI-EORTC) Première Rencontre Internationale pour le diagnostic du cancer (de la découverte à la pratique clinique: diagnostic, innovation, mise en œuvre et évaluation) qui a eu lieu à Nyborg, au Danemark, en Juillet 2000. Elle avait pour but de remédier à certains problèmes rencontrés dans ces études produisant des conclusions incohérentes ou contradictoires: des différences méthodologiques générales, une pauvre conception des études, des dosages qui ne sont pas standardisés ou manquant de reproductibilité, des analyses statistiques inappropriées ou trompeuses qui sont souvent basées sur des échantillons trop petits pour tirer des conclusions significatives. Aussi, de nombreuses études n'ont pas été rapportées de façon rigoureuse, et les articles publiés manquent souvent d'informations suffisantes pour permettre une évaluation adéquate de la qualité de l'étude ou la généralisation de ses résultats.

La figure 22 montre les recommandations pour les rapports des études sur les marqueurs tumoraux. Les éléments spécifiques sont regroupés dans les rubriques: introduction, matériel et méthodes, résultats et discussion, reflétant les sections pertinentes d'un article scientifique publié.

Introduction

1-Enoncer le marqueur examiné, les objectifs de l'étude, et toutes hypothèses préétablies

Matériels et méthodes

Patients

2- Décrire les caractéristiques (ex: stage de la maladie ou comorbidités) des patients de l'étude, y compris leur origine et les critères d'inclusion et d'exclusion.

3- Décrire les traitements reçus et comment ont été choisis (ex: randomisés ou fondés sur des règles).

Caractéristiques des spécimens

4- Décrire le type du matériel biologique utilisé (y compris les échantillons de contrôle) et les méthodes de conservation et de stockage.

Méthodes de dosage

5- Préciser la méthode de dosage utilisée et fournir (ou la référence) un protocole détaillé, y compris les réactifs ou kits spécifiques utilisés, les procédures de contrôle de la qualité, les évaluations de la reproductibilité, les méthodes de la quantification, et les méthodes de notation et du rapport. Préciser si et comment les dosages ont été réalisés à l'aveugle jusqu'à la fin de l'étude.

Conception de l'étude

6- Enoncer les méthodes de sélection des cas, y compris si prospective ou rétrospective, ou si la stratification ou l'appariement (ex: par stade de la maladie ou par âge) ont été utilisés. Spécifier le délai à partir duquel les cas ont été pris, la période de la fin du suivi, et la durée médiane du suivi.

7- Définir avec précision tous les paramètres cliniques examinés.

8- Enumérer toutes les variables candidates initialement examinées ou prises en considération pour inclusion dans les modèles.

9- Donner la justification de la taille de l'échantillon; si l'étude a été conçue pour détecter un effet spécifique de la taille, donner le pouvoir de la cible et l'effet de la taille.

Méthodes d'analyse statistique

10- Préciser toutes les méthodes statistiques, y compris les détails des procédures de sélection des variables et des autres conséquences du renforcement des modèles, comment les hypothèses du modèle ont été vérifiées, et la façon dont les données manquantes ont été traitées.

11- Clarifier comment les valeurs des marqueurs ont été traitées dans les analyses; le cas échéant, décrire les méthodes utilisées pour la détermination du point de rupture.

Résultats

Données

12- Décrire le flux des patients à travers l'étude, y compris le nombre des patients inclus dans chaque étape de l'analyse (un diagramme peut être utile) et les raisons de l'abandon. Plus précisément, rapporter le nombre de patients et le nombre d'événements à la fois globaux et pour chaque sous-groupe avec un examen approfondi.

13- Rapporter les distributions des caractéristiques démographiques de base (au moins l'âge et le sexe), les variables pronostiques standards, et les marqueurs tumoraux (spécifiques de la maladie), y compris les nombres des valeurs manquantes.

Analyse et présentation

14- Montrer la relation du marqueur avec les variables pronostiques standards.

15- Présenter les analyses univariées montrant le lien entre le marqueur et le résultat, avec l'effet estimé (par exemple, le rapport de risque et la probabilité de survie). De préférence, fournir des analyses semblables pour toutes les autres variables analysées. Pour l'effet d'un marqueur tumoral sur un délai de survenue du résultat, une courbe de Kaplan-Meier est recommandée.

16- Pour les analyses multi variées clés, signaler les effets estimés (par exemple, le rapport de risque) avec des intervalles de confiance pour le marqueur et, au moins pour le modèle final, toutes les autres variables du modèle.

17- Parmi les résultats rapportés, fournir des effets estimés avec des intervalles de confiance à partir d'une analyse dans laquelle le marqueur et les variables pronostiques standards sont inclus, quel que soit leur signification statistique.

18- Si cela est fait, rapporter les résultats des investigations complémentaires, telles que les hypothèses de contrôle, les analyses de sensibilité, et la validation interne.

Discussion

19- Interpréter les résultats dans le contexte des hypothèses préétablies et des autres études pertinentes; inclure une discussion des limites de l'étude.

20- Discuter les implications de la recherche au futur et la valeur clinique.

Figure 22: Recommandations pour les rapports des études sur les marqueurs pronostiques des tumeurs (REMARK).

Alors qu'il est relativement simple d'obtenir une spécificité avec les dosages à base d'ADN ou d'ARN, le dosage des protéines peut être plus problématique. Fixées au formol et incluses en paraffine dans la pratique d'anatomie pathologique, les protéines sont réticulées et même après le processus de récupération d'antigène, ont une conformation très différente des peptides courts contre lesquels les anticorps ont été obtenus.

Évaluer la spécificité de chaque test est donc primordiale. Dans le cadre de la recherche, l'immunohistochimie est souvent mal réalisée et la spécificité n'est pas suffisamment prouvée. Pour la plupart des anticorps, cela comprendrait des mesures indirectes, telles que Western blot pour montrer une bande unique (avec des contrôles appropriés, de préférence dans les systèmes de surexpression ou de knockdown), mais aussi des mesures directes de la spécificité, y compris l'expression attendue dans le contrôle tissulaire normal, la localisation subcellulaire correcte, la localisation tissulaire correcte (épithéliale ou stromale) et, idéalement, l'expression appropriée dans les lignées cellulaires ou les tissus de surexpression ou de knockdown. Actuellement, 50 à 60% des anticorps sont rejetés parce qu'ils ne répondent pas à ces normes.

L'expression homogène est importante, vu que les biomarqueurs qui montrent une variance d'expression dans les tumeurs sont susceptibles de biaiser l'échantillonnage, en particulier dans les petites biopsies. Comme les tests deviennent plus quantitatifs, cette question devient encore plus importante, car elle introduit des erreurs inacceptables dans la mesure. Cet

effet pourrait expliquer certains des résultats contradictoires dans les tests mesurant les voies liées à l'hypoxie, telles que HIF-1 α et CAIX, qui montrent une expression très hétérogène en CCR (figure 23) à cause des aberrations intrinsèques liées aux voies VHL, de la microvascularisation anormale et de la nécrose, qui toutes les deux sont fréquemment observées dans le CCR.

L'hétérogénéité morphologique est également fréquemment observée, ce qui est susceptible de représenter des zones encore plus grandes d'hétérogénéité moléculaire.

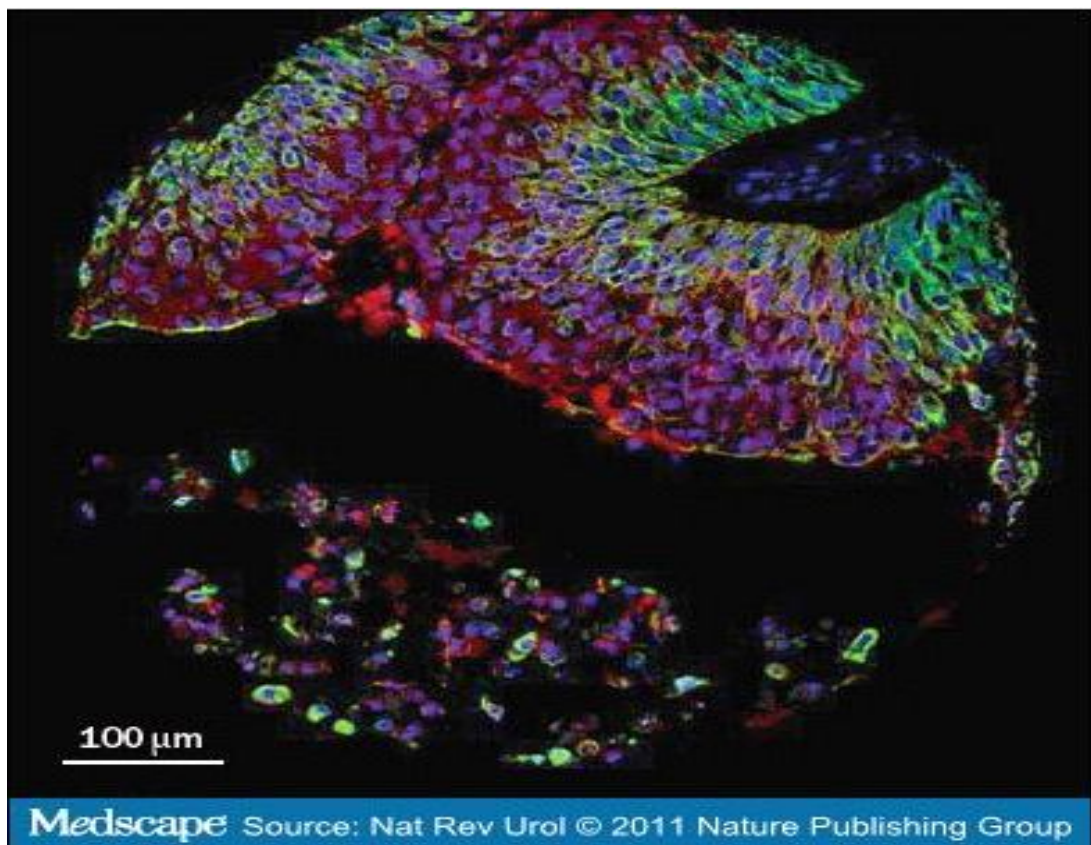


Figure 23: Expression hétérogène intra-tumorale de l'anhydrase carbonique IX (CAIX) (signal rouge) dans le carcinome à cellules rénales, par l'analyse quantitative automatisée. Le signal vert représente le masquage de la tumeur. L'expression de CAIX varie considérablement à travers cet échantillon, bien qu'elle représente une petite zone d'une tumeur, et démontre l'hétérogénéité qui peut être vue dans une seule tumeur. [69]

2- Défis biologiques:

Le défi réside surtout dans la compréhension de la plasticité du génome du cancer. Les tumeurs aux mutations sensibilisant aux drogues peuvent simultanément abriter ou développer des mutations de résistance aux médicaments. Il existe des mutations activatrices de la voie d'aval. L'activation d'une voie parallèle qui contourne un bloc pharmacologique est également connue pour se produire dans le cas de l'amplification du gène MET entraînant des résistances, ou le blocus de la voie peut conduire à la régulation positive de la voie de retour pour surmonter le blocage. Pour surmonter la rétroaction précise, la commande anticipatrice et la diaphonie étendue des voies de signalisation, tout test prédictif récemment mis au point devra, par conséquent, être multiparamétrique en vue de tenir compte de la complexité du réseau qu'il mesure [71]. La complexité de ces voies est illustrée dans une étude montrant que, chez la souris sous inhibiteur de la tyrosine kinase à court terme pour une tumeur primaire, la croissance des tumeurs métastatiques était accélérée et la survie globale réduite [72,73]. L'accélération de la métastase a également été observée chez les souris recevant le sunitinib par voie intraveineuse avant l'implantation d'un cancer du sein et des cellules de cancer de la peau, suggérant un possible "conditionnement des métastases" dans de multiples organes, mais cela est en contraste avec l'inhibition de croissance tumorale vue quand une tumeur de souris à croissance orthotopique a été traitée avec le sunitinib. Si ces résultats peuvent être traduits chez l'homme en matière de CCR, ils auront des implications

potentiellement énormes en matière de la durée du traitement, la thérapie basée sur la combinaison pour éviter ce double effet de la monothérapie, et le rôle de la thérapie néoadjuvante [73]. Ces combinaisons peuvent inclure des médicaments qui n'ont pas ou peu d'activité en tant qu'agent unique, mais qui produisent des effets anti-tumoraux importants lorsqu'ils sont utilisés dans des combinaisons biologiquement rationnelles. Les règlements actuels exigent, pour les produits d'association médicamenteuse, de démontrer la contribution de chaque médicament dans la combinaison et l'effet bénéfique du produit de combinaison. Même lorsque les médicaments sont combinés dans un schéma, la FDA (Food and Drug Administration : Agence fédérale américaine des produits alimentaires et médicamenteux) a généralement recommandé d'employer les essais factoriels afin de démontrer les effets de la drogue aussi bien individuellement que conjointement. Mais à l'ère de la thérapie ciblée contre le cancer, une telle approche pourrait être scientifiquement illogique, médicalement impossible, et éthiquement inappropriée. Une telle approche doit être entraînée par une forte justification biologique et des preuves précliniques d'une activité anti-tumorale de la combinaison proposée supérieure à l'activité anti-tumorale additive [74].

3- Défis pathologiques:

a- Hétérogénéité histologique et génétique:

Il est assez clair que les différents sous-types histologiques du CCR, bien qu'étroitement liés, sont des entités très différentes en oncologie. Par ailleurs, le CCR chez différents patients avec des grades et stades pathologiques semblables peuvent être extrêmement hétérogènes, et les patients avec des présentations cliniques similaires peuvent avoir des profils moléculaires différents au niveau de la transcription ou du génome [75,76 ,77].

Des études du CCR ont démontré l'hétérogénéité génétique importante dominée par des mutations dans un seul gène [77]. Les mutations VHL provoquent la sénescence des cellules tumorales, mais un «deuxième coup» est nécessaire au développement du CCCR. Le séquençage des séquences codant des protéines du génome (séquençage d'exome) a été utilisé pour identifier d'autres mutations communes dans les CCCR sporadiques. PBRM1, un gène responsable du remodelage de la chromatine, a été trouvé muté dans 41% des cas de CCCR analysés [78].

Par ailleurs, le séquençage génomique a montré une perte fréquente des gènes de l'histone méthyltransférase dans les CCCR sporadiques, révélant un nouveau gène suppresseur de tumeur potentiel dans les CCCR. [79] Ces résultats illustrent l'hétérogénéité du processus de la maladie, selon lequel il y a un niveau élevé de variation clinique et pathologique, malgré des mutations supposées communes. Cette hétérogénéité pourrait expliquer les différences

de réponse au traitement observées chez les patients avec des tumeurs en apparence similaires [75].

L'hétérogénéité morphologiques (intra-tumorale) est également observée dans le CCR, et prend généralement deux formes. La première comprend les zones de la dédifférenciation ou du changement sarcomatoïde, bien décrites dans le CCR et confèrent un mauvais pronostic [80]. La deuxième forme se compose de zones plus subtiles de la variabilité morphologique (figure 24), qui sont plus difficiles à quantifier par l'examen histologique. Les études d'expression des gènes et des génotypes ne prennent pas en compte l'hétérogénéité et même si des méthodes de microdissection sont utilisées, de subtiles différences phénotypiques (qui sont susceptibles de représenter les différences moléculaires sous-jacentes) peuvent être manquées.

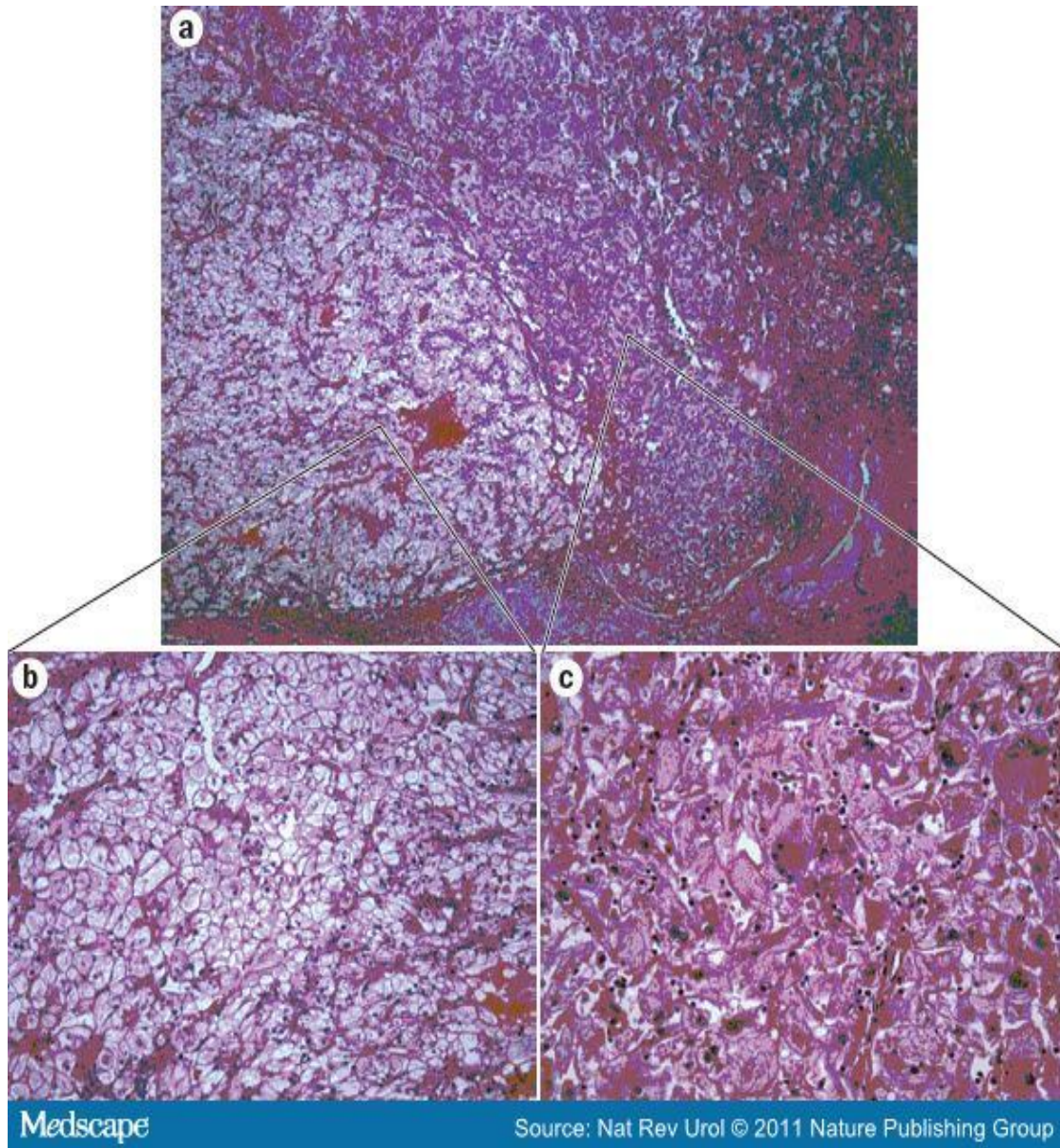


Figure 24: Coloration à l'hématoxyline et l'éosine d'un échantillon de néphrectomie d'un CCCR illustrant l'hétérogénéité intra-tumorale. a | Vue de faible grossissement (x100) montrant deux zones claires de CCCR qui sont morphologiquement différentes. b | Cette zone montre la différenciation des cellules claires, le sous-type histologique le plus fréquent, avec clarification cytoplasmique causée par le glycogène intracellulaire abondant (x200). c | Cette zone présente des caractéristiques morphologiques différentes, y compris des noyaux polymorphes (x200). Ces deux régions sont adjacentes les unes aux autres avec une séparation minimale. [69]

Le fait que ces changements phénotypiques subtils sont entraînés par des modifications génétiques, épigénétiques, transcriptionnelles ou post-traductionnelles n'est pas clair. Cependant, sans une analyse détaillée, des biomarqueurs robustes s'avéreront insaisissables, l'erreur d'échantillonnage confondra les études cliniques, et, dans l'ère du séquençage de nouvelle génération (NGS), en utilisant des techniques telles que le séquençage d'exome, les mutations sont susceptibles d'être manquées ou mal interprétées. Une étude du NGS a montré que les carcinomes pancréatiques sont très hétérogènes au niveau génétique et seulement certains sous-clones étaient présents dans les localisations métastatiques [81]. Si cette hétérogénéité existe dans le CCR, cela aura de profondes implications pour l'efficacité de la thérapie ciblée dans les maladies primitive et métastatique. Une cartographie détaillée de l'hétérogénéité est nécessaire afin d'établir si cette hétérogénéité est en soi un facteur pronostique indépendant, et comment affecte-il le succès du traitement.

b- Interaction stroma – épithélium:

La grande majorité des recherches sur le cancer est basée sur les cellules épithéliales de celui-ci. Cependant, il y a une grande évidence que les autres cellules du micro-environnement tumoral "telles que les cellules stromales, cellules endothéliales et cellules immunologiques" ont un rôle clé dans le développement et la croissance du cancer. L'interaction des cellules stromales et épithéliales est particulièrement importante, et il y a des preuves dans certains cancers que c'est le stroma qui contrôle l'épithélium plutôt que le

contraire, bien qu'il y ait eu peu de recherches spécifiques au CCR dans ce domaine. Dans le CCR, il a été démontré qu'avec des doses appropriées, la thérapie ciblée anti-VEGF (sunitinib) agit sur l'endothélium, plutôt que sur l'épithélium [82]. En outre, dans une tumeur solide comme le CCR, les réseaux endothéliaux sont constamment modelés et remodelés, influençant les conditions tumorales d'oxygène, nutriments, glucose et pH [83]. Les futures études doivent donc intégrer les compartiments non épithéliaux de la tumeur. Les lignées cellulaires endothéliales doivent être évaluées aux côtés des lignées cellulaires épithéliales, et les techniques qui sont en mesure d'évaluer les différents compartiments de la tumeur doivent être utilisées pour l'évaluation in situ de l'expression des protéines et des acides nucléiques. Enfin, les changements qui se produisent dans une tumeur après traitement et qui sont encore mal compris seront d'une grande importance dans la décision d'utiliser les combinaisons thérapeutiques synchrones ou asynchrones [84].

*Impact thérapeutique :
Thérapies ciblées*

Impact thérapeutique : les thérapies ciblées: [85]

La bonne connaissance des mécanismes de la biologie moléculaire a permis de mieux comprendre les phénomènes de la carcinogenèse, dont l'angiogénèse tumorale est un mécanisme clé. Le cancer du rein à cellules claires est réputé hypervascularisé, avec une angiogénèse importante. [86]

Au moment du diagnostic, 30% des patients atteints d'un carcinome rénal ont déjà des métastases à distance. De plus, les patients présentant un carcinome rénal localisé ont 10–70% de risque de récurrence, suivant le stade initial et les patients post néphrectomie présentent un risque à long terme de développer un carcinome rénal contralatéral. Au stade métastatique, le carcinome rénal a un mauvais pronostic.

En l'absence de traitement, les patients ont une survie inférieure à sept mois et 80% d'entre eux décèdent dans les deux ans [87].

La chimiothérapie n'est que de peu de secours dans le carcinome rénal métastatique. L'intervalle sans progression est de l'ordre de quelques semaines et la survie médiane ne dépasse guère quelques semaines à quelques mois. La survie totale sous chimiothérapie est en général de 30 mois au maximum. L'approche immunothérapeutique par voie systémique consiste en l'administration d'interféron (IFN)-alfa ou d'interleukine (IL)-2 à fortes doses. Le taux de réponse n'est cependant que d'environ 10–15% [87].

Grâce à la mise en évidence des anomalies moléculaires précédemment décrites, de nouvelles cibles thérapeutiques ont été identifiées, donnant

naissance aux thérapies ciblées anti-angiogéniques (figure 25) [86], ce qui a révolutionné la prise en charge du cancer du rein métastatique.

Ces traitements ont permis d'obtenir une amélioration de la survie et de redonner espoir aux patients, comme aux équipes médicales qui les suivent.

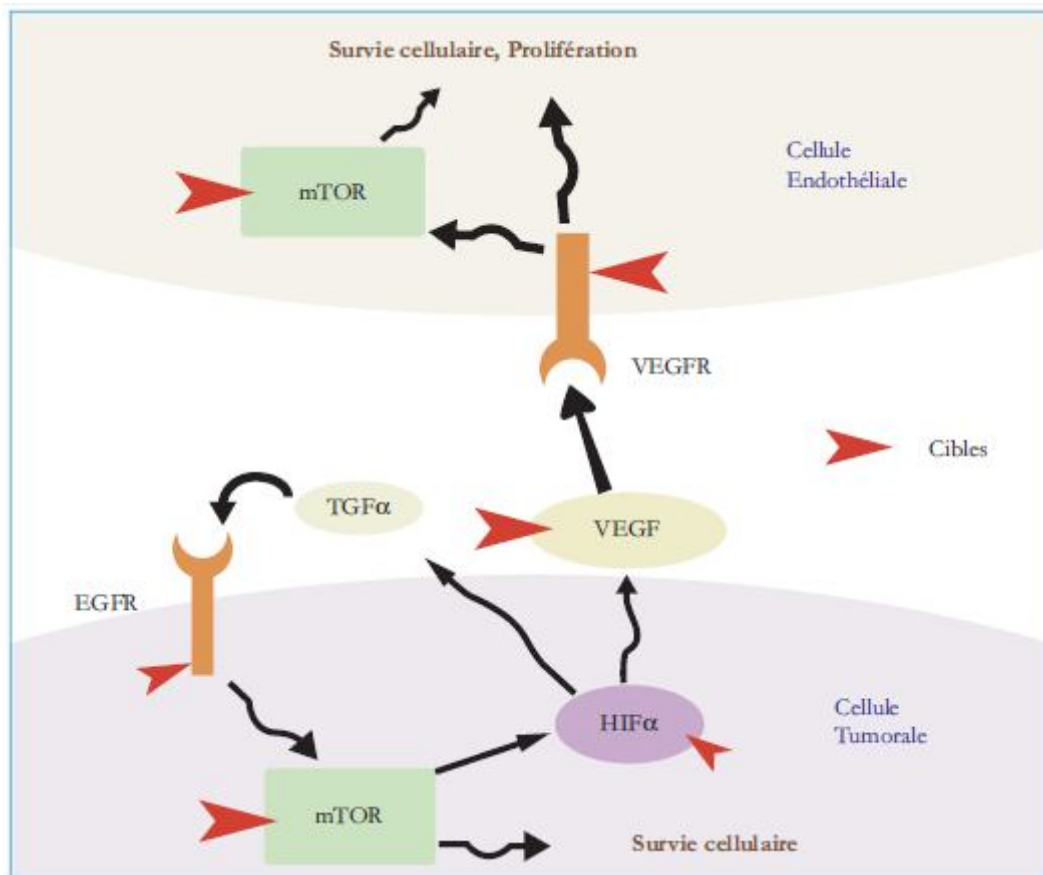


Figure 25: Cibles thérapeutiques explorées dans le cancer du rein. Elles comprennent : dans la cellule tumorale, l'EGFR, mTOR et HIF ; en extracellulaire, le VEGF ; dans la cellule endothéliale, le VEGFR et mTOR. Les médicaments ayant obtenu l'AMM dans le cancer du rein ciblent mTOR (temsirolimus), le VEGF (bévacizumab) et son récepteur (sunitinib et sorafénib). [2]

Le bevacizumab :

Cette molécule est un anticorps monoclonal humanisé qui agit sur le VEGF. Sa fixation sur le ligand circulant empêche l'activation du VEGF-R. C'est la première thérapie ciblée qui a démontré un intérêt dans le cancer du rein métastatique en prolongeant significativement le temps de progression de la maladie chez les patients atteints du CCR métastatique [88]. Dans un essai de phase II randomisé portant sur 116 patients (40: placebo, 37: faible dose d'anticorps, et 39: doses élevées d'anticorps) [88], le bevacizumab à la dose de 10 mg/kg apporte un bénéfice de survie sans progression de 2,3 mois chez les malades prétraités par rapport à un placebo. 10% de réponses partielles sont observées.

Un minimum d'effets toxiques a été observé, surtout l'hypertension artérielle et la protéinurie asymptomatique.

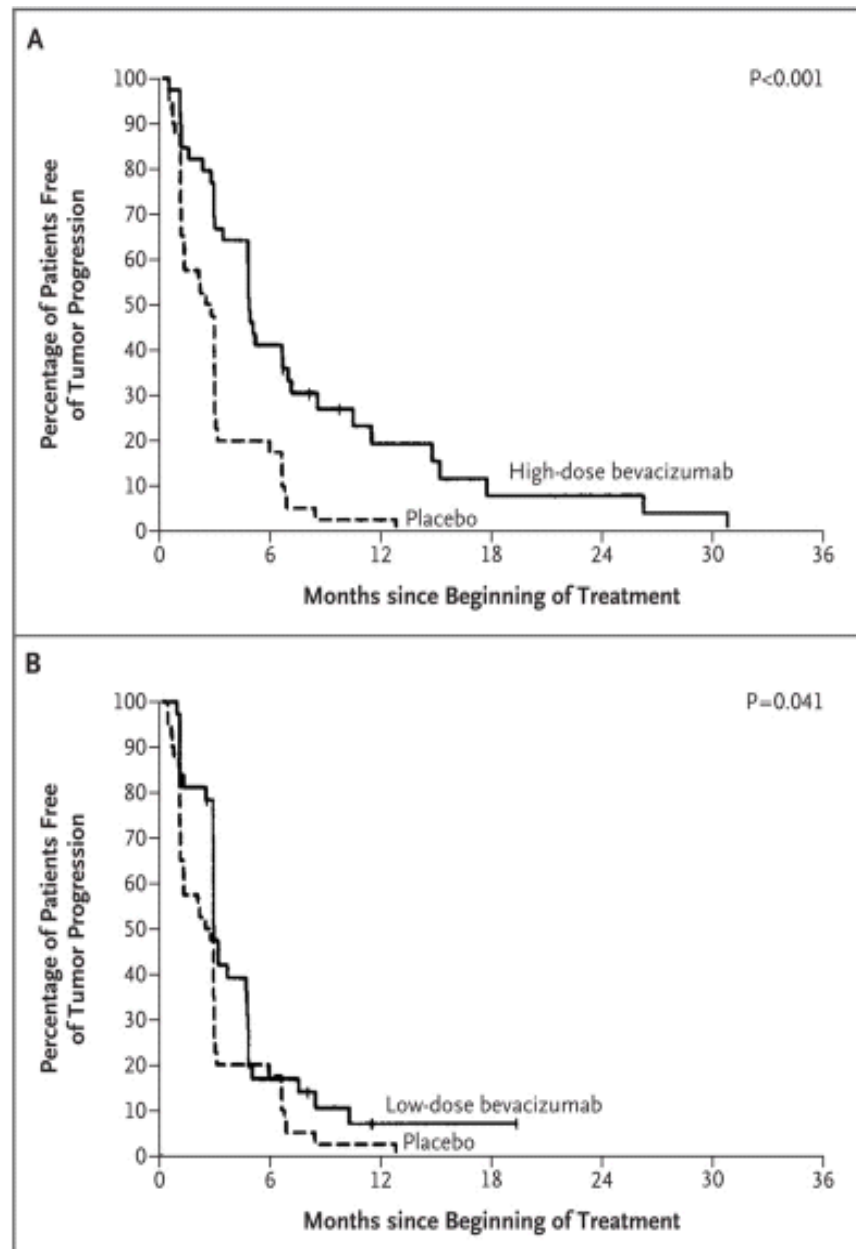


Figure 26: Analyse de Kaplan-Meier de survie sans progression tumorale pour les patients recevant de fortes doses bevacizumab (Groupe A) ou à faible dose bevacizumab (Groupe B), par rapport au placebo. [88]

En phase III, le bevacizumab plus IFN ont été comparés à l'IFN seul (Avoren study) en première ligne métastatique chez des patients ayant un cancer du rein à cellules claires métastatique [89]. L'association bevacizumab avec IFN améliore le taux de réponse (31% vs 13%), et la survie sans progression médiane (10,2 vs 5,4 mois, $p < 0,0001$) par rapport à l'IFN seul. Le bevacizumab a eu l'AMM en France dans le cancer du rein localement avancé ou métastatique en décembre 2007.

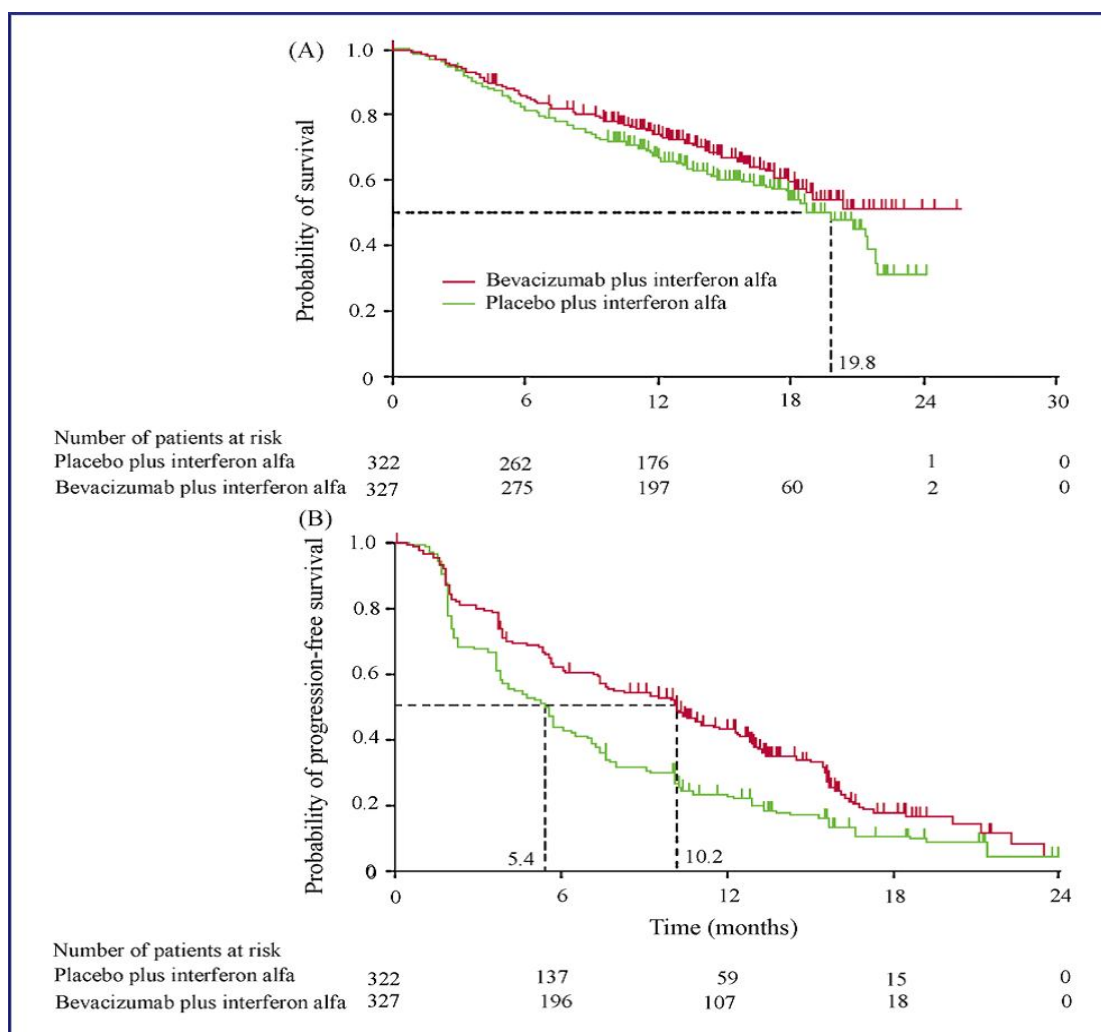


Figure 27: Survie globale (A) et survie sans récidence (B) des patients traités par bevacizumab + IFN versus IFN seul (étude Avoren). [90]

Une autre étude phase III a repris le même schéma de l'étude Avoren, mais une stratification des patients a été faite en fonction des groupes de risques selon Motzer (MSKCC) [91]. L'association bevacizumab avec IFN améliore le taux de réponse (25,5% vs 13,1%), et la survie sans progression médiane (10,2 vs 5,4 mois, $p < 0,0001$) par rapport à l'IFN seul. Les résultats en fonction des groupes de risque montrent que seulement les groupes à risques faible et intermédiaire tirent bénéfice de l'association bevacizumab plus IFN.

Le sunitinib :

Il s'agit d'un inhibiteur des tyrosines kinases multi-cibles (VEGF-R 1 et 2, PDGF-R, cKIT, FLT3). Une mise à jour récente de deux essais de phase II avec le sunitinib en deuxième ligne métastatique [92] a montré un taux de réponse objective de 45% ((95% IC : 39%, 54%), une survie sans progression médiane de 8,4 mois (95% IC : 7,9, 10,7) et une survie globale médiane de 22,3 mois (95% IC : 14,8, 36,0). Elle a porté sur 169 patients réfractaires aux cytokines.

Les principales toxicités sont l'asthénie (38% de grade 2-3), les diarrhées (24% de grade 2-3), les nausées (19% de grade 2-3), des lymphopénies, des neutropénies et des anémies de grade 3-4 sont retrouvées dans 10%.

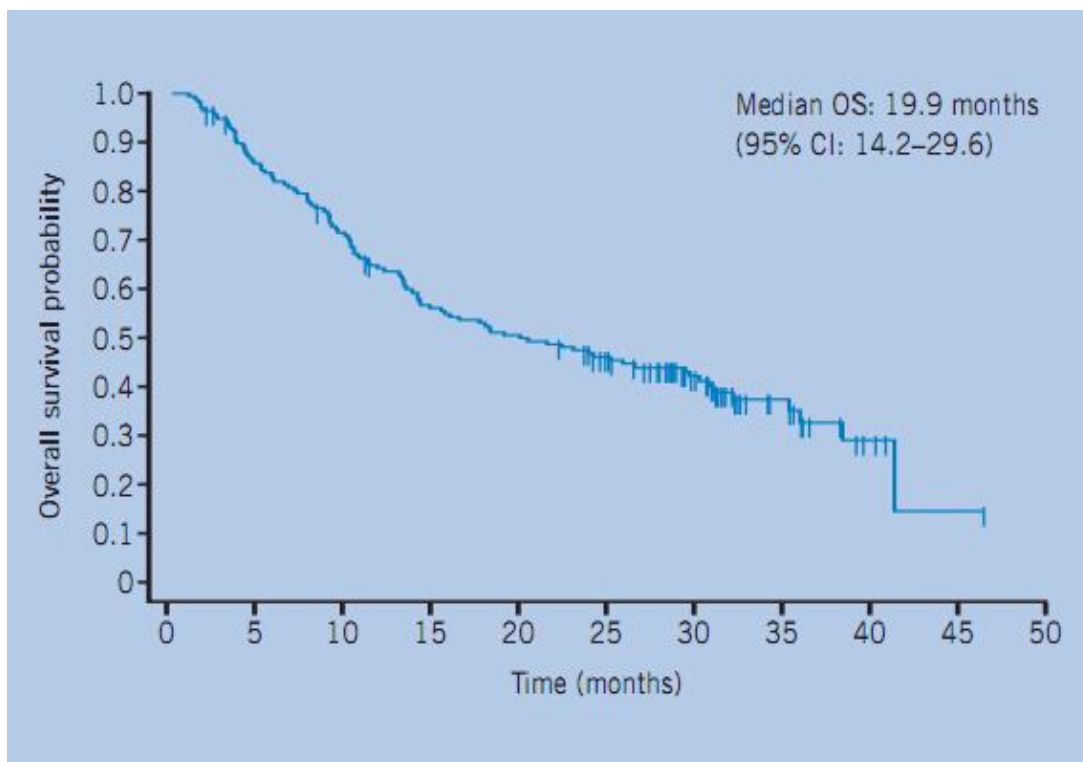


Figure 28: estimation Kaplan-Meier de la survie globale. [92]

Une étude de phase III [93] comparant chez 750 patients l'IFN contre le sunitinib en première ligne métastatique, a montré un avantage en faveur du sunitinib avec une survie sans progression médiane (PFS) de 11 mois contre 5 mois (figure 29) [94] pour l'IFN ($p < 0,000001$), et 6 fois plus de réponses partielles en faveur du sunitinib. Les groupes de patients qui tirent bénéfice du sunitinib sont les patients à risque faible et intermédiaire selon MSKCC. Le sunitinib a reçu l'AMM en France en juillet 2006.

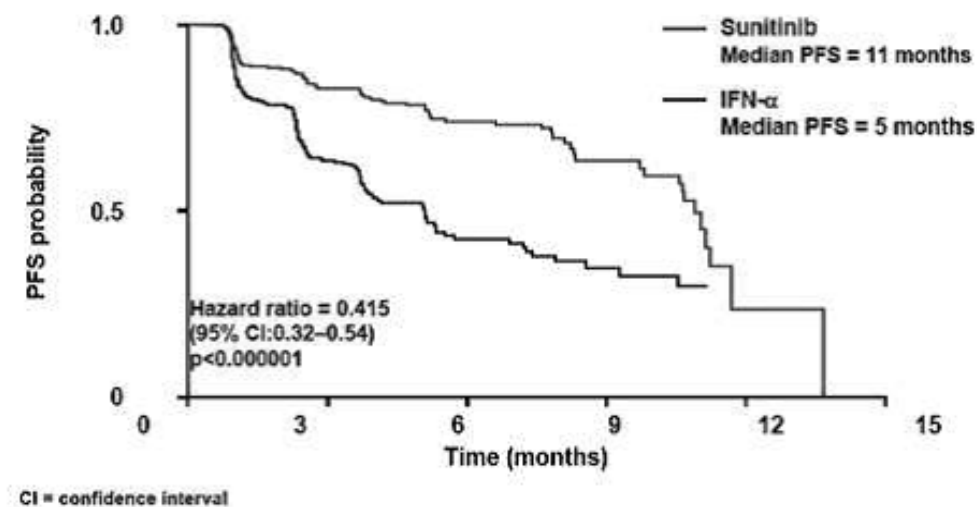


Figure 29: Survie sans progression. [93]

Le sorafenib :

Il s'agit d'un inhibiteur de tyrosine kinase multi-cibles, qui va agir sur le VEGF-R 2 et 3, sur cKIT, sur PDGFR, modulant ainsi l'angiogenèse, la prolifération cellulaire et l'apoptose.

Dans une grande étude de phase II [94], chez 202 patients, traités en deuxième ligne pendant 12 semaines, il existe 36% de réponse globale et 34% de stabilisation. La survie sans progression médiane est de 24 semaines chez les patients traités par sorafenib contre 6 semaines avec le placebo (p=0,0087). Les principales toxicités sont l'asthénie et le syndrome main-pied.

Une étude phase III randomisée (essai TARGET), a comparé en deuxième ligne métastatique chez 905 patients le sorafenib contre placebo [95], elle a montré que le sorafenib double la médiane de survie sans progression par rapport au placebo (24 semaines contre 12 semaines, p=0,01) (figure 30) [95].

Actuellement, cette molécule a l'AMM au Maroc en deuxième ligne métastatique.

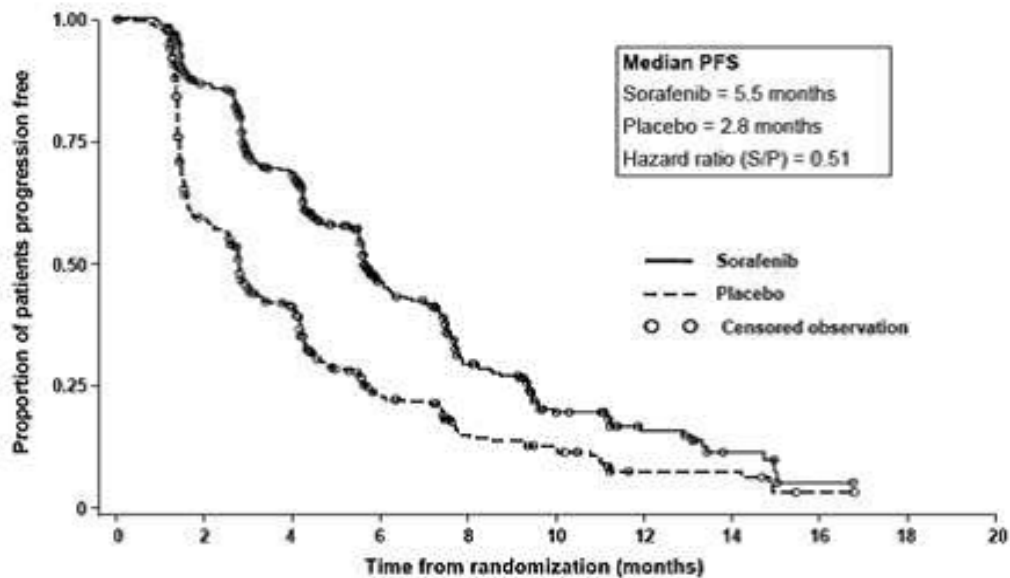


Figure 30: Survie sans progression. [95]

Le Temsirolimus :

Il s'agit d'un inhibiteur de la voie mTOR agissant sur la voie PI3 kinase/AKT. Quand la voie mTOR est activée, il existe une surexpression de Hif, et donc activation de l'angiogenèse.

Une étude de phase III menée chez 626 patients de mauvais pronostic (selon les critères de Motzer), en première ligne métastatique, ayant comparé 3 bras : temsirolimus versus IFN versus temsirolimus + IFN [96], a montré un doublement de la médiane de survie sans progression avec une augmentation de la survie globale avec le temsirolimus. Le temsirolimus a eu l'autorisation du FDA (food and drug administration) en Mai 2007 aux Etats-Unis.

Évérolimus (RAD001) :

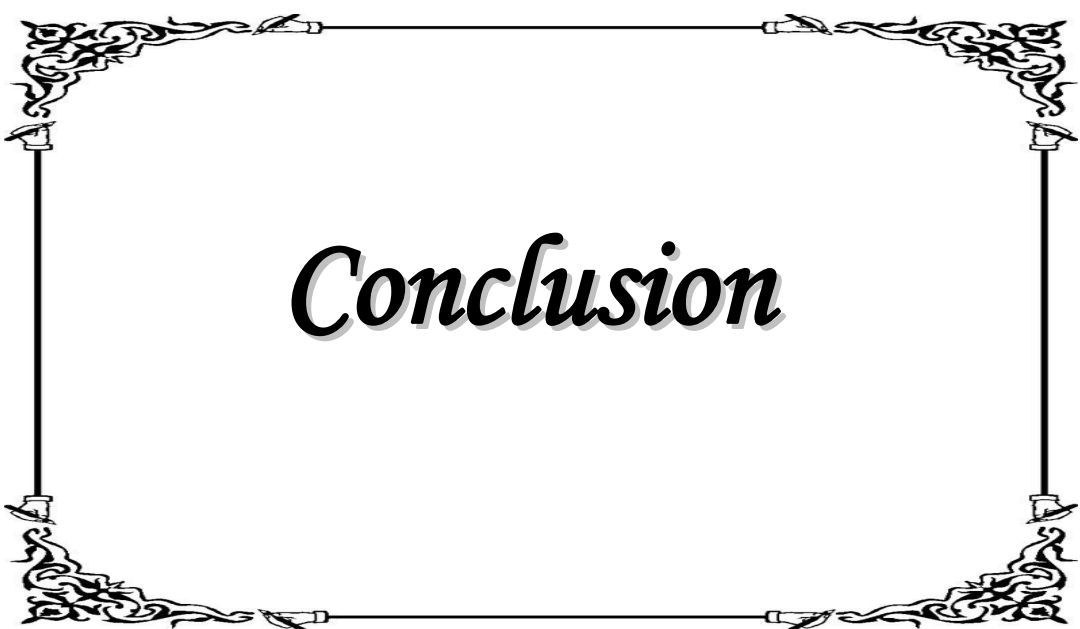
C'est un autre inhibiteur de la voie mTOR. Il a été comparé dans une étude phase III au placebo en 2^{ème} ligne métastatique après échec des inhibiteurs de tyrosine kinase. La survie sans progression médiane a été doublée par l'évérolimus : 4 mois contre 1,9 mois pour le placebo ($p < 0,001$) [97].

La figure 31 résume les nouvelles recommandations de traitement du cancer du rein métastatique d'après ASCO 2008 (American Society of Clinical Oncology).

Situation clinique	Patient	Traitement
1ère ligne thérapeutique	Risques bas et intermédiaire	Sunitinib ou Bevacizumab+IFN α
	Haut risque	Temsirolimus
2ème ligne thérapeutique	Traitement antérieur par cytokines	Sorafenib
	Traitement par anti-VEGFR Traitement par mTOR(-)	Everolimus Essais cliniques

Figure 31: Recommandations pour le traitement du cancer du rein à cellules conventionnelles métastatique.

*groupes de risque selon les critères de Motzer.



Conclusion

Conclusion :

Le cancer du rein, dont le CCR est le type histologique le plus fréquent, est de plus en plus diagnostiqué au stade localisé. Son évolution reste imprévisible.

D'autre part, nous assistons à l'émergence d'une vaste gamme de thérapies ciblées dont pourraient bénéficier les patients atteints de ce type de maladie.

Et de ce fait, il s'avère nécessaire d'avoir des facteurs pronostiques et prédictifs thérapeutiques pour une meilleure prise en charge de ces patients.

Jusqu'à présent, toutes les études dans ce domaine ont échoué. La principale raison reste l'hétérogénéité tumorale.

L'introduction de nouvelles protéines et des technologies génétiques offrent de nouvelles options pour déterminer le pronostic individuel pour chaque patient, et pourraient aider à une meilleure utilisation des thérapies ciblées.



Résumés

Résumé

Titre : Carcinome à cellules rénales et biologie moléculaire : update

Auteur : Youssef MAHDI

Mots clés : Carcinome à cellules rénales – voies de signalisation- facteurs pronostiques et prédictifs- thérapies ciblées.

Le cancer du rein est le troisième cancer le plus fréquent de l'appareil urogénital. Il est lié à plusieurs facteurs de risque: génétiques, insuffisance rénale chronique, transplantation rénale....etc

Le carcinome à cellules rénale (CCR) représente 80 à 85 % du cancer du rein, représenté surtout par le carcinome à cellules claires du rein (CCCR), le carcinome papillaire et le carcinome chromophobe.

Plusieurs voies de signalisation sont impliquées dans la carcinogénèse. On distingue surtout la voie Von Hippel-Lindau- facteur induit par l'hypoxie- facteur de croissance de l'endothélium vasculaire, la voie phosphatidyl inositol kinase (PI3K)/protéine kinase 1 (Akt)/cible de la rapamycine chez les mammifères et la voie du facteur de croissance épidermique et des kinases des protéines mitogènes activatrices (MAPKinases) dans le CCCR, l'activation de MET des voies des MAPKinases et PI3K /Akt et les mutations du gène Fumarate Hydratase pour le carcinome papillaire.

La distinction des sous-types du CCR est d'une importance clinique capitale puisqu'ils ont des prises en charge et des pronostics différents. Une classification moléculaire précise utilisant la signature microARN a vu le jour.

Une large variété de marqueurs pronostiques et prédictifs thérapeutiques est décrite, portant sur les différentes molécules des voies de signalisation. Les résultats sont contradictoires, ne permettant pas d'adopter des recommandations cliniques. Ceci est dû à des obstacles méthodologiques, biologiques et histopathologiques, dominés par l'hétérogénéité histologique et génétique.

La chimiothérapie n'a pas d'efficacité, et l'immunothérapie n'entraîne de réponse objective que dans moins de 15 % des cas. La mise en évidence des anomalies moléculaires a donné naissance aux thérapies ciblées anti-angiogéniques, ce qui a révolutionné la prise en charge du cancer du rein métastatique.

Summary

Title: Renal Cell Carcinoma And Molecular Biology: Update

Author: Youssef MAHDI

Keywords: Renal cell carcinoma- signaling pathways- prognostic markers and therapeutic predictors- targeted therapies

Kidney cancer is the third most common cancer of the urogenital tract. It is linked to several risk factors: genetic, chronic renal failure, kidney transplant...

The renal cell carcinoma (RCC) accounts for 80 to 85%, dominated by the clear cell carcinoma of the kidney (ccRCC), papillary carcinoma and chromophobe carcinoma.

Several signaling pathways are involved in carcinogenesis. We distinguish especially Von Hippel-Lindau –Hypoxia inducible factor-vascular endothelium growth factor pathway, phosphatidylinositol 3 kinase (PI3K)/protein kinase1 (Akt)/mammalian target of rapamycin pathway and epidermal growth factor and mitogen activated protein kinases (MAPKinases) pathway in the ccRCC, the activation of MET for MAPKinases and PI3K/Akt pathways and fumarate hydratase gene mutations for papillary carcinoma.

The distinction between subtypes of the RCC is a clinically significant capital since they have different prognoses and therefore supported different. A precise molecular classification using microRNA signature was created.

A wide variety of prognostic markers and therapeutic predictors is described, covering the different molecules of signaling pathways. The results are contradictory, not allowing to adopt clinical recommendations. This is due to methodological obstacles, biological and pathological, dominated by the histological and genetic heterogeneity.

Chemotherapy has no efficacy, and immunotherapy does objective response in less than 15% of cases. With the identification of molecular abnormalities, new therapeutic targets were identified, giving rise to anti-angiogenic targeted therapies, which has revolutionized the treatment of metastatic kidney cancer.

ملخص

العنوان: سرطان الخلايا الكلوية و البيولوجيا الجزيئية : مستجدات

من طرف: يوسف مهدي

الكلمات الأساسية: سرطان الخلايا الكلوية - مسار اشارات السرطنة - العلامات المنذرة و علامات تنبؤ العلاج - العلاجات المستهدفة

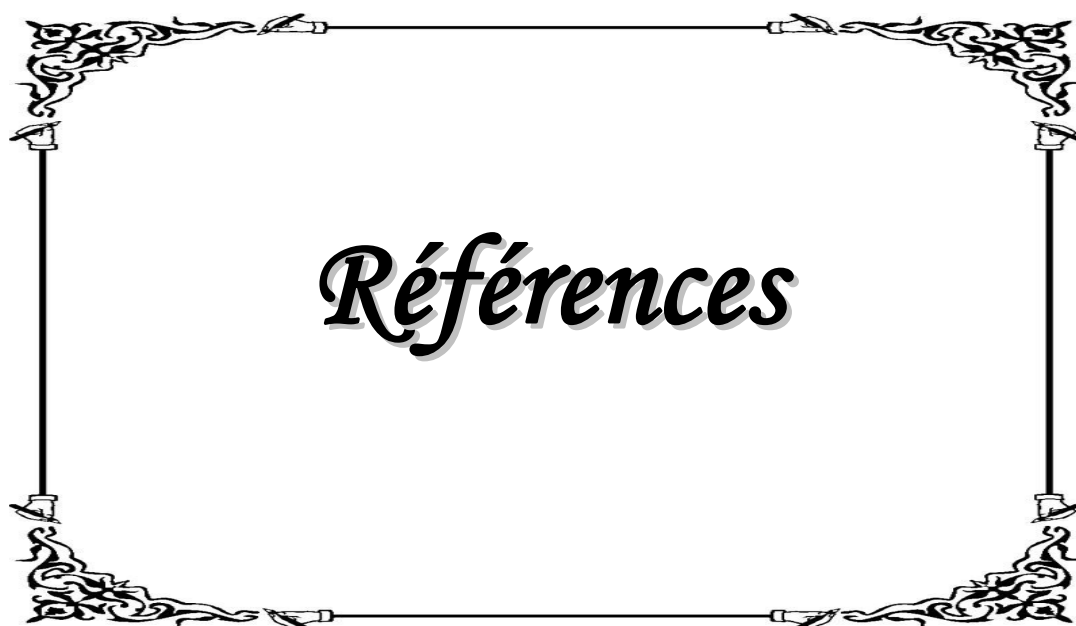
يعتبر سرطان الكلي السرطان الثالث الاكثر شيوعا في الجهاز البولي و التناسلي.

يرتبط ذلك بالعديد من عوامل الخطر: الجينية (مرض فان هيل لينداو...) و الفشل الكلوي المزمن و زرع الكلي... يمثل سرطان الخلايا الكلوية 80 الى 85 بالمئة من سرطان الكلي متمثلا بالخصوص في سرطان الخلايا الواضحة للكلي و السرطان الحليمي و سرطان الخلايا الكلوية كارهة اللون. عوامل التنبؤ الأكثر استعمالا هي العوامل السريرية و خصوصا عوامل التشريح الدقيق.

تشارك عدة مسارات للإشارات في السرطنة. نميز خصوصا مسار فان هيل لينداو - العامل الناتج عن نقص الاوكسجين - عامل نمو النسيج الداخلي للأوعية الدموية و مسار فوسفاتيد انوزيتول كيناز - بروتين كيناز - هدف ربامسين عند الثدييات و مسار عامل نمو البشرة و البروتين المنشطة للانقسامات كيناز في سرطان الخلايا الواضحة، و تنشيط جين ميت لمسارات البروتين المنشطة للانقسامات كيناز و مسار فوسفاتيد انوزيتول كيناز و بروتين كيناز و طفرات جين فومرات ايدرتاز في السرطان الحليمي.

للتمييز بين الانواع الفرعية لسرطان الخلايا الكلوية اهمية سريرية كبيرة لان لهم تكهنات مختلفة و بالتالي تكلفات مختلفة. انشئ تصنيف جزيئي دقيق باستخدام توقيع الحمض النووي الدقيق، يشتمل على شجرة القرار بمستويات و مصنفات الأزواج الثنائية. وصفت مجموعة واسعة من العلامات المنذرة و علامات تنبؤ العلاج و التي تغطي جزيئات مختلفة من مسارات الاشارات. جاءت النتائج متناقضة و لم تسمح باعتماد توصيات سريرية. كان ذلك نتيجة للعقبات المنهجية و البيولوجية و التشريحية المرضية متمثلة خصوصا في عدم التجانس النسيجي و الجيني.

لا توجد فعالية للعلاج الكيميائي، والاستجابة للعلاج المناعي لا تتجاوز 15 بالمئة من الحالات. بتحديد العيوب الجزيئية برزت العلاجات المستهدفة المضادة لتكوين الاوعية الدموية، و التي احدثت ثورة في علاج سرطان الكلي النقيلي.



Références

- [1] **Cancer du rein.** T.Charles , V.Lindner , A .Matau , C.Roy , H.Lang EMC (Elsevier Masson SAS, Paris) Urologie, 18-096-A-10 , 2010.
- [2] **Signalling pathways in renal cell carcinoma: from the molecular biology to the futur therapy.** Julien Edeline ´ Cécile Vigneau ´ Jean-Jacques Patard ´ Nathalie Rioux-Leclercq Bulletin du cancer 97 (2010) 5-15.
- [3] **World Health Organization Classification of Tumours, Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs.** Edited by John N. Eble Guido Sauter Jonathan I. Epstein Isabell A. Sesterhenn.
- [4] LINEHAN W.M., WALTHER M.M., ZBAR B. : **The genetic basis of cancer of the kidney.** J Urol, 2003 ; 170 : 2163-2172.
- [5] Iliopoulos O, Kibel A, Gray S and Kaelin WG, Jr. **Tumour suppression by the human von Hippel-Lindau gene product.** *Nat Med* 1995; 1: 822-6.
- [6] Foster K, Prowse A, van den Berg A, Fleming S, Hulsbeek MM, Crossey PA, *et al.* **Somatic mutations of the von Hippel-Lindau disease tumour suppressor gene in non-familial clear cell renal carcinoma.** *Hum Mol Genet* 1994; 3: 2169-73.
- [7] GNARRA J.R., TORY K., WENG Y., SCHMIDT L., WEI M.H., LI H., LATIF F., LIU S., CHEN F., DUH F.M., ET AL. : **Mutations of the VHL tumour suppressor gene in renal carcinoma.** *Nat Genet*, 1994 ; 7 : 85-90.
- [8] SHUIN T., KONDO K., TORIGOE S., KISHIDA T., KUBOTA Y., HOSAKA M., NAGASHIMA Y., KITAMURA H., LATIF F., ZBAR B., ET AL.: **Frequent somatic mutations and loss of heterozygosity of the von Hippel-Lindau tumor suppressor gene in primary human renal cell carcinomas.** *Cancer Res*, 1994; 54 : 2852-2855.
- [9] BLANKENSHIP C., NAGLICH J.G., WHALEY J.M., SEIZINGER B., KLEY N.: **Alternate choice of initiation codon produces a biologically active product of the von Hippel Lindau gene with tumor suppressor activity.** *Oncogene*, 1999 ; 18 : 1529-1535
- [10] COCKMAN M.E., MASSON N., MOLE D.R., JAAKKOLA P., CHANG G.W., CLIFFORD S.C., MAHER E.R., PUGH C.W., RATCLIFFE P.J., MAXWELL P.H. : **Hypoxia inducible factor-alpha binding and ubiquitylation by the von Hippel-Lindau tumor suppressor protein.** *J Biol Chem*, 2000; 275 : 25733-25741.
- [11] ILIOPOULOS O., OHH M., KAE LIN W.G., JR. : **pVHL19 is a biologically active product of the von Hippel-Lindau gene arising from internal translation initiation.** *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1998; 95: 11661-11666.
- [12] KONDO K., KAE LIN W.G., JR.: **The von Hippel-Lindau tumor suppressor gene.** *Exp Cell Res*, 2001; 264: 117-125.

- [13] ZIMMER M., DOUCETTE D., SIDDIQUI N., ILIOPOULOS O.: **Inhibition of hypoxia-inducible factor is sufficient for growth suppression of VHL-/- tumors.** *Mol Cancer Res*, 2004; 2: 89-95.
- [14] Ferrara N, Gerber HP and LeCouter J. **The biology of VEGF and its receptors.** *Nat Med* 2003; 9: 669-76.
- [15] Jain RK. **Molecular regulation of vessel maturation.** *Nat Med* 2003; 9: 685-93.
- [16] Vivanco I and Sawyers CL. **The phosphatidylinositol 3-Kinase AKT pathway in human cancer.** *Nat Rev Cancer* 2002; 2: 489-501.
- [17] Sabatini DM. **mTOR and cancer: insights into a complex relationship.** *Nat Rev Cancer* 2006; 6: 729-34
- [18] Everitt JL, Walker CL, Goldsworthy TW and Wolf DC. **Altered expression of transforming growth factor- α : an early event in renal cell carcinoma development.** *Mol Carcinog* 1997; 19: 213-9.
- [19] Schmidt L, Duh FM, Chen F, Kishida T, Glenn G, Choyke P, *et al.* **Germline and somatic mutations in the tyrosine kinase domain of the MET proto-oncogene in papillary renal carcinomas.** *Nat Genet* 1997; 16: 68-73.
- [20] Boccaccio C and Comoglio PM. **Invasive growth: a MET-driven genetic programme for cancer and stem cells.** *Nat Rev Cancer* 2006; 6: 637-45.
- [21] Tomlinson IP, Alam NA, Rowan AJ, Barclay E, Jaeger EE, Kelsell D, *et al.* **Germline mutations in FH predispose to dominantly inherited uterine fibroids, skin leiomyomata and papillary renal cell cancer.** *Nat Genet* 2002; 30: 406-10.
- [22] Khoo SK, Bradley M, Wong FK, Hedblad MA, Nordenskjold M and Teh BT. **BirtHogg-Dube syndrome: mapping of a novel hereditary neoplasia gene to chromosome 17p12-q11.2.** *Oncogene* 2001; 20: 5239-42.
- [23] **Accurate Molecular Classification of Kidney Cancer Subtypes Using MicroRNA Signature.** Youssef M.Youssef, Nicole M.A.White, Jorg Grigull, Adriana Krizova,Christina Samy, Slvador Mejia-Guerrero, Andrew Evans, George M.Yousef.
- [24] **Diagnostic and Prognostic Molecular Markers for Renal Cell Carcinoma: A Critical Appraisal of the Current State of Research and Clinical Applicability.** Christian Eichelberg , Kerstin Junker , Bo`rje Ljungberg , Holger Moch . *European urology* 55 (2 0 0 9) 851–863.
- [25] Ljungberg B, Hanbury DC, Kuczyk MA, *et al.* **Renal cell carcinoma guideline.** *Eur Urol* 2007;51:1502–10.

- [26] Hollingsworth JM, Miller DC, Daignault S, Hollenbeck BK. **Rising incidence of small renal masses: a need to reassess treatment effect.** *J Natl Cancer Inst* 2006;98:1331–4.
- [27] Sobin LH, Gospodarowicz MA, Wittekind C. **TNM Classification of Malignant Tumours.** 7th edition Wiley-Blackwell; 2009.
- [28] Margulis V, Tamboli P, Matin SF, Meisner M, Swanson DA, Wood CG. **Redefining pT3 renal cell carcinoma in the modern era.** *Cancer* 2007;109:2439–44.
- [29] Kim HL, Seligson D, Liu X, et al. **Using protein expressions to predict survival in clear cell renal carcinoma.** *Clin Cancer Res* 2004;10:5464–71. targeted therapy for metastatic clear cell renal cell carcinoma. *J. Urol.* 180, 860-866 (2008).
- [30] Choueiri, T. K. *et al.* **Von Hippel-Lindau gene status and response to vascular endothelial growth factor targeted therapy for metastatic clear cell renal cell carcinoma.** *J Urol* 2008 Sep; 180(3) :860-5; discussion 865-6.
- [31] Kim, J. H. *et al.* **Somatic VHL alteration and its impact on prognosis in patients with clear cell renal cell carcinoma.** *Oncol. Rep.* 13, 859-864 (2005).
- [32] [32] Yao, M. *et al.* **VHL tumor suppressor gene alterations associated with good prognosis in sporadic clear-cell renal carcinoma.** *J. Natl Cancer Inst.* 94, 1569-1575 (2002).
- [33] Schraml, P. *et al.* **VHL mutations and their correlation with tumour cell proliferation, microvessel density, and patient prognosis in clear cell renal cell carcinoma.** *J. Pathol.* 196, 186-193 (2002).
- [34] Lidgren A, Hedberg Y, Grankvist K, Rasmuson T, Vasko J, Ljungberg B. **The expression of hypoxia-inducible factor 1alpha is a favorable independent prognostic factor in renal cell carcinoma.** *Clin Cancer Res* 2005;11:1129–35.
- [35] Lidgren A, Hedberg Y, Grankvist K, Rasmuson T, Bergh A, Ljungberg B. **Hypoxia-inducible factor 1a expression in renal cell carcinoma analyzed by tissue microarray.** *Eur Urol* 2006;50:1272–7.
- [36] Klatte T, Seligson DB, Riggs SB, et al. **Hypoxia-inducible factor 1 alpha in clear cell renal cell carcinoma.** *Clin Cancer Res* 2007;13:7388–93.
- [37] An WG, Kanekal M, Simon MC, Maltepe E, Blagosklonny MV, Neckers LM. **Stabilization of wild-type p53 by hypoxia-inducible factor 1alpha.** *Nature* 1998;392:405–8.

- [38] Na X, Wu G, Ryan CK, Schoen SR, di'Santagnese PA, Messing EM. **Overproduction of vascular endothelial growth factor related to von Hippel-Lindau tumor suppressor gene mutations and hypoxia-inducible factor-1 alpha expression in renal cell carcinomas.** J Urol 2003;170:588–92.
- [39] Yildiz E, Gokce G, Kilicarslan H, Ayan S, Goze OF, Gultekin EY. **Prognostic value of the expression of Ki 67, CD44 and vascular endothelial growth factor, and microvessel invasion, in renal cell carcinoma.** BJU Int 2004;93: 1087–93.
- [40] Paradis V, Lagha NB, Zeimoura L, et al. **Expression of vascular endothelial growth factor in renal cell carcinomas.** Virchows Arch 2000;436:351–6.
- [41] Jacobsen J, Grankvist K, Rasmuson T, Bergh A, Landberg G, Ljungberg B. **Expression of vascular endothelial growth factor protein in human renal cell carcinoma.** BJU Int 2004;93:297–302.
- [42] Yildiz E, Ayan S, Goze F, Gokce G, Gultekin EY. **Relation of microvessel density with microvascular invasion, metastasis and prognosis in renal cell carcinoma.** BJU Int 2008;101:758–64.
- [43] Murphy DA, Makonnen S, Lassoued W, Feldman MD, Carter C, Lee WM. **Inhibition of tumor endothelial ERK activation, angiogenesis, and tumor growth by sorafenib (BAY43-9006).** Am J Pathol 2006;169:1875–85.
- [44] Bukowski R, Heng D, Eisen T, et al. **Sorafenib in advanced renal cell carcinoma (RCC): survival and biomarker results from a phase III trial.** Eur Urol Suppl 2008;7:245.
- [45] Oosterwijk E, Ruiter DJ, Hoedemaeker PJ, et al. **Monoclonal antibody G 250 recognizes a determinant present in renal cell carcinoma and absent from normal kidney.** Int J Cancer 1986;38:489–94.
- [46] Pastorek J, Pastorekova S, Callebaut I, et al. **Cloning and characterization of MN, a human tumor-associated protein with a domain homologous to carbonic anhydrase and a putative helix-loop-helix DNA binding segment.** Oncogene 1994;9:2877–88.
- [47] Grabmaier KA, de Weijert MC, Verhaegh GW, Schalken JA, Oosterwijk E. **Strict regulation of CAIX(G250/MN) by HIF- 1alpha in clear cell renal cell carcinoma.** Oncogene 2004;23:5624–31.
- [48] Liao SY, Aurelio ON, Jan K, Zavada J, Stanbridge EJ. **Identification of the MN/CA9 protein as a reliable diagnostic biomarker of clear cell carcinoma of the kidney.** Cancer Res 1997;57:2827–31.
- [49] Bui MH, Seligson D, Han KR, et al. **Carbonic anhydrase IX is an independent predictor of survival in advanced renal clear cell carcinoma: implications for prognosis and therapy.** Clin Cancer Res 2003;9:802–11.

- [50] Tennstedt P, Schneider P, Oosterwijk E, et al. **Investigation of Ca9 expression in pulmonal metastatic lesions from patients with clear cell renal cell carcinoma.** J Urol 2008;179:136.
- [51] Bui MH, Visapaa H, Seligson D, et al. **Prognostic value of carbonic anhydrase IX and KI67 as predictors of survival for renal clear cell carcinoma.** J Urol 2004;171:2461–6.
- [52] Leibovich BC, Sheinin Y, Lohse CM, et al. **Carbonic anhydrase IX is not an independent predictor of outcome for patients with clear cell renal cell carcinoma.** J Clin Oncol 2007;25:4757–64.
- [53] Atkins M, Regan M, McDermott D, et al. **Carbonic anhydrase IX expression predicts outcome of interleukin 2 therapy for renal cancer.** Clin Cancer Res 2005;11: 3714–21.
- [54] Oosterwijk E, Debruyne FM, Schalken JA. **The use of monoclonal antibody G250 in the therapy of renal-cell carcinoma.** Semin Oncol 1995;22:34–41.
- [55] Hudes G, Carducci M, Tomczak P, et al. **A phase 3, randomized, 3-arm study of temsirolimus (TEMSR) or interferon- alpha (IFN) or the combination of TEMSR + IFN in the treatment of first-line, poor-risk patients with advanced renal cell carcinoma.** J Clin Oncol 2006;24(Suppl):LBA4.
- [56] Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, et al. **RAD001 vs placebo in patients with metastatic renal cell carcinoma (RCC) after progression on VEGFr-TKI therapy: results from a randomized, double-blind, multicenter phase-III study [abstract].** J Clin Oncol 2008;26(Suppl):LBA5026.
- [57] Youssif T, Tanguay S, Alam-Fahmy M, Koumakpayi I, Sircar K. **Expression of PI3K/AKT/mTOR pathway in renal cell carcinoma metastases: correlation with pathologic findings and survival.** J Urol 2008;179:210.
- [58] Pantuck A, Seligson DB, Klatte T, et al. **Prognostic relevance of the mTOR pathway in renal cell carcinoma.** Cancer 2007;109:2257–67.
- [59] Cho D, Signoretti S, Dabora S, et al. **Potential histologic and molecular predictors of response to temsirolimus in patients with advanced renal cell carcinoma.** Clin Genitourin Cancer 2007;5:379–85.
- [60] Velickovic M, Delahunt B, McIver B, Grebe SK. **Intragenic PTEN/MMAC1 loss of heterozygosity in conventional (clear-cell) renal cell carcinoma is associated with poor patient prognosis.** Mod Pathol 2002;15:479–85.
- [61] Sejima T, Miyagawa I. **Expression of Bcl-2, p53 oncoprotein, and proliferating cell nuclear antigen in renal cell carcinoma.** Eur Urol 1999;35:242–8.

- [62] Zigeuner R, Ratschek M, Rehak P, Schips L, Langner C. **Value of p53 as a prognostic marker in histologic subtypes of renal cell carcinoma: a systematic analysis of primary and metastatic tumor tissue.** *Urology* 2004; 63:651–5.
- [63] Mombini H, Givi M, Rashidi I. **Relationship between expression of p53 protein and tumor subtype and grade in renal cell carcinoma.** *J Urol* 2006;3:79–81.
- [64] Rioux-Leclercq N, Turlin B, Bansard J, et al. **Value of immunohistochemical Ki-67 and p53 determinations as predictive factors of outcome in renal cell carcinoma.** *Urology* 2000;55:501–5.
- [65] Shvarts O, Seligson D, Lam J, et al. **p53 is an independent predictor of tumor recurrence and progression after nephrectomy in patients with localized renal cell carcinoma.** *J Urol* 2005;173:725–8.
- [66] Klatte T, Seligson DB, Leppert JT, et al. **The chemokine receptor CXCR3 is an independent prognostic factor in patients with localized clear cell renal cell carcinoma.** *J Urol* 2008;179(Suppl):61–6.
- [67] Staller P, Sulitkova J, Lisztwan J, Moch H, Oakeley EJ, Krek W. **Chemokine receptor CXCR4 downregulated by von Hippel-Lindau tumour suppressor pVHL.** *Nature* 2003; 425:307–11.
- [68] Chawla R, Kramer M, Siva H, Tunuguntla GR, Jorda M, Lokeshwar BL. **Is CXCR-4 a new prognostic and metastatic marker in renal cell carcinoma?** *J Urol* 2008; 179 (Suppl):139.
- [69] Grant D. Stewart, BSc(Hons), MBChB, MRCS(Ed), PhD; Fiach C. O'Mahony, BSc, PhD; Thomas Powles, MBBS, MD, MRCP; Antony C. P. Riddick, MD; David J. Harrison, BSc(Hons), Ed, MD, FRCPath, FRCP(Ed); Dana Faratian, MD . **Management of Renal Cell Carcinoma: What Can Molecular Pathology Contribute?: Lack of Clinical Impact.** *Nat Rev Urol.* 2011;8(5):1-11
- [70] McShane, L. M. *et al.* **REporting recommendations for tumor MARKer prognostic studies (REMARK).** *Nat. Clin. Pract. Urol.* 2, 416-422 (2005).
- [71] Faratian, D., Clyde, R. G., Crawford, J. W. & Harrison, D. J. **Systems pathology—taking molecular pathology into a new dimension.** *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 6, 455-464 (2009).
- [72] Ebos, J. M. *et al.* **Accelerated metastasis after short-term treatment with a potent inhibitor of tumor angiogenesis.** *Cancer Cell* 15, 232-239 (2009).
- [73] Paez-Ribes, M. *et al.* **Antiangiogenic therapy elicits malignant progression of tumors to increased local invasion and distant metastasis.** *Cancer Cell* 15, 220-231 (2009).

- [74] **Commentary: Tackling the Challenges of Developing Targeted Therapies for Cancer** .Richard L. Schilsky, Jeff Allen, Joshua Benner, Ellen Sigal and Mark McClellan *The Oncologist* May 2010 vol. 15 no. 5 484-487.
- [75] Lord, C. J. & Ashworth, A. **Biology-driven cancer drug development: back to the future.** *BMC Biol.* 8, 38 (2010).
- [76] Kan, Z. *et al.* **Diverse somatic mutation patterns and pathway alterations in human cancers.** *Nature* 466, 869-873 (2010).
- [77] Dalgliesh, G. L. *et al.* **Systematic sequencing of renal carcinoma reveals inactivation of histone modifying genes.** *Nature* 463, 360-363 (2010).
- [78] Varela, I. *et al.* **Exome sequencing identifies frequent mutation of the SWI/SNF complex gene PBRM1 in renal carcinoma.** *Nature* 469, 539-542 (2011).
- [79] Duns, G. *et al.* **Histone methyltransferase gene SETD2 is a novel tumor suppressor gene in clear cell renal cell carcinoma.** *Cancer Res.* 70, 4287-4291 (2010).
- [80] Dhillon, J. *et al.* **Mucinous tubular and spindle cell carcinoma of the kidney with sarcomatoid change.** *Am. J. Surg. Pathol.* 33, 44-49 (2009).
- [81] Yachida, S. *et al.* **Distant metastasis occurs late during the genetic evolution of pancreatic cancer.** *Nature* 467, 1114-1117 (2010).
- [82] Huang, D. *et al.* **Sunitinib acts primarily on tumor endothelium rather than tumor cells to inhibit the growth of renal cell carcinoma.** *Cancer Res.* 70, 1053-1062 (2010).
- [83] Stewart, G. D. *et al.* **The relevance of a hypoxic tumour microenvironment in prostate cancer.** *BJU Int.* 105, 8-13 (2010).
- [84] Faratian, D., Langdon, S. P. & Harrison, D. J. **How can systems pathology help us personalize cancer therapy?** *Discov. Med.* 8, 81-86 (2009).
- [85] S. MELLAS, N. MELLAS, O. MASBAH, M.F. TAZI, M.J. EL FASSI, M.H. FARIH. **Le traitement du cancer du rein métastatique.** *J Maroc Urol* 2009 ; 19 : 0.
- [86] **Targeted therapies.** A. Méjean, T. Lebreton *Progrès en Urologie* (2008), Suppl. 7, S228–S233
- [87] **Oncologie: Thérapie ciblée contre le carcinome rénal?**
Adrian F. Ochsenbein Klinik und Poliklinik für Medizinische Onkologie, Inselspital Bern *Forum Med Suisse* 2007;7:23-24

- [88] Yang JC, Haworth L, Sherry RM, Hwu P, Schwartzentruber DJ, Topalian SL, Steinberg SM, Chen HX, Rosenberg SA. **A randomized trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer.** *New Engl J Med* 2003 ; 349 : 427-34.
- [89] Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P, Ravaud A, Bracarda S, Szczyluk C, Chevreau C, Filipek M, Melichar B, Bajetta E, Gorbunova V, Bay JO, Bodrogi I, Jagiello- Gruszfeld A, Moore N. AVOREN Trial investigator. **Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, doubleblind phase III trial.** *Lancet* 2007 ; 370 : 2103-11.
- [90] F. Audenet, M. Rouprêt, A. Méjean. **Cancer du rein et thérapies ciblées: controverses sur les prises en charge thérapeutiques.** *Progrès en urologie* (2009) 19, 596—605
- [91] Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE, Stadler WM, Vaena DA, Ou SS, Archer L, Atkins JN, Picus J, Czaykowski P, Dutcher J, Small EJ. **Bevacizumab plus interferon alfa compared with interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma : CALGB 90206.** *J Clin Oncol* 2008 ; 26 : 5422-8.
- [92] Motzer J, Michaelson MD, Redman BG, Hudes GR, Bukowski RM, George DJ, Kim ST, Baum CM, Wilding G. **Sunitinib therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC): Updated results of two phase II trials and prognostic factor analysis for survival.** *J Clin Oncol* 2007, ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 25, No. 18 (Suppl) : 5095.
- [93] Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Rixe O, Oudard S, Negrier S, Szczyluk C, Kim ST, Chen I, Bycott PW, Baum CM, Figlin RA. **Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma.** *N Engl J Med* 2007; 356 : 115-24.
- [94] Ratain MJ, Eisen T, Stadler WM, Flaherty KT, Kaye SB, Rosner GL, Gore M, Desai AA, Patnaik A, Xiong HQ, Rowinsky E, Abbruzzese JL, Xia C, Simantov R, Schwartz B, O'Dwyer PJ. **Phase II placebo-controlled randomized discontinuation trial of sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma.** *J Clin Oncol* 2006 ; 24 : 2505-12.
- [95] Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczyluk 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. **Sorafenib in advanced clear-cell renal cell carcinoma.** *N Engl J Med* 2007 ; 356: 125-34.

- [96] 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. **Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma.** N Engl J Med 2007 ; 356 : 2271-81.
- [97] Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, Hutson TE, Porta C, Bracarda S, Grünwald V, Thompson JA, Figlin RA, Hollaender N, Urbanowitz G, Berg WJ, Kay A, Lebwohl D, Ravaud A for the RECORD-1 Study Group. **Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial.** Lancet 2008 ; 372 : 449-56.

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 عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- أبأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
- وأبأن أأحترم أساتذتي وأأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
- وأبأن أمارس مهنتي بوانع من ضميري وشرع في جأعلا صحة مريض هدي في الأول.
- وأبأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
- وأبأن أأحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
- وأبأن أأعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
- وأبأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
- وأبأن أأحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
- وأبأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
- بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بشرعي.

**سرطان الخلايا الكلوية
و البيولوجيا الجزيئية : مستجدات**

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرفه

السيد: يوسف مهدي

المزاداد في: 29 نونبر 1985 بالرباط

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: سرطان الخلايا الكلوية – مسار اشارات السرطنة – العلامات المنذرة
و علامات تنبؤ العلاج – العلاجات المستهدفة.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيسا

السيد: محمد عبار

أستاذ في جراحة المسالك البولية

مشرفا

السيد: عبد الرحمان البوزيدي

أستاذ في التشريح الدقيق

السيد: أحمد عامر

أعضاء

أستاذ في جراحة المسالك البولية

السيد: عبد الصادق الخطابي

أستاذ في الطب الباطني