



HAL
open science

Les thérapies ciblées dans la prise en charge du cancer rénal métastatique

Annabelle Vallone

► **To cite this version:**

Annabelle Vallone. Les thérapies ciblées dans la prise en charge du cancer rénal métastatique. Sciences pharmaceutiques. 2012. hal-01733154

HAL Id: hal-01733154

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01733154v1>

Submitted on 14 Mar 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE DE LORRAINE

2012

FACULTE DE PHARMACIE

**LES THERAPIES CIBLEES DANS LA PRISE EN
CHARGE DU CANCER RENAL METASTATIQUE**

THESE

Présentée et soutenue publiquement

Le 25 MAI 2012

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par : **Annabelle VALLONE**

née le 24 Octobre 1986 à Metz (57)

Membres du Jury

Président : Professeur Jean-Louis MERLIN, PU-PH, Faculté de Pharmacie de Nancy

Juges : Docteur Alexandre HARLE, AHU, Faculté de Pharmacie de Nancy

Docteur Lionel GEOFFROIS, Oncologue médical, Centre Alexis Vautrin

Docteur Françoise WASELS, Docteur en pharmacie, Pharmacien d'officine

**UNIVERSITE DE LORRAINE
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2011-2012**

DOYEN

Francine PAULUS

Vice-Doyen

Francine KEDZIEREWICZ

Directeur des Etudes

Virginie PICHON

Président du Conseil de la Pédagogie

Bertrand RIHN

Président de la Commission de la Recherche

Christophe GANTZER

Président de la Commission Prospective Facultaire

Jean-Yves JOUZEAU

Responsable de la Cellule de Formations Continue et Individuelle

Béatrice FAIVRE

Responsable ERASMUS :

Francine KEDZIEREWICZ

Responsable de la filière Officine :

Francine PAULUS

Responsables de la filière Industrie :

Isabelle LARTAUD,
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Responsable du Collège d'Enseignement

Jean-Michel SIMON

Pharmaceutique Hospitalier :

Responsable Pharma Plus E.N.S.I.C. :

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Responsable Pharma Plus E.N.S.A.I.A. :

Bertrand RIHN

DOYENS HONORAIRES

Chantal FINANCE
Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES

Jeffrey ATKINSON
Gérard SIEST
Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

Roger BONALY
Pierre DIXNEUF
Marie-Madeleine GALTEAU
Thérèse GIRARD
Maurice HOFFMANN
Michel JACQUE
Lucien LALLOZ
Pierre LECTARD
Vincent LOPPINET

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Monique ALBERT
Gérald CATAU
Jean-Claude CHEVIN
Jocelyne COLLOMB
Bernard DANGIEN
Marie-Claude FUZELLIER
Françoise HINZELIN
Marie-Hélène LIVERTOUX
Bernard MIGNOT

Marcel MIRJOLET
François MORTIER
Maurice PIERFITTE
Janine SCHWARTZBROD
Louis SCHWARTZBROD

Jean-Louis MONAL
Dominique NOTTER
Marie-France POCHON
Anne ROVEL
Maria WELLMAN-ROUSSEAU

ASSISTANT HONORAIRE

Marie-Catherine BERTHE
Annie PAVIS

ENSEIGNANTS	<i>Section CNU*</i>	<i>Discipline d'enseignement</i>
--------------------	-------------------------	----------------------------------

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ ³	82	<i>Thérapie cellulaire</i>
Chantal FINANCE	82	<i>Virologie, Immunologie</i>
Jean-Yves JOUZEAU	80	<i>Bioanalyse du médicament</i>
Jean-Louis MERLIN ³	82	<i>Biologie cellulaire</i>
Jean-Michel SIMON	81	<i>Economie de la santé, Législation pharmaceutique</i>

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Jean-Claude BLOCK	87	<i>Santé publique</i>
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	<i>Pharmacologie</i>
Pascale FRIANT-MICHEL	85	<i>Mathématiques, Physique</i>
Christophe GANTZER	87	<i>Microbiologie</i>
Max HENRY	87	<i>Botanique, Mycologie</i>
Pierre LABRUDE	86	<i>Physiologie, Orthopédie, Maintien à domicile</i>
Isabelle LARTAUD	86	<i>Pharmacologie</i>
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	<i>Pharmacognosie</i>
Brigitte LEININGER-MULLER	87	<i>Biochimie</i>
Pierre LEROY	85	<i>Chimie physique</i>
Philippe MAINCENT	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Alain MARSURA	32	<i>Chimie organique</i>
Patrick MENU	86	<i>Physiologie</i>
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
Bertrand RIHN	87	<i>Biochimie, Biologie moléculaire</i>

MAITRES DE CONFÉRENCES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Béatrice DEMORE	81	<i>Pharmacie clinique</i>
Nathalie THILLY	81	<i>Santé publique</i>

MAITRES DE CONFÉRENCES

Sandrine BANAS	87	<i>Parasitologie</i>
Mariette BEAUD	87	<i>Biologie cellulaire</i>
Emmanuelle BENOIT	86	<i>Communication et santé</i>
Isabelle BERTRAND	87	<i>Microbiologie</i>
Michel BOISBRUN	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
François BONNEAUX	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
Ariane BOUDIER	85	<i>Chimie Physique</i>
Cédric BOURA	86	<i>Physiologie</i>
Igor CLAROT	85	<i>Chimie analytique</i>
Joël COULON	87	<i>Biochimie</i>
Sébastien DADE	85	<i>Bio-informatique</i>
Dominique DECOLIN	85	<i>Chimie analytique</i>
Roudayna DIAB	85	<i>Pharmacie clinique</i>
Joël DUCOURNEAU	85	<i>Biophysique, Acoustique</i>
Florence DUMARCAÏ	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
François DUPUIS	86	<i>Pharmacologie</i>

ENSEIGNANTS (suite)

Section
CNU*

Discipline d'enseignement

Raphaël DUVAL	87	<i>Microbiologie</i>
Béatrice FAIVRE	87	<i>Hématologie</i>
Adil FAIZ	85	<i>Biophysique, Acoustique</i>
Luc FERRARI	86	<i>Toxicologie</i>
Caroline GAUCHER-DI STASIO	85/86	<i>Chimie physique, Pharmacologie</i>
Stéphane GIBAUD	86	<i>Pharmacie clinique</i>
Thierry HUMBERT	86	<i>Chimie organique</i>
Frédéric JORAND	87	<i>Santé publique</i>
Olivier JOUBERT	86	<i>Toxicologie</i>
Francine KEDZIEREWICZ	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Alexandrine LAMBERT	85	<i>Informatique, Biostatistiques</i>
Faten MERHI-SOUSSI	87	<i>Hématologie</i>
Christophe MERLIN	87	<i>Microbiologie</i>
Blandine MOREAU	86	<i>Pharmacognosie</i>
Maxime MOURER	86	<i>Chimie organique</i>
Francine PAULUS	85	<i>Informatique</i>
Christine PERDIAKIS	86	<i>Chimie organique</i>
Caroline PERRIN-SARRADO	86	<i>Pharmacologie</i>
Virginie PICHON	85	<i>Biophysique</i>
Anne SAPIN-MINET	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Marie-Paule SAUDER	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Gabriel TROCKLE	86	<i>Pharmacologie</i>
Mihayl VARBANOV ³	87	<i>Immuno-Virologie</i>
Marie-Noëlle VAULTIER	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Emilie VELOT ³	86	<i>Physiologie-Physiopathologie humaines</i>
Mohamed ZAIYOU	87	<i>Biochimie et Biologie moléculaire</i>
Colette ZINUTTI	85	<i>Pharmacie galénique</i>

PROFESSEUR ASSOCIE

Anne MAHEUT-BOSSER 86 *Sémiologie*

PROFESSEUR AGREGE

Christophe COCHAUD 11 *Anglais*

³ En attente de nomination

**Discipline du Conseil National des*

Universités :

80ème et 85ème : Sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

81ème et 86ème : Sciences du médicament et des autres produits de santé

82ème et 87ème : Sciences biologiques, fondamentales et cliniques

32ème : Chimie organique, minérale, industrielle

11ème : Langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes

SERMENT DES APOTHICAIRES



Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D' honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

D'e ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.



« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION, NI
IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES THESES, CES
OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES COMME PROPRES A LEUR
AUTEURS ».

REMERCIEMENTS

A mon président de thèse,

Monsieur le professeur Jean-Louis MERLIN,

Pour avoir accepté avec gentillesse de diriger cette thèse,
Pour m'avoir fait l'honneur d'en accepter la présidence,
Pour m'avoir donné le goût de l'oncologie à travers vos enseignements à la faculté,

Veillez trouver ici le témoignage de ma profonde reconnaissance.

Aux membres du Jury,

Monsieur Alexandre HARLE,

Pour avoir accepté de juger ce travail et pour votre aide précieuse,

Veillez trouver ici le témoignage de toute ma gratitude.

Monsieur le docteur Lionel GEOFFROIS,

Pour l'honneur que vous me faites de siéger parmi les membres du Jury,

Veillez trouver ici le témoignage de toute ma gratitude.

Madame Françoise WASELS,

Pour m'avoir fait le grand plaisir d'accepter de juger ce travail,
Pour avoir participé à ma formation et pour l'expérience que vous m'avez apportée,

Je vous adresse mes plus sincères remerciements.

A mes parents Valérie et Nicolas,

Parce que vous êtes des parents formidables,
Pour votre soutien constant et votre présence durant toutes ces années,
Pour tout ce que vous avez fait pour moi,
Pour tout ce que vous m'avez appris,

Un immense merci à vous deux.

A mon frère Antoine,

Parce que je sais que je pourrai toujours compter sur toi,
Parce que nous sommes très différents mais peu importe, tu es le frère parfait.

Merci d'être là.

A mes grands-parents Colette et Valfro,

Pour avoir suivi avec intérêt toutes mes années d'études,
Pour votre soutien et votre bonne humeur,
Pour tous ces merveilleux étés passés ensemble,

Merci à vous deux.

A ma grand-mère Rosa,

Pour avoir suivi avec intérêt toutes mes années d'études,
Pour ta générosité,

Merci à toi.

A toute ma famille,

Pour votre gentillesse et vos encouragements,

Merci d'être là.

A mon grand-père Michel,

Tu es parti bien trop tôt.

A mes amis,

Diane, Marie, Mélanie et Marylène,

Parce que vous êtes de merveilleuses amies, chacune dans votre style,
Pour tous ces moments magiques passés, présents et à venir,

Merci mes poulettes !

Bastos, Djidji, MP et Pilsou,

Parce que sans vous les gars, on se serait nettement moins marré sur les bancs de la fac !

Emeline, Leila, François, Guigui et Proyet'

Mes amis de longue date, merci pour tout ce que vous m'avez apporté.

A toute l'équipe de la pharmacie De la salle,

Pour m'avoir si bien accueillie en sixième année,
Pour m'avoir enseigné mon métier dans la joie et la bonne humeur !

A toute l'équipe de la pharmacie Burckel & Wasels,

Pour votre accueil chaleureux durant mes années d'études,
Un grand merci pour votre confiance et votre gentillesse !

A tous ceux que j'ai oublié et qui se reconnaîtront rapidement.

SOMMAIRE

TABLE DES ILLUSTRATIONS.....	17
LISTE DES ABREVIATIONS	20
INTRODUCTION	22
PARTIE 1 : PRESENTATION DE LA PATHOLOGIE	23
1.1. Rappels de la physiologie rénale	24
1.2. Epidémiologie.....	25
1.3. Facteurs de risque	26
1.3.1. Facteurs de risque exogènes.....	26
1.3.1.1. Tabac.....	26
1.3.1.2. Obésité.....	27
1.3.1.3. Hypertension	27
1.3.1.4. Dialyse et greffe.....	28
1.3.1.5. Consommation d'AINS.....	29
1.3.1.6. Autres.....	29
1.3.2. Facteurs de risque endogènes	30
1.3.2.1. Maladie de Von Hippel Lindau (VHL).....	30
1.3.2.2. Maladie de Birt-Hogg-Dubé.....	31
1.3.2.3. La sclérose tubéreuse de Bourneville.....	31
1.4. Classification histologique des tumeurs du rein	32
1.4.1. Tumeurs malignes.....	32
1.4.1.1. Type à cellules claires	32
1.4.1.2. Type tubulopapillaire.....	33
1.4.1.3. Type chromophile.....	33
1.4.2. Tumeurs bénignes.....	34
1.4.2.1. Adénome papillaire	34
1.4.2.2. Onchocytome	34
1.4.3. Tumeurs rares	35
1.5. Facteurs pronostiques.....	36
1.5.1. Classification TNM des tumeurs du rein	36
1.5.2. Grade de Fuhrman	37
1.5.3. Autres facteurs pronostiques.....	38
1.6. Diagnostic.....	41

1.6.1. Circonstances de découverte	41
1.6.2. Imagerie diagnostique	42
1.6.2.1. Echographie abdominale	42
1.6.2.2. Tomodensitométrie abdominale (TDMA)	42
1.6.2.3. Imagerie par résonance magnétique (IRM) abdominale	44
1.6.3. Biologie.....	44
1.6.4. Biopsie.....	44
1.6.5. Bilan d'extension.....	45
PARTIE 2 : PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE ET PERSPECTIVES.....	46
2.1. La chirurgie	48
2.1.1. Chirurgie du site primaire	48
2.1.2. Chirurgie des métastases	49
2.2. Les chimiothérapies classiques	49
2.3. L'immunothérapie	50
2.3.1. Généralités	50
2.3.2. Molécules.....	50
• L'aldesleukine (PROLEUKIN®).....	50
• L'interféron alpha 2a (ROFERON®).....	52
2.4. Les thérapies ciblées	53
2.4.1. Le concept de cible.....	53
2.4.2. L'oncogénèse	54
2.4.3. La voie VHL/HIF/VEGF et ses inhibiteurs	57
2.4.3.1. Biologie	57
2.4.3.2. Angiogenèse physiologique	60
2.4.3.3. Angiogenèse tumorale.....	61
2.4.3.4. Anticorps monoclonaux : le bévacizumab.....	63
2.4.3.5. Inhibiteurs des tyrosines-kinases (TKI)	68
• Sunitinib.....	70
• Sorafénib	72
• Pazopanib	74
2.4.4. La voie PI3K/AKT/mTOR et ses inhibiteurs	77
2.4.4.1. Biologie	77

2.4.4.2. Les inhibiteurs de mTOR.....	79
• Temsirolimus	79
• Evérolimus	81
2.4.5. Voie de l'EGF et des MAP-kinases.....	83
2.4.6. Biologie du CCR de type tubulopapillaire	84
2.4.7. Biologie du CCR de type chromophile	85
2.4.8. Schémas thérapeutiques :.....	88
2.4.8.1. Traitements séquentiels	88
2.4.8.2. Traitements combinés	90
2.4.9. Molécules en développement	92
• Axitinib.....	92
• Tivozanib.....	94
• Dovitinib	96
• Autres molécules	96
2.4.10. Cibles en développement	97
2.4.10.1. Neuropilines.....	98
2.4.10.2. Signalisation Angiopoïétine/Récepteur Tie	98
2.4.10.3. Signalisation PI3K/AKT.....	98
PARTIE 3 : DELIVRANCE DES THERAPIES CIBLEES A L'OFFICINE	100
3.1. Sutent® - Sunitinib (Laboratoire Pfizer).....	101
3.1.1. Présentation :.....	101
3.1.2. Indications :.....	102
3.1.3. Posologie et mode d'administration :.....	102
3.1.4. Effets indésirables :.....	102
3.1.5. Interactions médicamenteuses :.....	104
3.1.6. Conditions de prescription et de délivrance :.....	104
3.1.7. Conseils associés à la délivrance de Sutent® :	105
3.1.8. Surveillance durant le traitement :	107
3.1.9. Signes cliniques nécessitant une consultation médicale :	107
3.2. Nexavar® - Sorafénib (Laboratoire Bayer).....	108
3.2.1. Présentation :.....	108

3.2.2. Indications :.....	108
3.2.3. Posologie et mode d'administration :.....	108
3.2.4. Effets indésirables :.....	109
3.2.5. Interactions médicamenteuses :.....	110
3.2.6. Conditions de prescription et de délivrance :.....	111
3.2.7. Conseils associés à la délivrance de Nexavar® :.....	111
3.2.8. Surveillance durant le traitement :.....	113
3.2.9. Signes cliniques nécessitant une consultation médicale :.....	114
3.3. Afinitor® - Evérolimus (Laboratoire Novartis)	114
3.3.1. Présentation :.....	114
3.3.2. Indications :.....	114
3.3.3. Posologie et mode d'administration :.....	115
3.3.4. Effets indésirables :.....	115
3.3.5. Interactions médicamenteuses :.....	116
3.3.6. Conditions de prescription et de délivrance :.....	116
3.3.7. Conseils associés à la délivrance d'Afinitor® :.....	117
3.3.8. Surveillance durant le traitement :.....	118
3.3.9. Signes cliniques nécessitant une consultation médicale :.....	118
CONCLUSION	119
BIBLIOGRAPHIE.....	121

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Figures :

Figure 1 : Illustration schématique d'un rein et d'un néphron	24
Figure 2 : Coupes histologiques des différents types de CCR.	33
Figure 3 : Echographie rénale, Tumeur maligne du pôle inférieur du rein droit	42
Figure 4 : Scanner abdominal, Coupe axiale après injection d'un produit de contraste.	43
Figure 5 : Arbre décisionnel du bilan diagnostique des tumeurs rénales.	45
Figure 6 : Arbre décisionnel utilisé dans la prise en charge du cancer rénal non métastatique.	47
Figure 7 : Les mécanismes fondamentaux de l'oncogenèse et leur ciblage potentiel par une thérapie ciblée.	56
Figure 8 : Rôle du gène <i>VHL</i> dans la réponse tissulaire à l'hypoxie en présence d'oxygène, en absence d'oxygène et en cas de mutation du gène <i>VHL</i>	58
Figure 9 : Représentation de l'angiogenèse	62
Figure 10 : Les anticorps monoclonaux, une évolution biotechnologique constante	63
Figure 11 : Schéma du mécanisme d'action du bévacizumab.....	64
Figure 12 : Représentation schématique d'un récepteur à tyrosine-kinase	68
Figure 13 : Mécanisme d'action des inhibiteurs des tyrosine-kinase.	69
Figure 14 : Formule moléculaire du sunitinib	70
Figure 15 : Formule moléculaire du sorafénib	72
Figure 16 : Formule moléculaire du pazopanib.....	74
Figure 17 : Schéma de la voie PI3K/AKT/mTOR.	78
Figure 18 : Formule moléculaire du temsirolimus	80
Figure 19 : Formule moléculaire de l'everolimus.....	82
Figure 20 : Schéma de la voie des MAP-Kinases	84
Figure 21 : Schéma récapitulatif de la prise en charge du cancer rénal métastatique.....	86

Figure 22 : Schéma récapitulatif du lieu d'action des différentes molécules	87
Figure 23 : Formule moléculaire de l'axitinib.....	93
Figure 24 : Formule moléculaire du tivozanib.....	94
Figure 25 : Formule moléculaire du dovitinib	96
Figure 26 : Illustration du syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire ou syndrome « mains-pieds »	103

Tableaux :

Tableau I : Agents Classés par l'IARC.....	27
Tableau II : Fréquence, âge de survenue et dépistage des principales lésions de la maladie de VHL..	30
Tableau III : Formes rares de tumeurs du rein	35
Tableau IV : Caractéristiques des différents grades nucléaires de Fuhrman	38
Tableau V : Principaux facteurs pronostiques dans le cancer du rein	38
Tableau VI : Indice de Karnofsky ou <i>performans status</i>	39
Tableau VII : Facteurs de risques pronostiques selon la classification du Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) ou groupes pronostiques de Motzer.	40
Tableau VIII : Critères discriminants dans l'identification de thérapeutique ciblée en cancérologie...	54
Tableau IX : Résultats de l'étude conduite par Yang JC.....	65
Tableau X : Résultats de l'étude AVOREN	66
Tableau XI : Résultats de l'étude conduite par Rini BI	67
Tableau XII : Résultats de l'étude de phase III conduite par Motzer et al.	71
Tableau XIII : Résultats de l'étude TARGET	73
Tableau XIV : Résultats de l'étude conduite par Escudier et al.....	74
Tableau XV : Résultats de l'étude de phase III conduite par Sternerg et al.	75
Tableau XVI : Résumé des données des études de phase III dans le cancer du rein métastatique.....	76
Tableau XVII : Résultats de l'étude de phase III conduite par Hudes et al.....	81
Tableau XVIII : Résultats finaux de l'étude de phase III menée par Motzer et al.	83
Tableau XIX : Récapitulatif des différentes études évaluant les séquences so/su et su/so.....	89
Tableau XX : Grades utilisés pour définir l'intensité des effets indésirables lors des essais cliniques .	90
Tableau XXI : Résultats de l'étude de phase III conduite par Rini BI et al.	94
Tableau XXII : Résultats de l'étude conduite par Nosov et al.....	95

LISTE DES ABREVIATIONS

AcMo : Anticorps monoclonal

ADN : Acide désoxyribo-nucleique

AINS : Anti-inflammatoire non stéroïdien

ARNm : Acide ribo-nucléique messenger

ATP : Adénosine tri-phosphate

CCCR : Carcinome à cellules claires rénales

CCR : Carcinome à cellules rénales

CHO : Chinese hamster ovary cells

CRM : Cancer rénal métastatique

CRP : Protéine C réactive

CYP3A4 : Cytochrome P450 3A4

ECG : Electrocardiogramme

FEV : Fraction d'éjection ventriculaire gauche

FGF : Fibroblast growth factor

FGFR : Fibroblasts growth factor receptor

HIF : Hypoxia inducible factor

IARC : International agency for research on cancer

IEC: Inhibiteur de l'enzyme de conversion

IFN : Interféron

IL2 : Interleukine 2

IMC : Indice de masse corporelle

IPP : Inhibiteur de la pompe à protons

IRM : Imagerie par résonance magnétique

ITK : Inhibiteur des tyrosines kinases

KPS : Karnofski performance status

MAP-kinase : Mitogen activated protein kinase

MSKCC : Memorial sloan kettering cancer center

mTOR : Mammalian target of rapamycin

NK : Natural killer

PDGF: Platelet derived growth factor

PI3K : Phosphatidylinositol-3-kinase

PTEN : Phosphatase and tensin homologue deleted on chromosome 10

RAPTOR : Regulatory associated protein of mTOR

RIPTOR : Rapamycin insensitive companion of mTOR

RTK : Récepteur à activité tyrosine kinase

SG : Survie globale
SNC : Système nerveux central
SSP : Survie sans progression

TC : Thérapie ciblées
TDM: Tomodensitométrie
TKI : Tyrosine kinase inhibitor

UICC : Union for international cancer control

VEGF : Vascular endothelial growth factor
VEGFR : Vascular endothelial growth factor receptor
VHL : Von hippel lindau

INTRODUCTION

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

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

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

Ce travail a pour objectif de montrer comment les thérapies ciblées ont révolutionné la prise en charge d'un cancer au pronostic sombre et jusqu'alors pauvre en thérapeutique.

Nous nous intéresserons dans un premier temps à la maladie en elle-même puis nous aborderons sa prise en charge globale. Dans cette partie nous développerons le concept de thérapie ciblée. Les grandes voies moléculaires cibles seront développées et différentes classes de thérapies ciblées seront exposées. Enfin nous aborderons dans un dernier chapitre la délivrance des thérapies ciblées à l'officine. En effet de plus en plus de molécules ne sont plus à dispensation exclusivement hospitalière et sont maintenant disponibles en officine.

Ces médicaments particuliers ont une toxicité propre et des effets secondaires qu'il convient de connaître afin d'assurer une bonne délivrance au comptoir. Les effets indésirables des thérapies ciblées ainsi que les conseils permettant une gestion correcte de ceux-ci et par extension une meilleure observance seront détaillés.

PARTIE 1 : PRESENTATION DE LA PATHOLOGIE

1.1. Rappels de physiologie rénale

Le rein est un organe aplati, ovoïde dont la face externe est convexe. Les dimensions normales sont 12 cm de hauteur, 6 cm de largeur et 3 cm d'épaisseur environ. Le rein est formé de deux zones distinctes : la médullaire profonde centrale et le cortex périphérique. L'urine est recueillie par les petits calices puis par les grands calices et enfin par le bassinnet. L'uretère relie le rein à la vessie (Figure 1).

Le néphron est l'unité structurale et fonctionnelle du rein. Il est composé de plusieurs parties : le glomérule, le tube proximal, le tube intermédiaire, le tube distal et le segment d'union. Chaque rein comporte environ 1300 000 néphrons situés dans le tissu interstitiel ou cheminent également les vaisseaux et les nerfs. Un seul rein suffit pour vivre ; 5% des individus n'ont qu'un rein, il s'agit le plus souvent du rein droit, mieux vascularisé grâce à la présence du quadrilatère de Rogié.

Le rein assure de nombreuses fonctions. Il participe au maintien de l'équilibre hydro-électrolytique, c'est-à-dire qu'il influe sur le volume, la tonicité et la composition électrolytique des liquides de l'organisme. C'est un acteur majeur de l'élimination des déchets de l'organisme (urée, créatinine, acide urique) et des substances chimiques exogènes. Il a également une fonction endocrine car il est responsable de la production de rénine, d'érythropoïétine, de 1.25 dihydroxycholecalciferol et de prostaglandines. Enfin il participe à la néoglucogénèse à partir d'acide aminés et d'acide lactique.

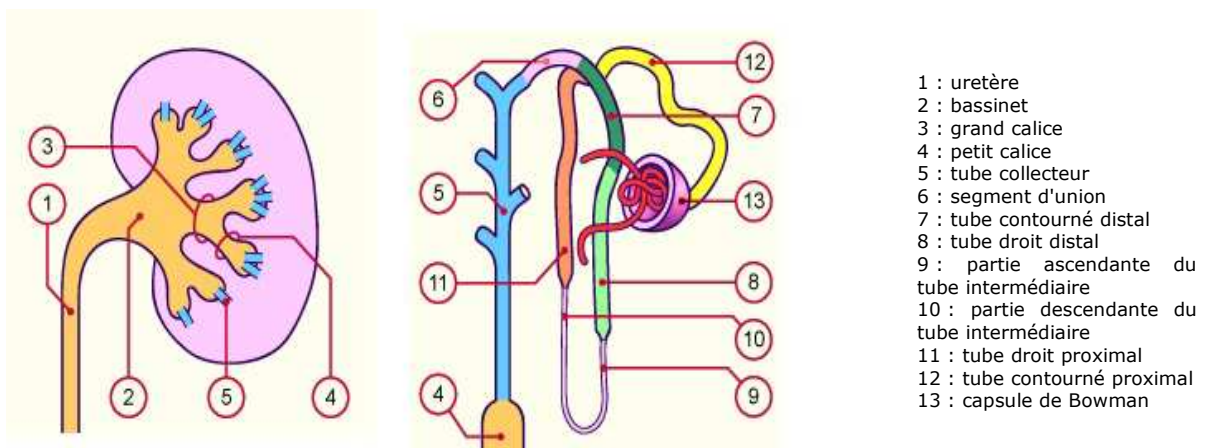


Figure 1 : Illustration schématique d'un rein et d'un néphron. (Site Embriology, <http> 1)

1.2. Epidémiologie

Le cancer du rein représente à l'heure actuelle, 3% des tumeurs malignes de l'adulte en France. Il est situé en troisième position des tumeurs urologiques après le cancer de la prostate et le cancer de la vessie. Son incidence est en constante augmentation depuis trente ans dans tous les pays industrialisés. Ce chiffre est cependant à corréliser avec l'augmentation des découvertes fortuites lors d'examen de routine (Guide ALD, [http 2](#)). Dans la majorité des cas (75 à 85%), il s'agit de carcinomes à cellules rénales (CCR).

En 2005, en France, l'incidence du CCR était de 7949 nouveaux cas dont 5368 cas chez l'homme et 2581 cas chez la femme. Le nombre de décès total était de 3684 environ. Cela plaçait le cancer du rein au 12^{ème} rang des décès par cancer (INVS, [http 3](#)).

On compte pour l'année 2009 en France 10 125 nouveaux cas, ayant entraîné approximativement 3830 décès. Le nombre de décès est en baisse par rapport au nombre de nouveaux cas. La survie à cinq ans avoisine les 63% pour les formes non métastatiques alors qu'elle tourne autour de 10% pour les formes d'emblée métastatiques (INVS, [http 4](#)).

Le cancer du rein touche en moyenne deux fois plus les hommes que les femmes et l'âge moyen de diagnostic est de 65 ans (Levi F, 2004). L'âge de mortalité se situe entre 75 et 85 ans.

Généralement, un patient sur cinq va présenter, au moment du diagnostic, une extension métastatique de la maladie et 30% des patients présentant une forme localisée auront une extension métastatique secondaire (Gross-Goupil M, 2010).

Les formes familiales ne concernent qu'un individu sur 36 000 naissances et se caractérisent par la survenue précoce d'une tumeur qui peut être bilatérale. Dans leur grande majorité, les tumeurs du rein sont de petite taille et de deux natures, les plus répandues étant les carcinomes à cellules claires (75 % des cas) comparativement aux tumeurs tubulopapillaires (10 % des cas) (Association Française d'Urologie, [http 5](#)).

1.3. Facteurs de risque

Il existe aujourd'hui certains facteurs de risque dont l'imputabilité est clairement établie. Beaucoup d'autres sont suspectés mais il est impossible à l'heure actuelle de valider clairement leur implication dans la maladie.

1.3.1. Facteurs de risque exogènes

1.3.1.1. Tabac

L'un des facteurs de risque clairement identifié est la consommation de tabac. Celui-ci est reconnu par l'International Agency for Research on Cancer (IARC) et classé groupe 1 (Tableau I). Par rapport à une population non fumeuse, le risque pour les fumeurs de développer un cancer du rein augmente de 50% chez l'homme et de 20% chez la femme (Hunt JD, 2005). Le risque augmente avec le nombre de cigarettes fumées. L'arrêt du tabac réduit le risque mais à long terme seulement.

L'exposition chronique au monoxyde de carbone résultant de la consommation de cigarettes induit une hypoxie répétée des tissus favorisant la carcinogénèse. De plus, certaines molécules comme les N-nitrosamines spécifiques du tabac provoquent des dommages sur l'ADN des cellules. Il a été démontré que certaines cellules sanguines comme les lymphocytes de patients atteints d'un CCR présentaient un nombre anormalement élevé d'anomalies moléculaires. Le benzo[α]pyrène, constituant majeur de la fumée de cigarette, est responsable de délétions sur le chromosome 3p qui est un site où les altérations génétiques sont nombreuses chez les patients atteints de CCR (Zhu Y, 2008).

Tableau I : Agents Classés par l'IARC ([http 6](#)).

Groupe 1	Agent cancérogène pour l'homme	107 Agents
Groupe 2A	Agent probablement cancérogène pour l'homme	59 Agents
Groupe 2B	Agent peut-être cancérogène pour l'homme	267 Agents
Groupe 3	Agent inclassable quant à sa cancérogénicité pour l'homme	508 Agents
Groupe 4	Agent probablement pas cancérogène pour l'homme	1 Agent

1.3.1.2. Obésité

Un excès de poids est retrouvé dans 40% des cas chez les patients atteints de CCR aux Etats-Unis. Ce chiffre est de 30% pour l'Europe. Le risque de développer un cancer du rein est proportionnel à l'excès de poids. Il augmente de 24% chez l'homme et de 34% chez la femme lors de chaque augmentation de 5kg/m² de l'Indice de Masse Corporelle (IMC).

Plusieurs mécanismes sont suspectés dans le développement du CCR chez les obèses. On peut citer l'hypoxie tissulaire, l'insulino-résistance des tissus et l'hyperinsulinémie qui en découle, la production d'adipokines (molécules produites en réponse à l'inflammation causée par l'obésité) ou encore les phénomènes de peroxydations lipidiques et de stress oxydatif (Calle EE, 2004).

1.3.1.3. Hypertension

L'hypertension artérielle est une maladie chronique qui affecte 20 à 40% de la population mondiale. Il est ainsi difficile d'évaluer l'étendue de sa responsabilité dans le développement du cancer du rein. Néanmoins il existe plusieurs études démontrant que l'hypertension artérielle prédispose à cette maladie.

La plupart des études montrent qu'une hypertension évoluant depuis plusieurs années ainsi que des valeurs tensionnelles continuellement élevées augmentent le risque de développer un cancer du rein. Plus les valeurs de la pression artérielle mesurées sont élevées plus le risque augmente. De même si les valeurs diminuent cela entraîne une diminution du risque avec le temps.

Le risque de développer un cancer chez les individus à la fois obèses et hypertendus est augmenté par rapport aux individus ne présentant que l'un ou l'autre (Chow WH, 2000). Les mécanismes biologiques associant hypertension artérielle et cancer du rein sont mal connus à l'heure actuelle. Cependant, on suppose que les phénomènes d'hypoxie tissulaire chronique et de peroxydation lipidique aboutissant à la production d'espèces réactives de l'oxygène interviennent. Cela favoriserait la carcinogénèse.

1.3.1.4. Dialyse et greffe

La prévalence des cancers du rein est plus élevée chez les individus présentant une insuffisance rénale terminale que dans la population générale. Que ce soit chez les patients greffés ou dialysés, de nombreuses études apportent la preuve de cette augmentation du risque sur les reins natifs. Dans une étude prospective réalisée sur des personnes saines, la prévalence est d'environ 0,04% alors qu'elle se situe entre 0,5% et 3,9% chez les transplantés. Elle est située entre 1,9% et 2,6% chez les dialysés (Méjean A, 2004).

Parmi les mécanismes physiopathologiques suspectés on trouve la dysplasie rénale multikystique acquise. C'est une anomalie qui aboutit à l'involution du parenchyme rénal au profit d'une multitude de kystes rendant le rein non fonctionnel. Cette anomalie est retrouvée à hauteur de 18.6% chez le transplanté et 33% chez le dialysé. La différence entre ces deux taux s'explique par la régression des kystes après une transplantation. Le dépôt de cristaux d'oxalate de calcium dans les kystes pourrait également jouer un rôle dans l'apparition des tumeurs rénales.

Les mécanismes pathologiques aboutissant à un CCR chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique (IRC) sont probablement différents de ceux menant à un CCR chez les individus non atteints d'IRC. En effet les délétions au niveau du bras court du chromosome 3 qui sont constantes dans le cancer rénal à cellules claires (le plus fréquent des cancers du rein) sont plutôt rares dans les tumeurs des patients dialysé ou transplantés. On trouve en grande majorité un autre type histologique de tumeur rénale : le type tubulopapillaire qui représente seulement 15% des tumeurs du rein de l'adulte en général (Hughson MD, 1996).

1.3.1.5. Consommation d'AINS

Une étude récente a mis en évidence qu'une consommation prolongée d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) était associée à une augmentation du risque de développer un CCR (Cho E, 2011). Les données épidémiologiques suggèrent que l'utilisation d'antalgiques comme par exemple l'ibuprofène ou le naproxène à l'exclusion de l'aspirine augmentent le risque de manière significative. De plus, les données montrent une relation dose-réponse entre la durée d'utilisation et le risque de CCR :

- Entre 4 et moins de 10 ans d'utilisation régulière, le risque de CCR augmente de 36%
- Au-delà de 10 ans de consommation régulière, le risque est multiplié par 3 par rapport à la population témoin. (Cho E, 2011)

1.3.1.6. Autres

Diverses études menées ces dernières années font apparaître d'autres facteurs pouvant jouer un rôle dans l'apparition des cancers du rein, cependant aucun lien n'est clairement établi. On peut noter les infections urinaires récurrentes, le fait d'avoir eu dans le passé un premier cancer ou encore l'exposition à des produits chimiques comme le trichloréthylène.

A l'inverse il semblerait que la pratique d'une activité physique régulière ainsi qu'un régime riche en fruits et légumes réduirait le risque de développer un cancer du rein.

1.3.2. Facteurs de risque endogènes

1.3.2.1. Maladie de Von Hippel Lindau (VHL)

La maladie de VHL est une affection très rare qui touche environ 1500 patients en France. Il s'agit d'une maladie à transmission autosomique dominante dans laquelle un seul gène est impliqué : le gène *VHL* qui est situé sur le bras court du chromosome 3 (Méjean A, 2004).

Cette maladie associe principalement des hémangioblastomes au niveau de la rétine et du système nerveux central, des adénocarcinomes et des kystes rénaux dans 30 à 60% des cas

(Tableau II). L'impact de la maladie au niveau des reins se traduit par :

- Des cancers de type adénocarcinome à cellules claires uniquement,
- Des kystes multiples souvent bilatéraux dans lesquels des tumeurs peuvent se former.

Tableau II : Fréquence, âge de survenue et dépistage des principales lésions de la maladie de VHL (Richard S, 2003).

Atteinte	Fréquence: %	Âges extrêmes (âge moyen)	Dépistage	Age de début du dépistage (ans)	Fréquence du dépistage (ans)
Hémangioblastome du système nerveux central • cervelet, bulbe • médullaire	60 - 80	9-68 (29)	IRM	15	1-3
		12-66 (30)	IRM	15	1-3
Hémangioblastome rétinien	50 - 60	5-68 (25)	FO +/- angiographie	5	2
Cancer du rein	30 - 60	16-70 (39)	TDM / Echo	15	1
Phéochromocytome	10 - 24	5-58 (27)	Métanéphrines urinaires / TDM +/- IRM et scintigraphie au MIBG (si doute)	5	1
Kystes pancréatiques	30 - 70	14-68 (37)	TDM / Echo	15	1
Tumeur endocrine pancréatique	ND	19-46 (35)	TDM / Echo	15	1
Tumeur du sac endolymphatique	2-11	12-55 (35)	IRM	15	1-3

ND : non disponible ; FO : fond d'œil ; MIBG : méta-iodo-benzyl-guanidine(Niveau IV-1)

Le gène *VHL* est un gène suppresseur de tumeurs qui est exprimé dans tous les tissus de l'organisme peu importe le stade de développement. Il code pour la protéine pVHL qui a comme fonction principale la régulation négative du Vascular Endothelial Growth Factor (facteur de croissance des cellules endothéliales, VEGF). Le VEGF joue un rôle clé dans l'angiogenèse (Edeline J, 2010). Nous développerons l'angiogenèse dans la deuxième partie.

Les patients atteints de la maladie de VHL présentent donc un risque accru de développer des tumeurs et ce à un très jeune âge. La majorité survenant avant 40 ans (Méjean A, 2004).

1.3.2.2. Maladie de Birt-Hogg-Dubé

La maladie de Birt-Hogg-Dubé (BHD) est une maladie génétique à transmission autosomique dominante. Elle associe une atteinte pulmonaire et cutanée dans 90% des cas ainsi qu'une atteinte rénale dans 15 à 30% des cas. Les tumeurs du rein retrouvées dans cette maladie sont souvent bilatérales, multifocales et de types histologiques variés (Edeline J, 2010).

Un gène dont la fonction n'est pas connue à l'heure actuelle a été identifié, il s'agit du gène *BHD* situé sur le bras court du chromosome 7. Ce gène est en cours d'étude (Khoo SK, 2001).

1.3.2.3. La sclérose tubéreuse de Bourneville

La sclérose tubéreuse de Bourneville est affection héréditaire autosomique dominante associant notamment chez l'adulte des angiofibromes faciaux, des plaques fibreuses du front et du cuir chevelu et une atteinte rénale. Chez l'enfant on observe une épilepsie souvent généralisée ainsi qu'un retard mental. Cependant l'expression de la maladie est très variable d'un cas à un autre. Le gène incriminé est le gène *TSC* présent sur deux chromosomes : le chromosome 9 (*TSC1*) et le chromosome 16 (*TSC2*). Ce sont des gènes suppresseurs de tumeurs (Méjean A, 2004).

1.4. Classification histologique des tumeurs du rein

Seule l'analyse histologique permet de préciser le type de tumeur concerné lors de la découverte de la maladie.

1.4.1. Tumeurs malignes

Le cancer du rein est un carcinome, il se développe à partir des tissus épithéliaux. Il existe plusieurs types histologiques de cancers du rein. Ceux-ci sont rassemblés sous le terme de Carcinome à Cellules Rénales (CCR ou CCR).

1.4.1.1. Type à cellules claires

Le carcinome à cellules claires du rein (CCCR) également appelé CCR conventionnel représente à lui-seul 75% des tumeurs malignes de l'adulte. Il survient en général autour de 60 ans. Il provient des cellules du tube contourné proximal et se caractérise par une prolifération de cellules au cytoplasme apparemment vide d'où son appellation (Figure 2). On trouve dans ces tumeurs une activité angiogénique marquée ainsi que des foyers de polynucléaires éosinophiles. Les tumeurs observées peuvent avoir différentes formes : solide, papillaire ou encore kystique (Lopez-Beltran A, 2006). Il existe une forme de carcinome rénal issue de la dédifférenciation des carcinomes à cellules claires, ce sont les carcinomes sarcomatoïdes. Ce sont des tumeurs indifférenciées très agressives et de mauvais pronostic.

1.4.1.2. Type tubulopapillaire

Le CCR de type tubulopapillaire représente 15% des tumeurs rénales de l'adulte. Il est issu des cellules du tube contourné distal. Il en existe deux sous-types différents ayant chacun une histologie et un pronostic propre (Delahunt B, 2001). Les tumeurs de sous-type 1 sont composées de petites cellules cubiques à cytoplasme basophile et à noyau peu nucléolé et sont en général de bon pronostic (Figure 2). Les tumeurs de sous-type 2 sont composées de cellules plutôt cylindriques à cytoplasme éosinophile et à noyau nucléolé. Le pronostic est moins bon que le sous-type 1.

1.4.1.3. Type chromophile

Le CCR de type chromophile représente 5% des cancers du rein de l'adulte et survient généralement chez des patients plus jeunes que pour les deux types précédents. Il se développe à partir des cellules intercalaires du tube collecteur. La tumeur, souvent unique, est composée des cellules à membranes cytoplasmiques très nettes et non optiquement vides (Lopez-Beltran A, 2004) (Figure 2).

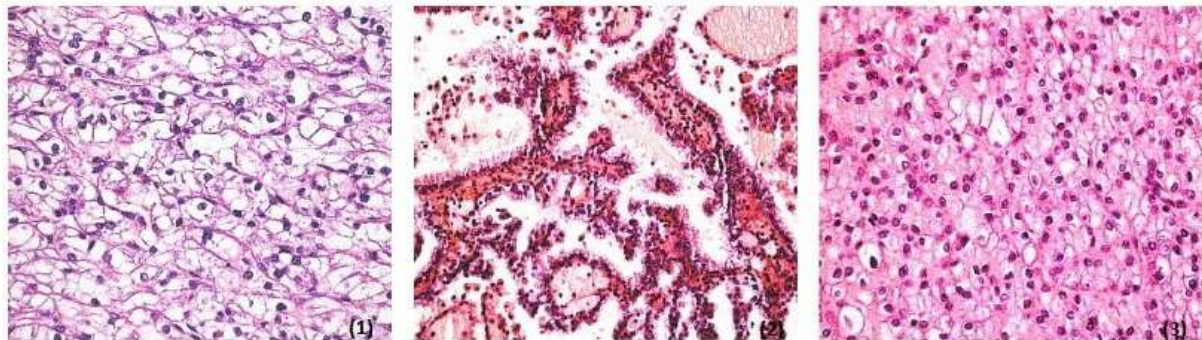


Figure 2 : Coupes histologiques des différents types de CCR. (1) CCR à cellules claires ; (2) CCR de type tubulopapillaire ; CCR de type chromophile. (Corti B, 2006)

1.4.2. Tumeurs bénignes

Une tumeur bénigne est une néoformation tissulaire très proche des tissus normaux par sa structure, à croissance lente et dont l'évolution spontanée, strictement locale, n'aboutit pas à la mort du sujet.

Une tumeur bénigne ne donne pas de métastases.

1.4.2.1. Adénome papillaire

L'adénome papillaire est la tumeur bénigne la plus fréquente, elle est souvent retrouvée en cas d'hypertension artérielle ou de néphroangiosclérose. Ces tumeurs sont le plus souvent asymptomatiques mais leur fréquente coexistence avec le carcinome tubulo-papillaire peuvent suggérer une évolution maligne. (Méjean A, 2004).

1.4.2.2. Onchocytome

L'onchocytome est, comme le CCR de type chromophile, développé à partir des cellules du tube collecteur du rein. Cette tumeur est principalement composée de cellules éosinophiles et ses caractéristiques morphologiques sont également proches de ce dernier. Il semble d'ailleurs exister une échelle graduelle lésionnelle des onchocytomes menant au CCR de type chromophile (Méjean A, 2004).

1.4.3. Tumeurs rares

Les tumeurs dites « rares » ont une incidence inférieure à 1% (Tableau III).

Tableau III : Formes rares de tumeurs du rein (Méjean A, 2004)

TUMEURS BENIGNES	TUMEURS MALIGNES
1. Tumeurs épithéliales	1. Carcinome des tubes collecteurs de Bellini
Tumeur juxtaglomérulaire	
Adénome métanéphrique	
Néphrome kystique	
Hamartome kystique	
2. Tumeurs mésenchymateuses	2. Tumeurs mésenchymateuses
Léiomyome	Sarcomes
Lipome	Néphroblastomes de l'adulte
Fibrome médullaire	Tumeurs Rhabdoïdes
PNET	3. Tumeurs d'origine extra-rénale
Néphrome mésoblastique	Tumeur neuro-endocrine
Angiomyolipome épithélioïde	Lymphomes
	Métastases

1.5. Facteurs pronostiques

Les facteurs pronostiques sont des facteurs indispensables qui permettent, dans une certaine mesure, de prévoir l'évolution de la maladie et l'efficacité du traitement. Ils témoignent de l'agressivité de la maladie et de son extension. Ils sont étudiés lors du bilan initial et les plus pertinents d'entre eux servent à adapter le traitement. Ils permettent également de décider de l'inclusion de tel ou tel patient dans les essais cliniques.

1.5.1. Classification TNM des tumeurs du rein

La classification TNM constitue le premier outil pronostic simple et fiable disponible à l'heure actuelle. Différents travaux ont permis d'améliorer sa pertinence diagnostique. La taille de la tumeur représente la principale caractéristique de cette classification.

Traduction de la classification TNM 2009 des carcinomes rénaux d'après l'UICC :

T-TUMEUR PRIMITIVE

TX-Renseignements insuffisants pour classer la tumeur primitive

T0-Pas de signe de tumeur primitive

T1-Tumeur intra-rénale \leq 7cm dans son plus grand diamètre

T1a-Tumeur \leq 4cm

T1b-Tumeur \geq 4cm et \leq 7cm

T2-Tumeur intra-rénale $>$ 7cm dans son plus grand diamètre, limitée au rein

T2a-Tumeur $>$ 7cm et \leq 10cm

T2b-Tumeur $>$ 10cm, limitée au rein

T3-Tumeur étendue aux veines majeures ou aux tissus péri-rénaux mais sans envahissement de la glande surrénale ipsilatérale ni dépassement du fascia de Gérota

T3a- Tumeur macroscopiquement étendue à la veine rénale ou à ses branches segmentaires (contenant des muscles) ou tumeur envahissant la graisse péri-rénale et/ou le tissu adipeux du sinus rénal (hile rénal) mais sans dépassement du fascia de Gérota

T3b- Tumeur macroscopiquement étendue à la veine cave au-dessous du diaphragme

T3c- Tumeur macroscopiquement étendue à la veine cave au-dessus du diaphragme ou envahissant la paroi de la veine cave

T4- Tumeur étendue au-delà de fascia de Gérota (y compris l'extension par contiguïté à la glande surrénale ipsilatérale)

N-ADENOPATHIE REGIONALES

NX- Renseignements insuffisants pour classer l'atteinte des ganglions lymphatiques

N0- Pas d'atteinte des ganglions lymphatiques régionaux

N1- Atteinte d'un seul ganglion lymphatique régional

N2- Atteinte de plus d'un ganglion lymphatique régional

M-METASTASES A DISTANCE

M0- Pas de métastases à distance

M1- Métastases à distance

1.5.2. Grade de Fuhrman

Le grade de Fuhrman est depuis sa description en 1982 le facteur histologique pronostique incontournable ayant statistiquement la plus grande valeur pronostique. Il est utilisé dans tous les carcinomes à cellules rénales, même si récemment, son utilisation dans les carcinomes papillaires et chromophobes est controversée (Patard JJ, 2010). Il n'est probablement pertinent que pour les carcinomes à cellules claires du rein. Il est basé sur la taille et les contours du noyau, sur l'aspect des nucléoles et la présence de cellules monstrueuses. Ces différents éléments permettent de définir quatre grades nucléaires, le grade 4 étant le grade tumoral le plus agressif.

Tableau IV : Caractéristiques des différents grades nucléaires de Fuhrman

	Noyaux	Contours noyaux	Nucléoles	Cellules monstrueuses
Grade 1	Ronds, de petite taille (10 µm)	Réguliers	Absents ou imperceptible	0
Grade 2	Plus volumineux (15 µm)	Discrètes irrégularités	Visibles à G.x400	0
Grade 3	Volumineux (20 µm)	Nettement irréguliers	Visibles à G.x100	0
Grade 4	Idem grade 3	Idem grade 3	Idem grade 3	Cellules monstrueuses multilobées

1.5.3. Autres facteurs pronostiques

Les critères de qualité d'un système pronostique incluent la combinaison de variables pronostiques indépendantes, une validation externe et une quantification de la précision pronostique (entre 0,5 et 1). Un certain nombre de systèmes pronostiques ont été décrits dans les cancers du rein localisé et métastatique (Tableau V, VI, VII). Ces systèmes clinico-pathologiques post opératoires ont en général une meilleure performance pronostique que la classification TNM (Patard JJ, 2010).

Tableau V : Principaux facteurs pronostiques dans le cancer du rein (http 5).

Facteurs cliniques	Performance status (PS), symptômes locaux, symptômes systémiques, cachexie.
Facteurs biologiques	Hémoglobine, calcémie corrigée, LDH, CRP, plaquettes.
Facteurs anatomiques	Taille tumorale, franchissement de la capsule rénale, envahissement veineux, envahissement de la graisse du sinus ou péri-rénale, envahissement surrénalien, envahissement ganglionnaire ou métastases à distance.
Facteurs histologiques	Sous-type histologique, composante sarcomatoïde, invasion microvasculaire, nécrose tumorale et envahissement du système collecteur.
Facteurs moléculaires	Anhydrase carbonique IX (CaIX), le VEGF, le facteur HIF, p53, PTEN, Cadhérine E, CD44. Ces facteurs ne sont cependant pas validés à l'heure actuelle.

Tableau VI : Indice de Karnofsky ou *performans status* (PS)

Le patient ne présente aucun signe ou symptôme de la maladie	100%
Le patient est capable de réaliser les activités normales de la vie quotidienne, symptômes ou signes mineurs	90%
Le patient est capable de réaliser les activités normales de la vie quotidienne avec efforts, quelques symptômes ou signes mineurs	80%
Le patient est capable de se prendre en charge mais est incapable de mener normale ou de travailler	70%
Le patient nécessite une aide occasionnelle, mais peut prendre en charge la plupart des soins personnels	60%
Le patient nécessite une aide suivie et des soins médicaux fréquents	50%
Le patient est handicapé et nécessite une aide et des soins médicaux fréquents	40%
Le patient est sévèrement handicapé	30%
Le patient très malade, il nécessite un traitement de soutien actif	20%
Le patient est moribond, le processus fatal progressant rapidement	10%

Tableau VII : Facteurs de risques pronostiques selon la classification du Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) ou groupes pronostiques de Motzer.

Faible indice de Karnofsky	Inférieur à 80%
Taux sérique de LDH élevé	Supérieur à 1.5 fois la limite supérieure de la normale
Taux d'hémoglobine sérique faible	Inférieur à la limite inférieure à la normale soit 13 g /dL chez l'homme et 12 g/dL chez la femme
Taux sérique élevé de calcium corrigé	Supérieur à 10mg/dL
Nombre de sites métastatiques	Plus d'un site métastatique (critère ne faisant pas partie de la classification initiale mais ajouté par la suite par Hudes)
Délai entre le diagnostic initial et randomisation	Inférieur à 1 an

Remarque : Ces facteurs pronostiques ne concernent que les maladies métastatiques.

Interprétation :

- Bon pronostic = patient présentant 0 facteur de risque
- Pronostic intermédiaire = patient présentant 1 à 2 facteurs de risque
- Mauvais pronostic = patient présentant 3 à 6 facteurs de risque.

1.6. Diagnostic

L'objectif du diagnostic est d'établir la maladie ainsi que son stade de développement. Cela va guider la prise en charge globale ainsi que le choix d'une stratégie thérapeutique. Les professionnels impliqués sont nombreux et toutes les décisions sont prises en groupe lors de réunions de concertations pluridisciplinaires (RCP).

1.6.1. Circonstances de découverte

Le cancer du rein est souvent découvert par hasard lors d'un examen de routine comme une échographie ou une tomodensitométrie (TDM) abdominale. Il peut aussi être révélé par certains signes cliniques notamment une hématurie, une douleur du flanc ou la palpation d'une masse lombaire. Ces trois signes peuvent être retrouvés ensembles. Une métastase peut également être à l'origine de la découverte. Les localisations les plus fréquentes sont les poumons (75% des cas), les ganglions, les os, le foie et le cerveau. La maladie peut aussi être révélée par des symptômes non spécifiques comme une altération de l'état général avec une perte de poids et/ou une fièvre inexplicée. Dans le cas des formes familiales, la découverte peut se faire au cours du dépistage systématique.

Un interrogatoire du patient est réalisé pour faire préciser les symptômes ainsi que pour identifier de potentiels facteurs de risque. L'examen clinique ne révèle généralement rien d'anormal à moins que la tumeur ne soit déjà de taille suffisamment importante pour être palpable.

1.6.2. Imagerie diagnostique

1.6.2.1. Echographie abdominale

L'échographie est une technique d'imagerie médicale utilisant les ultrasons et la capacité des tissus à rétrodiffuser ces ultrasons (appelé échogénicité). L'échographie abdominale est souvent l'examen qui permet la découverte fortuite d'une tumeur du rein (Figure 3). Elle permet de suspecter une tumeur solide ou kystique. Son innocuité, le fait qu'elle soit indolore et reproductible sans danger pour le patient et enfin, son faible coût en font un très bon examen de routine. Cependant c'est un examen peu sensible et peu spécifique, qui est également opérateur et patient dépendant. L'image obtenue manque parfois de netteté notamment en cas d'obésité. Ce n'est donc pas un examen de référence.

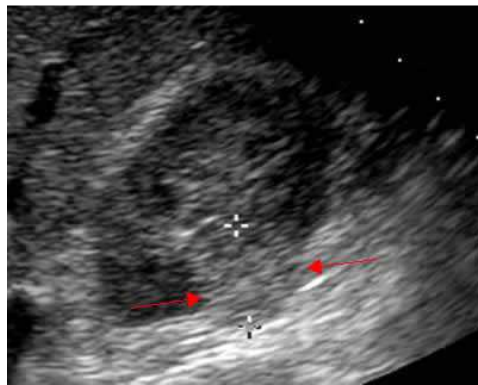


Figure 3 : Echographie rénale, Tumeur maligne du pôle inférieur du rein droit délimitée par les croix et les flèches (Info-radiologie, [http 7](http://7)).

1.6.2.2. Tomodensitométrie abdominale (TDMA)

Egalement appelée « scanner » dans le langage courant, la tomodensitométrie consiste à mesurer l'absorption des rayons X par les tissus. Cela permet de reconstituer des images en 2D ou en 3D des structures anatomiques (Figure 4). On obtient une succession de coupes. La TDMA permet l'étude détaillée de la cavité abdominale et des organes qui s'y trouvent.

On utilise un protocole adapté à l'exploration du rein qui comprend un passage avant et après l'injection du produit de contraste. C'est l'examen de référence pour le diagnostic ainsi que pour l'évaluation de l'extension de la maladie. Elle permet la recherche de formes de tumeurs multifocales. L'inconvénient de cette méthode est l'exposition aux rayons X. La dose efficace de radiation pour cette procédure est d'environ 10 mSv, ce qui correspond à ce qu'une personne reçoit en moyenne par le rayonnement naturel en trois ans. Le scanner s'attachera à rechercher une atteinte ganglionnaire locorégionale associée et/ou un thrombus dans la veine rénale ou la veine cave inférieure.

La TDM est contre-indiquée en cas d'insuffisance rénale, de grossesse et d'allergie à l'iode. Les patients diabétiques de type 2 traité par la metformine doivent, sur avis médical, arrêter leur traitement 48h avant l'examen.



**Figure 4 : Scanner abdominal, Coupe axiale après injection d'un produit de contraste.
1 : Foie. 2 : Thrombus dans la veine cave inférieure. 3 : Aorte. 4 : Pancréas. 5 : Rein gauche. 6 :
Corps vertébral. 7 : Rein droit. Flèche : Tumeur du rein (Info-radiologie,http 8).**

1.6.2.3. Imagerie par résonance magnétique (IRM) abdominale

L'IRM repose sur le principe de la résonance magnétique nucléaire (RMN) des atomes composant les tissus. C'est un examen optionnel utilisé :

- en alternative à la TDMA lorsque celle-ci est contre-indiquée,
- en complément de celle-ci afin de caractériser certaines tumeurs,
- au cours du diagnostic d'extension locale.

1.6.3. Biologie

Le bilan biologique inclut obligatoirement deux examens : l'hémogramme et la créatininémie avec évaluation de la fonction rénale. Il comprend également la mesure de la vitesse de sédimentation et de la Protéine C Réactive (CRP) afin de rechercher un syndrome inflammatoire. L'augmentation de la PCR est totalement aspécifique, il témoigne uniquement d'un état inflammatoire. Aucun marqueur tumoral n'est, à l'heure actuelle, recommandé (Escudier B, 2009).

1.6.4. Biopsie

Une biopsie percutanée peut être réalisée sous TDM ou sous échographie. C'est un geste généralement réalisé en hospitalisation ambulatoire et sous anesthésie locale. Elle est très bien tolérée. La biopsie est recommandée seulement dans certains cas (Patard JJ, 2010) :

- Afin de faire la distinction entre tumeur primitive et métastase,
- Suspicion de cancer rénal non extirpable (soit localement avancé et /ou métastatique),
- Traitement ablatif envisagé.

1.6.5. Bilan d'extension

Il permet la recherche d'une éventuelle extension de la maladie.

- Recherche de la présence de métastases pulmonaires par TDM thoracique
- Recherche de la présence de métastases osseuse par scintigraphie (patient avec métastases) ou par TDM ou IRM osseuses (si signe d'alerte)
- Recherche de métastases cérébrales par TDM ou IRM cérébrale, en cas de symptômes ou de maladie métastatique évoluée

Ce sont les trois localisations où les métastases d'origine rénales sont les plus courantes.

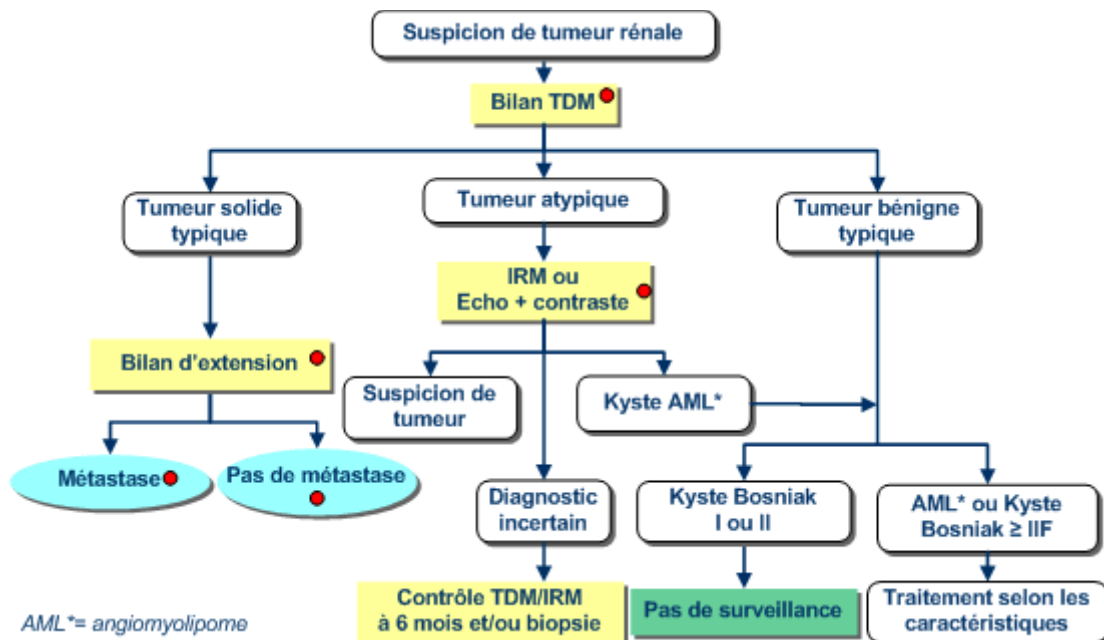


Figure 5 : Arbre décisionnel du bilan diagnostique des tumeurs rénales.

(Oncolor,http 9).

A la suite du bilan diagnostique, s'organise une réunion de concertation pluridisciplinaire afin de définir la prise en charge thérapeutique du patient (Figure 5). Nous nous intéresserons dans la partie suivante exclusivement à la prise en charge du cancer rénal métastatique qui a fait l'objet, ces dernières années, d'une prise en charge améliorée grâce à l'utilisation des thérapies ciblées.

PARTIE 2 : PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE ET PERSPECTIVES

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

Nous nous concentrerons dans ce travail sur la prise en charge du cancer du rein métastatique. Pour mémoire voici l'arbre décisionnel utilisé dans la prise en charge du cancer du rein non métastatique (Figure 6).

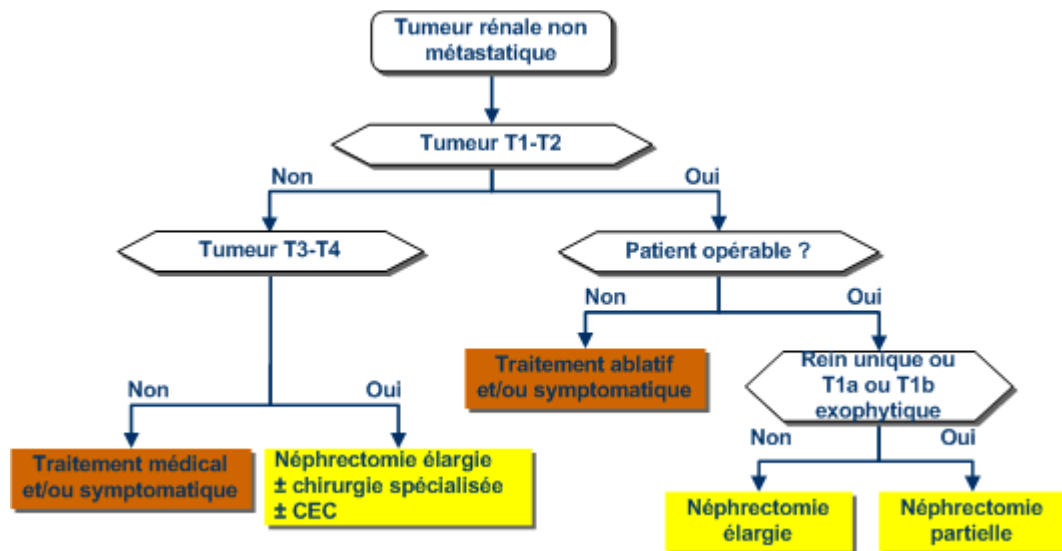


Figure 6 : Arbre décisionnel utilisé dans la prise en charge du cancer rénal non métastatique.

(Oncolor, <http> 9).

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

2.1. La chirurgie

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

2.1.1. Chirurgie du site primaire

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

La néphrectomie reste, chez les patients atteints de CRM, un standard lorsqu'elle demeure possible. Cela depuis les travaux de Robson et al (Robson CJ, 1969) et depuis les résultats de deux études réalisées au moment où l'immunothérapie était le traitement de référence. Ces études ont montré qu'une néphrectomie première en situation de maladie métastatique suivie d'immunothérapie améliorerait la survie des patients (versus immunothérapie seule).

La néphrectomie cytoréductrice, dans le CRM est basée sur des cas de régression spontanée des métastases après excision de la tumeur primitive. Un mécanisme immunologique est suspecté (Albouy B, 2010). Le bénéfice en survie après opération de la tumeur primitive chez des patients atteints de CRM et sous immunothérapie a été démontré par plusieurs essais (Marcus SG, 1993). Cependant il est essentiellement marqué chez les patients présentant un bon état général (*performance status élevé*). La néphrectomie permet également, dans certains cas, une amélioration de la qualité de vie des patients.

Ce principe auparavant admis est actuellement remis en cause du fait de l'arrivée des thérapies ciblées notamment des antiangiogéniques. En effet la place de la néphrectomie réductrice (avant ou après un traitement par thérapie ciblée) est actuellement étudiée. Un essai randomisé (*étude CARMENA*) est en cours afin d'évaluer le rôle et la place de celle-ci dans la prise en charge globale. Il n'existe à ce jour aucun facteur prédictif, clinique ou biologique pouvant permettre de déterminer dans quel groupe(s) de patients une néphrectomie première serait recommandée.

2.1.2. Chirurgie des métastases

La chirurgie des métastases, lorsqu'elle est possible, augmente la survie de manière significative (de Reijke TM, 2009). Les localisations accessibles les plus fréquentes sont les métastases pulmonaires et surrenaliennes. Certains cas d'exérèse complète de métastases pulmonaires permettent d'atteindre des taux de survie à cinq ans d'environ 40% (Assouad J, 2007). Des taux de survie à cinq ans plus faibles, de l'ordre de 10-15% sont retrouvés lors de l'exérèse des métastases osseuses et cérébrales (Shuch B, 2008). Néanmoins la métastasectomie reste un facteur pronostic fort chez les patients atteints de CRM. Avec l'arrivée des antiangiogéniques, de nouvelles études rapportent des cas de rémissions complètes grâce à la chirurgie des masses résiduelle tumorales après un traitement par sunitinib (Rini BI, 2008 ; Albigès L, 2012). La chirurgie garde donc toute sa place au sein de la prise en charge du CRM.

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

2.2. Les chimiothérapies classiques

Les chimiothérapies cytotoxiques classiques n'ont pas montré d'efficacité dans le traitement du cancer du rein (Oudard S, 1995). Il en est de même pour l'hormonothérapie et la radiothérapie. Cependant la radiothérapie est parfois utilisée à des fins antalgiques et/ou symptomatiques en cas de métastases osseuses ou cérébrales (Kased N, 2008).

2.3. L'immunothérapie

2.3.1. Généralités

L'immunogénicité joue un rôle important dans le développement du cancer du rein (Yang JC, 2006). L'utilisation des cytokines dans les protocoles d'immunothérapie, notamment l'interleukine 2 (IL2) à fortes doses et l'interféron alpha (IFN α), est aujourd'hui le seul traitement permettant d'obtenir des rémissions complètes à long terme dans le CCRC (Rosenberg SA, 2001).

L'immunothérapie n'est malheureusement active que chez une très faible proportion de patients. L'immunothérapie est également un traitement présentant une forte toxicité ce qui nécessite des équipes et des centres spécialisés (Négrier S, 1998). A ce titre l'immunothérapie est recommandée uniquement chez les patients de bon pronostic en excellent état général (PS = 0/1) avec un seul site métastatique pulmonaire (Mc Dermott, 2005). Le mécanisme d'action des cytokines est mal connu. Des recherches sont en cours afin d'explorer les mécanismes impliqués. Les effets observés sont :

- Immunomodulation,
- Activité antiproliférative,
- Activité antiangiogénique.

2.3.2. Molécules

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

- L'aldesleukine (PROLEUKIN®)

L'aldesleukine est une cytokine recombinante dont l'activité biologique est comparable à l'IL2 humaine. Elle diminue la croissance et la dissémination métastatique. Le mécanisme impliqué est inconnu à l'heure actuelle. L'aldesleukine est administrée par voie intraveineuse en perfusion continue ou en bolus ou encore par voie sous-cutanée. Le protocole d'administration varie selon la voie retenue. Dans le cas du protocole par perfusion continue on applique le schéma suivant :

Cycle d'induction en deux étapes :

1	5 JOURS					2 à 6 JOURS
	J1	J2	J3	J4	J5	
	18 MUI	18 MUI	18 MUI	18 MUI	18 MUI	Arrêt

2	5 JOURS					3 SEMAINES
	J1	J2	J3	J4	J5	
	18 MUI	18 MUI	18 MUI	18 MUI	18 MUI	Arrêt

Ce cycle d'induction est répété une deuxième fois puis on passe au traitement d'entretien :

5 JOURS					4 SEMAINES
J1	J2	J3	J4	J5	
18 MUI	18 MUI	18 MUI	18 MUI	18 MUI	Arrêt

On peut répéter ce cycle d'entretien jusqu'à 4 fois. En cas d'intolérance, il est possible de diminuer la dose ou d'interrompre le traitement.

Le protocole d'administration sous-cutané est un cycle de quatre semaines. Il s'établit comme suit :

5 JOURS					2 JOURS
18 MUI	18 MUI	18 MUI	18 MUI	18 MUI	-

Puis les trois semaines suivantes :

2 JOURS		3 JOURS			2 JOURS
J1	J2	J3	J4	J5	
18 MUI	18 MUI	9 MUI	9 MUI	9 MUI	-

Après un arrêt d'une durée de 7 jours on refait un cycle de quatre semaines. En cas de réponse au traitement et de stabilisation de la maladie ce cycle peut être répété. En cas d'intolérance il est possible de diminuer la dose ou d'interrompre le traitement. On ignore aujourd'hui dans quelle mesure la réduction de la dose modifie le taux de réponse et la médiane de survie (RCP Proleukin, [http 10](http://10)).

Actuellement ces protocoles ne sont quasiment plus utilisés en France. Certaines équipes aux Etats-Unis poursuivent l'utilisation d'IL2 avec des protocoles d'administration IV en bolus.

- L'interféron alpha 2a (ROFERON®)

L'IFN α 2a est un analogue de l'IFN α humain produit par la technique de l'ADN recombinant dans les cellules d'*Escherichia coli*. Il possède de nombreuses propriétés biologiques de l'IFN humain et exerce principalement des effets antiviraux en conférant aux cellules une capacité de résistance à l'infection. Le mécanisme par lequel l'IFN exerce un effet anti-tumoral est inconnu à l'heure actuelle. *In vivo* on constate une action antiproliférative, probablement due à une diminution de la synthèse d'ARN, ADN, et protéines dans les cellules tumorales (RCP Roferon, [http 11](http://11)).

Dans le cadre du cancer du rein il est administré en injections sous-cutanées en association au bévécizumab qui est un agent antiangiogénique et anciennement à la vinblastine. Le rythme est de trois injections sous cutanées par semaine selon le schéma suivant :

Association au bévécizumab :

SEMAINE 1	SEMAINE N≤52
3x9MUI	3x9MUI

Les injections doivent être administrées après la fin de la perfusion de bévécizumab. Le traitement doit être poursuivi jusqu'à progression de la maladie ou jusqu'au maximum de douze mois. En cas d'intolérance la posologie peut être réduite à une dose minimum de 3 MUI trois fois par semaine.

Le protocole d'association à la vinblastine n'est plus utilisé du fait d'un taux de réponse très faible.

2.3.3. Nouvelle immunothérapie : L'IL 15

L'immunothérapie est, à ce jour, la seule thérapie permettant d'induire des rémissions complètes à long terme. De ce fait plusieurs cytokines sont actuellement en cours d'évaluation en phase I dans le cancer du rein comme l'IL 15. L'IL 15 est une IL 2 améliorée capable de provoquer la prolifération, la différenciation et l'activation des lymphocytes T CD8+ et des cellules NK (Waldmann TA, 2001).

2.4. Les thérapies ciblées

2.4.1. Le concept de cible

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

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

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

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

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

Tableau VIII : Critères discriminants dans l'identification de thérapeutique ciblée en cancérologie (Raymond E, 2008).

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

2.4.2. L'oncogénèse

On appelle oncogénèse la transformation d'une cellule normale en cellule tumorale. Ces dernières années certains mécanismes impliqués dans la progression tumorale ont été découverts. Au niveau de l'évolution, on constate que le développement des tumeurs s'observe chez les organismes eucaryotes multicellulaires ayant des tissus renouvelables (capables de prolifération) à l'âge adulte. Les différentes observations menées ces vingt dernières années sur les tumeurs montrent des propriétés communes à toutes les cellules tumorales qui les différencient des cellules saines (Hanahan D, 2011).

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

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

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

La défaillance des capacités de réparation de l'ADN sont à corréler avec ces mécanismes. Chacun de ces mécanismes peut potentiellement être ciblé par une molécule appartenant à la classe des TC (Figure 7).

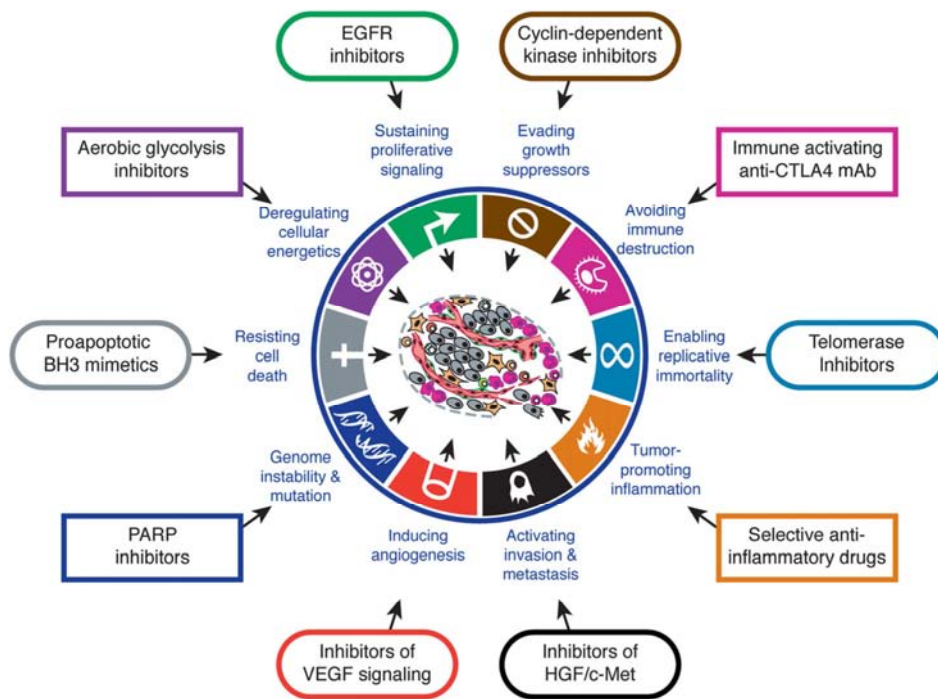


Figure 7 : Les mécanismes fondamentaux de l'oncogenèse et leur ciblage potentiel par une thérapie ciblée (Hanahan, 2011).

On distingue deux groupes de gènes impliqués dans l'oncogenèse : les oncogènes et les gènes suppresseurs de tumeurs. Un oncogène est un gène altéré dont la protéine correspondante est impliquée dans la transformation d'une cellule saine en cellule tumorale par un gain de fonction. La version non altérée de ce gène est appelée proto-oncogène. Il suffit qu'un des deux allèles soit altéré pour déclencher l'oncogenèse. Un gène suppresseur de tumeurs est un gène altéré dont l'inactivation conduit à une *perte de fonction* de la protéine correspondante. C'est cette perte de fonction qui est impliquée dans la transformation d'une cellule saine en cellule tumorale. Les deux allèles doivent être altérés pour déclencher l'oncogenèse. Les altérations peuvent être de différentes natures : mutations, délétions, réarrangements chromosomiques, non séparation des chromosomes, virus, etc.

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

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

Le cancer du rein est une tumeur hypervascularisée qui présente des taux de VEGF (Vascular endothelial growth factor) circulant très importants (Pouessel D, 2008). Cette hypervascularisation est rendue possible grâce à l'angiogenèse. En raison de la complexité de l'angiogenèse, nous ne détaillerons pas l'ensemble des mécanismes impliqués. Nous aborderons simplement l'angiogenèse de manière à comprendre le fonctionnement des thérapies ciblées antiangiogéniques.

2.4.3.1. Biologie

La voie VHL/HIF/VEGF est majoritairement impliquée dans le cancer du rein. Une fois activée elle autorise le développement d'une angiogenèse tumorale grâce à la production massive de facteurs proangiogéniques par les cellules tumorales. Ces cellules tumorales vont, à leur tour, activer les cellules endothéliales ce qui entraîne la création de nouveaux vaisseaux sanguins tumoraux (Edeline J, 2010). *VHL* est un gène suppresseur de tumeurs découvert lors d'études sur la maladie de Von Hippel Lindau (*cf. partie 1*). Chez les patients atteints de cette maladie on retrouve une mutation inactivatrice du gène *VHL* -Rappelons que pour les gènes suppresseurs de tumeurs, les deux allèles doivent être altérés pour qu'il y ait développement d'une tumeur- dans 60% des CCR à cellules claires sporadiques (Foster K, 1994). *VHL* code la protéine pVHL dont la principale fonction est de réguler l'*Hypoxia Inducible Factor* (HIF). HIF est un facteur de transcription qui contrôle notamment l'expression des gènes de survie et de réponse au stress hypoxique dans les cellules (Raymond E, 2008).

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

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

On considère aujourd'hui que HIF2 aurait un potentiel oncogénique supérieur à celui de HIF1 (Edeline J, 2010). A l'état physiologique, ces différents facteurs permettent à la cellule de survivre en condition d'hypoxie. En cas de cancer, ces facteurs vont favoriser la croissance tumorale par la création de nouveaux vaisseaux et par l'inhibition du mécanisme d'apoptose (Figure 8).

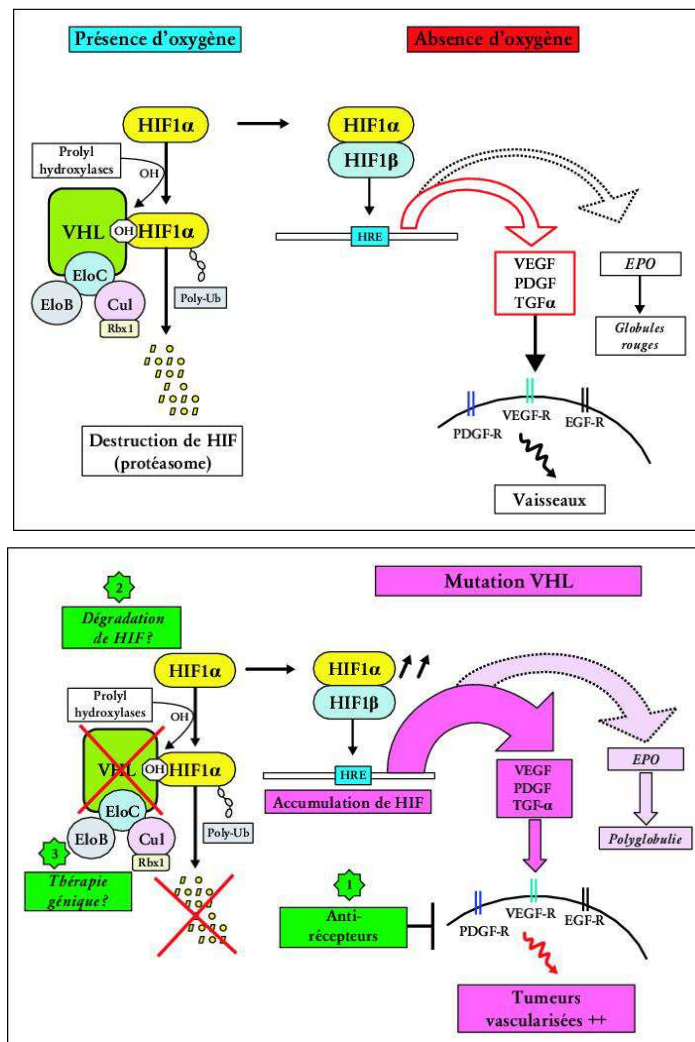


Figure 8 : Rôle du gène *VHL* dans la réponse tissulaire à l'hypoxie en présence d'oxygène, en absence d'oxygène et en cas de mutation du gène *VHL* (Richard S, 2007).

Le facteur majoritairement impliqué dans l'oncogénèse du CCR à cellule claires est le VEGF. Il joue un rôle essentiel dans la néoangiogénèse (Ferrara N, 2003). C'est en réalité une famille de plusieurs facteurs (VEGF-A, -B, -C, -D, et -E) qui fixent l'héparine. Dans le cadre de l'angiogénèse, le VEGF-A est le plus important. Pour simplifier, on parle de VEGF lorsque l'on désigne le VEGF-A. Il possède neuf isoformes distinctifs par la présence ou l'absence d'un site de fixation à l'héparine et aux héparanes sulfates. Les isoformes le plus souvent surexprimés sont les VEGF 165, 121 et 189. Deux autres facteurs de la famille des VEGF sont retrouvés dans les phénomènes d'angiogénèse et de lymphangiogénèse pathologique. Ce sont les VEGF-C et -D mais ils ne répondent pas à l'hypoxie (Edeline J, 2010).

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

Les affinités entre les isoformes du VEGF et les sous-types de récepteurs diffèrent. Les isoformes 121 et 165 du VEGF-A se lient préférentiellement sur les VEGFR-1 et -2 alors que les VEGF-C et -D se lient sur les VEGFR-2 et -3 (Edeline J, 2010).

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

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

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

2.4.3.2. Angiogenèse physiologique

L'angiogenèse est un processus de création de nouveaux vaisseaux sanguins débutant à partir d'un réseau vasculaire préalablement existant. On appelle cela la néovascularisation. C'est un processus physiologique indispensable ayant un rôle important dans l'embryogenèse et la cicatrisation mais aussi dans certaines pathologies comme la polyarthrite rhumatoïde, le diabète ou le cancer.

L'angiogenèse consiste à créer de nouveaux capillaires sanguins qui vont permettre de répondre à des besoins en oxygène et nutriments. La cellule cible de ce processus est la cellule endothéliale. Un capillaire sanguin adulte est constitué d'une seule assise de cellules endothéliales entourée par une membrane basale elle-même recouverte de manière discontinue par des péricytes. Les cellules endothéliales sont à l'état quiescent : elles ne se divisent pas, ne migrent pas et assurent ainsi stabilité et perméabilité des vaisseaux. Sous l'influence de divers facteurs elles peuvent « sortir » de cet état de quiescence pour proliférer, migrer et former de nouvelles structures vasculaires. C'est le processus angiogénique.

Chez l'adulte, l'angiogenèse physiologique est induite par différents facteurs :

- Altération de la membrane basale,
- Surproduction d'Angiopoïétine 2,
- Hypoxie tissulaire (libération de HIF)
- Réaction inflammatoire,
- Libération de facteurs de croissances proangiogéniques, VEGF -A, -B et PDGF.

L'induction de l'angiogenèse touche localement un petit nombre de cellules endothéliales, essentiellement lors des phénomènes de réparation tissulaire et de cicatrisation. Cette angiogenèse est très régulée, ponctuelle et limitée dans le temps. On observe dans ce cas une phase de stimulation des cellules endothéliales en réponse aux facteurs de croissance, une migration puis une phase de stabilisation du nouveau capillaire.

L'état de quiescence des cellules endothéliales est principalement maintenu par deux éléments antiangiogéniques : l'intégrité de la membrane basale et la signalisation Angiopoïétine1/Récepteur Tie-2. Le récepteur Tie-2 est présent à la surface des cellules endothéliales tandis que l'angiopoïétine 1 est sécrétée par les péricytes (Eklund L, 2006). Cette liaison ligand-récepteur inhibe l'expression du récepteur au VEGF à la surface des cellules. Ainsi les cellules endothéliales ne sont pas sensibles au VEGF.

Lorsque les cellules endothéliales sont activées par un ou plusieurs facteurs de croissance, il y a sécrétion d'angiopoïétine 2, antagoniste de l'angiopoïétine 1, qui entre en compétition au niveau du récepteur Tie-2. Ceci constitue le signal de l'expression du VEGFR à la surface des cellules endothéliales. Le VEGFR fixe alors le VEGF ce qui entraîne prolifération migration puis stabilisation des néo-vaisseaux.

A l'état physiologique, ce phénomène s'autorégule par l'action de molécules antiangiogéniques. Elles sont nombreuses, variées et permettent, via un léger excès physiologique, de garder les vaisseaux à l'état quiescent. Le basculement de l'équilibre en faveur des facteurs proangiogéniques est appelé « switch angiogénique ».

2.4.3.3. Angiogenèse tumorale

Au cours du processus cancéreux, l'angiogenèse est induite par les mêmes mécanismes que ceux de l'angiogenèse physiologique. S'y ajoutent certains processus spécifiques à la tumeur.

L'angiogenèse tumorale est un phénomène dérégulé et désorganisé. Il n'y a plus de retour en quiescence des cellules endothéliales car le switch angiogénique en faveur de molécules proangiogéniques est irréversible. De plus ce phénomène s'entretient de manière autonome. On assiste ainsi à une création rapide et permanente de nouveaux vaisseaux destinés à apporter oxygène et nutriments à la tumeur lui permettant un développement toujours plus important.

L'angiogenèse tumorale est principalement induite par trois grands facteurs :

- L'hypoxie
- La surexpression de facteurs proangiogéniques
- Les mutations génétiques

Dans un tissu initialement non vascularisé, la tumeur se nourrit grâce aux nutriments qui diffusent au travers de la matrice extracellulaire. Dans ces conditions elle ne peut dépasser un volume de quelques mm³. Au cours de son développement, les cellules situées au centre du foyer tumoral se retrouvent isolées des nutriments et de l'oxygène. Elles sont en hypoxie.

L'hypoxie induit une accumulation de HIF α et par extension, la synthèse de nombreux facteurs proangiogéniques comme le VEGF-A. Cette surexpression induit le switch angiogénique. C'est le point de départ de l'angiogenèse tumorale. Les cellules tumorales vont libérer le VEGF-A ainsi que d'autres agents proangiogéniques en excès. Cela stimule les cellules endothéliales proches de la tumeur et aboutit à la création de nouveaux vaisseaux (Auguste P, 2005), (Figure 9).

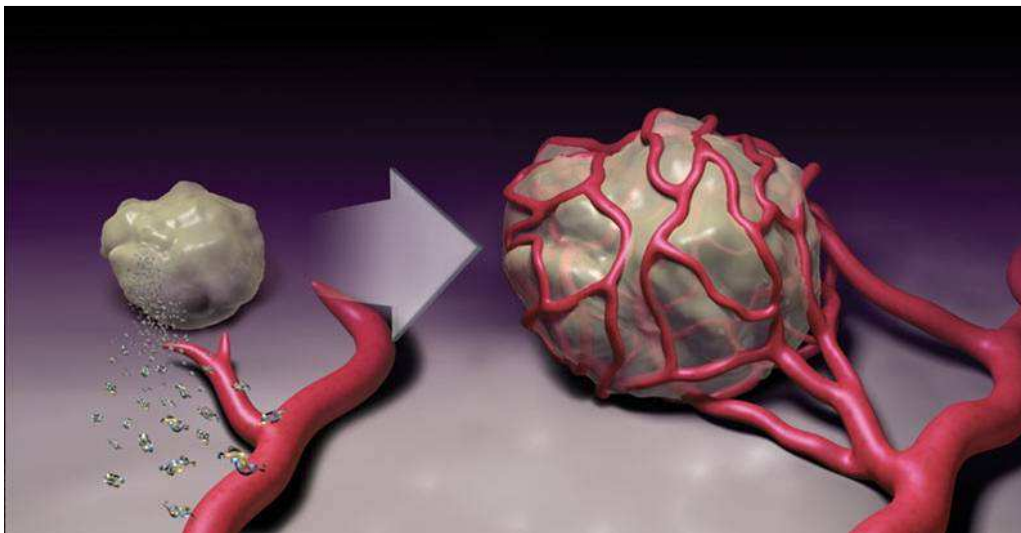


Figure 9 : Représentation de l'angiogenèse. (Documentation Avastin®, <http> 13).

La compréhension des mécanismes de l'angiogenèse et des voies moléculaires impliquées dans la carcinogenèse ont permis le développement des antiangiogéniques. Cela constitue une réelle avancée dans la prise en charge de cette maladie. De nettes améliorations en termes de taux de réponse active, de survie sans progression et de survie globale ont prouvé leur efficacité. Ces paramètres varient néanmoins selon l'antiangiogénique utilisé.

2.4.3.4. Anticorps monoclonaux : le bévacicumab

Les anticorps monoclonaux ont été découverts en 1975 par Kohler et Milstein. Ils ont ouvert une nouvelle voie dans le diagnostic et le traitement de plusieurs maladies dont le cancer (Chester K, 2004). Les anticorps monoclonaux sont des immunoglobulines de type G (IgG). Leur activité en tant que médicament anticancéreux va au-delà du ciblage d'une seule protéine ayant un rôle clé dans l'oncogénèse. L'anticorps va permettre la mobilisation d'effecteurs solubles du système immunitaire comme le complément ou de nature cellulaire comme les cellules NK (Natural Killer). Ces deux voies permettent une lyse de la cellule malade. A ses débuts, l'utilisation des anticorps monoclonaux était limitée en raison des problèmes d'immunogénicité de ceux-ci. Ils étaient alors entièrement d'origine murine.

Au fil du temps et grâce à l'avancée des biotechnologies, les anticorps monoclonaux sont devenus de moins en moins immunogènes du fait de la diminution progressive de la partie murine dans leur structure au profit d'une humanisation presque totale (Figure 10). Aujourd'hui ils sont une dizaine à être utilisés en oncologie et leur nombre ne cesse d'augmenter (Milano G, 2008). Leur mécanisme d'action ne se limite pas à une compétition avec le ligand physiologique pour l'accès au récepteur. Même si la majorité d'entre eux sont des antagonistes de récepteurs, certains possèdent également d'autres moyens d'action comme le bévacicumab qui a la capacité de neutraliser le VEGF, facteur de croissance soluble.

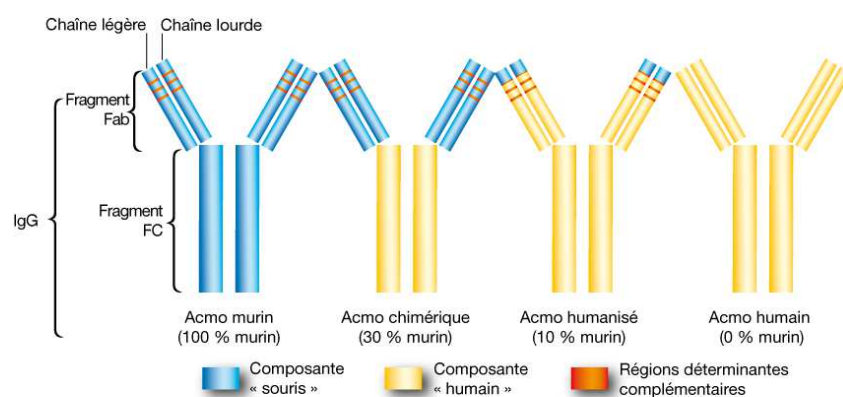


Figure 10 : Les anticorps monoclonaux, une évolution biotechnologique constante (Milano G, 2008).

Le bévacicumab (AVASTIN® Laboratoire ROCHE) est un anticorps monoclonal (AcMo) recombinant humanisé de type IgG1 constitué d'une partie constante d'origine humaine et d'une partie variable d'origine murine représentant respectivement 93% et 7% de la molécule. Il est obtenu par la technologie de l'ADN recombinant dans les cellules CHO (Chinese Hamster Ovary Cell). La partie variable peut se lier à tous les isoformes du VEGF biologiquement actives. Cette liaison empêche la fixation du VEGF à son récepteur et donc son action proangiogénique (Figure 11). Il existe deux types de récepteurs au VEGF : Flt-1 (ou VEGFR1) et KDR (ou VEGFR2) (RCP Avastin®, [http 12](#)).

Son action est réversible, des études ont montré une reprise rapide de la croissance tumorale peu de temps après l'arrêt du traitement. Cela signifie donc que cette thérapie doit être poursuivie tant que la maladie ne progresse pas (Barrascout E, 2010).

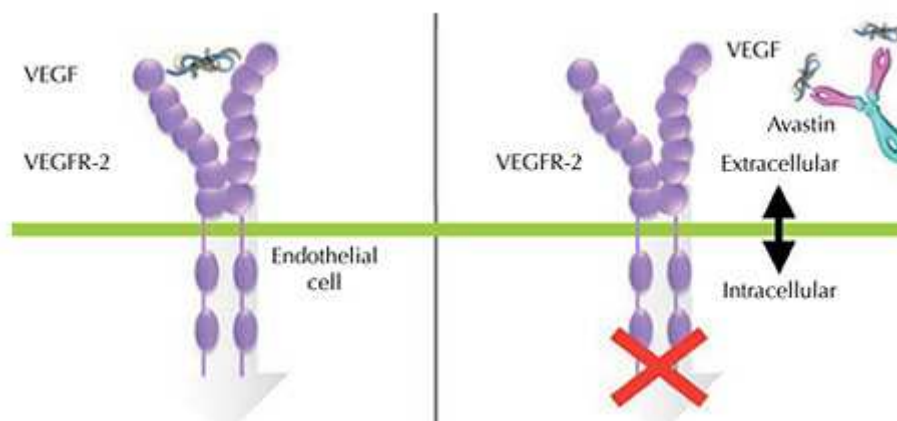


Figure 11 : Schéma du mécanisme d'action du bévacicumab. En situation physiologique l'angiogenèse est médiée par la fixation du VEGF sur son récepteur. Le bévacicumab, en se fixant au VEGF empêche sa fixation sur son récepteur, bloquant ainsi l'angiogenèse. (Documentation Avastin®, [http 13](#))

Le bévacicumab a été le premier anti-VEGF utilisé en clinique. Il a tout d'abord été utilisé dans le traitement du cancer du côlon (2004) puis dans le cancer du poumon non à petites cellules (2006) ainsi que dans le cancer du sein HER2- (2008). Son utilisation dans le cancer du rein métastatique a été validée en France et aux Etats-Unis en 2007, en association avec l'interféron α en première ligne de traitement (RCP Avastin, [http 12](#)). Le bévacicumab est recommandé à la posologie de 10mg/kg de poids corporel et doit être administré une fois toutes les deux semaines, en perfusion intraveineuse.

Etudes cliniques

Deux essais cliniques de phase II ont été menés pour évaluer le bévacizumab dans le CRM. Un premier essai (Yang JC, 2003) randomisé en double aveugle a étudié le bévacizumab en monothérapie par perfusion intraveineuse toutes les deux semaines versus placebo chez 116 patients atteints d'un carcinome à cellules claires et résistants à l'immunothérapie. Les patients ont été randomisés en trois groupes pour recevoir 3mg/kg de bévacizumab, 10mg/kg de bévacizumab ou un placebo. Une analyse intermédiaire a montré une prolongation significative de la durée sans progression dans le groupe traité par 10 mg/kg de bévacizumab comparé au groupe placebo (respectivement 4,8 versus 2.5 mois ; $p=0,001$), (Tableau IX).

Il y avait une différence non significative de la survie sans progression entre le groupe traité par 3mg/kg et le groupe placebo (respectivement 3 versus 2,5 mois ; $p=0,05$). Cinq patients ont présenté une réponse objective partielle, tous dans le groupe 10mg/kg. Le taux de réponse objective était de 10%.

Tableau IX : Résultats de l'étude conduite par Yang JC

	Bévacizumab 3mg/kg (n=39)	Placebo (n=40)	Bévacizumab 10mg/kg (n=37)
Survie sans progression (mois)	3	2,5	4,8
Valeur du p		$p=0,001$	
Valeur du p	$p=0,05$		

L'étude de phase III AVOREN (Escudier B, 2007) a testé l'efficacité du bévacizumab en association avec l'interféron α -2a dans le CRM. Le rationnel de cette étude reposait sur le fait que l'IFN α était jusqu'alors le traitement de référence du CRM. Cette étude internationale multicentrique randomisée en double aveugle a évalué 649 patients atteints de CRM à cellules claires et nephrectomisés. Aucun des patients ne présentait de métastases au niveau du SNC et tous avaient un KPS \geq 70%. Les patients ont été randomisés en deux groupes : un groupe IFN α 9MU trois fois par semaine en association avec un placebo poursuivi pendant 52 semaines et un groupe IFN α 9MU trois fois par semaine en association au bévacizumab 10mg/kg toutes les deux semaines. Une réduction de la dose d'IFN à 3MU trois fois par semaine en deux paliers était autorisée en cas de nécessité.

L'objectif principal de l'étude était d'évaluer la survie globale, l'objectif secondaire était d'évaluer la survie sans progression. L'association bévacizumab/IFN a augmenté de manière significative la SSP (10,2 mois contre 5,4 ; $p=0,0001$) ainsi que le taux de réponse tumorale objective (31% contre 13% ; $p=0,0001$). La survie globale quant à elle n'a pas été augmentée de manière significative (Tableau X).

Tableau X : Résultats de l'étude AVOREN

	Placebo/IFN (n=322)	Bévacizumab/IFN (n=327)
SSP (mois)	5,4	10,2
Hazard ratio (HR)	0,63	
Valeur du p	$p<0,0001$	
Taux de réponse (%)	12,8	23,3
Valeur du p	$p<0,0001$	
Survie globale (SG, mois)	21,3	23,3
HR	0,91	
Valeur du p	$p=0,3360$	

Comme spécifié dans le protocole expérimental, la dose d'IFN α a été réduite chez 97 patients du groupe IFN/placebo et chez 131 patients du groupe IFN/bévacizumab. Cette réduction ne semble pas avoir eu d'effet négatif sur la survie sans progression.

Une dernière étude (Rini BI, 2008) a également évalué l'association bévacizumab/IFN dans le CRM avec pour seule différence l'absence de placebo dans le groupe de contrôle. 732 patients ont été randomisés en deux groupes : un groupe bévacizumab/IFN et un groupe IFN seul. Les doses utilisées étaient les mêmes que celles utilisées dans l'étude AVOREN. Les résultats de cette autre étude vont dans le même sens que ceux de l'étude AVOREN (Tableau XI) en montrant une augmentation significative de la survie sans progression dans le groupe bévacizumab/IFN (8,5 contre 5,2 mois ; $p < 0,0001$) ainsi que du taux de réponse objective (25,5 contre 13,1% ; $p < 0,0001$). L'analyse des sous-groupes pronostiques a montré une plus grande efficacité dans le cas où les patients étaient de bon pronostic ou de pronostic intermédiaire. De la même manière aucune différence significative sur la survie globale n'a été constatée dans les deux bras de l'étude (18,3 mois contre 17,4 pour le groupe témoin).

Tableau XI : Résultats de l'étude conduite par Rini BI

	IFN	Bévacizumab/IFN
SSP (mois)	5,2	8,5
Valeur du p	$p < 0,0001$	
TR (%)	13,1	25,5
Valeur du p	$p < 0,0001$	
SG (mois)	17,4	18,3
Valeur du p	Non significatif	

L'absence d'impact sur la survie globale était liée au fait que les patients avaient reçu d'autres traitements en deuxième ou troisième ligne thérapeutique, notamment des TKI.

À la vue de ces résultats l'association bévacizumab/IFN α -2a a été recommandée par l'AFU en première ligne de traitement dans le cancer du rein métastatique chez les patients de bon pronostic ou de pronostic intermédiaire.

2.4.3.5. Inhibiteurs des tyrosines-kinases (TKI)

Les kinases sont des protéines ayant une activité enzymatique. Elles catalysent le transfert d'un résidu phosphate provenant d'une molécule d'ATP sur un substrat. Ce substrat peut être de nature protéique, lipidique, glucidique ou encore nucléotidique. Ces phosphorylations sont des réactions réversibles, rapides et ne nécessitant pas de synthèse protéique. Elles sont essentielles à la vie de la cellule car elles permettent, en réponse à des stimuli extérieurs à la cellule, de déclencher différents processus tels que la synthèse protéique, la migration cellulaire, la réparation de l'ADN, la mitose et la survie cellulaire. Les kinases jouent donc un rôle majeur dans la transduction du signal cellulaire. C'est par ce mécanisme qu'elles favorisent l'oncogenèse.

Les tyrosines kinases sont des kinases dont le rôle est de phosphoryler les résidus tyrosine. Elles se divisent en deux grands groupes : les Récepteurs membranaires à activité Tyrosine-Kinase (RTK) et les Tyrosines-Kinases cytoplasmiques (TKC). Les RTK sont des glycoprotéines transmembranaires servant de récepteurs à de nombreux facteurs de croissance. Les facteurs de croissance sont fortement impliqués dans les phénomènes de prolifération, migration et différenciation cellulaire. L'activation anormale des RTK est fréquemment rencontrée dans les cancers (Bennasroune A, 2004). Les RTK constituent une grande famille de récepteurs largement répandus dans les tissus. Ils sont généralement composés d'un domaine extracellulaire où vient se fixer le ligand, d'un domaine transmembranaire unique et d'un domaine intracellulaire où se situe l'activité catalytique (Figure 12).

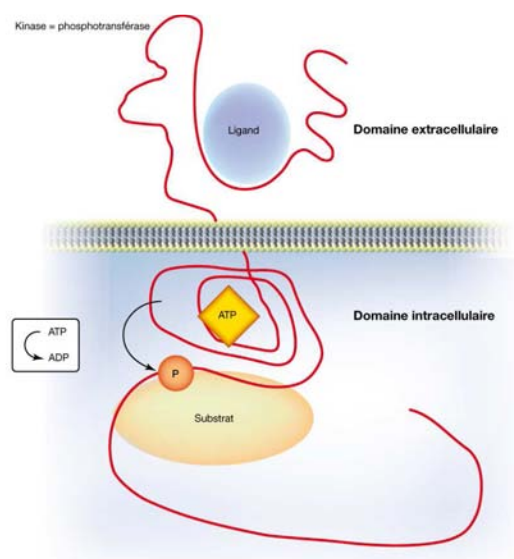


Figure 12 : Représentation schématique d'un récepteur à tyrosine-kinase (Gisselbrecht S, 2008).

En l'absence de ligand, les RTK sont majoritairement présents sous forme de monomères inactifs. Le site de fixation de l'ATP est masqué. La fixation d'un ligand provoque la dimérisation du récepteur, la découverte du site de fixation de l'ATP donc l'activation de la fonction kinase. Il en découle la phosphorylation des résidus tyrosine et ainsi la transduction du signal. Les conséquences de cette activation sont l'augmentation de la synthèse protéique, la résistance à l'apoptose et l'entrée dans le cycle cellulaire de la cellule stimulée.

A l'état physiologique, l'activation d'un RTK par son ligand est éphémère. En effet le récepteur sera endocyté puis dégradé dans les lysosomes de la cellule peu de temps après son activation. Dans le cas d'un cancer, il n'y a plus de rétrocontrôle négatif. Cela aboutit à une activation permanente des RTK.

Les TKI sont ce que l'on appelle des ATP-mimétiques car ils entrent en compétition avec l'ATP au niveau des RTK à l'intérieur de la cellule (Figure 13). Ainsi le RTK ne peut plus phosphoryler son substrat. Il existe actuellement deux TKI recommandés respectivement en première et deuxième ligne de traitement dans le cancer du rein.

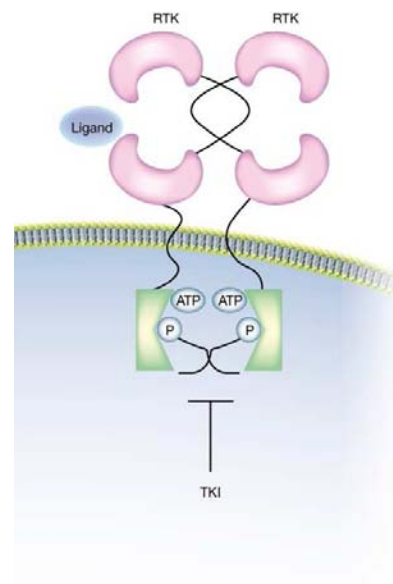


Figure 13 : Mécanisme d'action des inhibiteurs des tyrosine-kinase. Celui-ci pénètre la cellule cible et entre en compétition avec l'ATP (Milano G, 2008).

- Sunitinib

Le sunitinib (SUTENT® Laboratoire PFIZER) est un inhibiteur multikinase : il inhibe plusieurs types de RTK. Son action est principalement observée au niveau des récepteurs du VEGF, PDGF- α et - β , c-KIT (stem cell factor receptor), et FT3 (fetal liver tyrosine kinase receptor) (Abrams TJ, 2003). Ces RTK sont impliqués dans la croissance tumorale, l'angiogenèse tumorale et la progression métastatique (RCP Sutent®, [http 14](http://14))

Le sunitinib a une masse moléculaire de 532,6 Da. C'est une « petite molécule » capable de traverser la membrane plasmique des cellules pour entrer en compétition avec l'ATP sur son site de fixation (Figure 14). Il a été approuvé en 2006 par l'Agence Européenne du Médicament (EMA) dans le traitement du cancer du rein avancé et/ou métastatique. Il est administré en première ligne de traitement. Il est également indiqué dans le traitement des tumeurs stromales gastro-intestinales et des tumeurs endocrines du pancréas. Il est disponible sous forme de gélules.

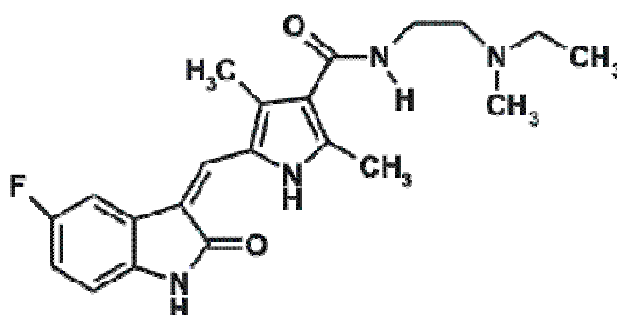


Figure 14 : Formule moléculaire du sunitinib (Oncoprof, [http 15](http://15))

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

Etudes cliniques :

Deux études de phase II (Motzer RJ, 2006) ont démontré l'efficacité du Sunitinib chez les patients atteints d'un CRM après échec d'un traitement par cytokine.

Au cours de la première étude, le sunitinib était administré à raison de 50 mg per os suivant le schéma précédent (4 semaines/ 2 semaines). 24 patients sur les 63 inclus ont présenté une réponse partielle (soit 40%) et 17 patients ont vu leur maladie se stabiliser. La médiane de survie sans progression était de 8,7 mois. Les patients inclus dans cette étude présentaient en majorité un carcinome à cellules claires. Pour confirmer ces résultats, Motzer et al ont effectué une deuxième étude incluant cette fois ci 106 patients atteints de ce type de CCR. Le taux réponse objective était de 34% et la SSP de 8,3 mois.

Les données cumulées de ces deux études montrent un taux de réponse objective de 33%, une médiane de survie sans progression de 8,8 mois et une médiane de survie globale de 23,9 mois.

Une étude de phase III (Motzer RJ, 2007) a comparé le sunitinib à l'IFN α en première ligne métastatique chez 750 patients atteints d'un carcinome à cellules claires. Quatre critères de jugements ont été observés : la SSP, la SG, le taux de réponse et la qualité de vie (Tableau XII). Dans le bras traité par sunitinib la SSP était de 11 mois contre 5 mois pour le bras IFN. La survie globale était de 26,4 mois pour le sunitinib contre 21,8 mois pour l'IFN et le taux de réponse objective s'élevait à 47% contre 12%. Les patients qui ont bénéficié du traitement par sunitinib ont rapporté une qualité de vie significativement meilleure par rapport aux patients traités par IFN (Celia D, 2008).

Tableau XII : Résultats de l'étude de phase III conduite par Motzer et al.

	Sunitinib (n=375)	IFN α (n=375)
SSP (mois)	11	5
Valeur du p	p < 0,001	
Hazard Ratio	0,42	
SG (mois)	26,4	21,8
Valeur du p	p = 0,052	
Hazard Ratio	0,821	
TR (%)	47	12

Sur la base de ces études, le sunitinib a été recommandé par les autorités de santé en première ligne de traitement chez les patients atteints d'un cancer rénal métastatique de bon pronostic ou de pronostic intermédiaire.

- Sorafénib

Le sorafénib (NEXAVAR® Laboratoire BAYER) est également un inhibiteur multikinase. Son action est observée sur les RTK suivants : VEGFR-2 et -3, PDGFR- β , FLT-3 et c-KIT. Sa masse moléculaire est de 637 Da (Figure 15). Il agit également sur la voie des MAP-kinases (cf 2.4.5) principalement impliquée dans la prolifération tumorale (Strumberg D, 2005). Son utilisation a été approuvée en 2005 par la FDA (Food and Drug Administration) et en 2006 par l'EMA dans le cancer du rein métastatique en deuxième ligne thérapeutique. Il est également indiqué dans le carcinome hépatocellulaire. Il est disponible sous formes de comprimés dosés à 200mg (RCP Nexavar®, [http 23](http://www.bayer.com)).

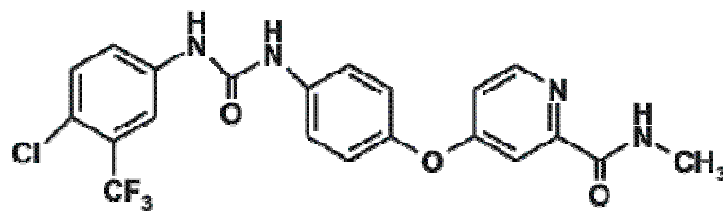


Figure 15 : Formule moléculaire du sorafénib (Oncoprof, [http 16](http://www.bayer.com))

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

Etudes cliniques :

L'étude multicentrique de phase III TARGET (Escudier B, 2007) conduite chez 903 patients a prouvé l'efficacité du sorafénib dans le cancer rénal métastatique en deuxième ligne après échec de l'immunothérapie. Pour pouvoir être inclus dans l'étude les patients devaient être âgé d'au moins 18 ans, présenter un carcinome à cellules claires métastatique et un bon état général (PS = 0 ou 1). Deux bras de traitement étaient étudiés. Un bras sorafénib (n=451) et un bras placebo (n=452). Les principaux critères de l'étude étaient la SSP et la SG (Tableau XIII).

La SSP chez les patients traités par le sorafénib était de 5,5 mois contre 2,8 mois pour le groupe placebo ($p < 0,01$). La SG a fait l'objet de deux analyses. La première, à mi-parcours, montrait une augmentation relative de la survie de 39% par rapport au groupe placebo. La deuxième, réalisée six mois plus tard après *cross-over* de 216 patients recevant initialement le placebo, montrait une survie globale de 19,3 mois pour le bras sorafénib contre 15,9 mois pour le bras placebo ($p = 0,02$; valeur non significative).

Tableau XIII : Résultats de l'étude TARGET

	Sorafénib (n= 451)	Placebo (n=452)
SSP (mois)	5,5	2,8
Valeur du p	$p < 0,01$	
Hazard Ratio	0,44	
SG (mois)	19,3	15,9
Valeur du p	$p = 0,02$	
Hazard Ratio	0,77	
TR (%)	10	2

Une étude de phase II (Escudier B, 2009) ayant pour but de comparer l'efficacité du sorafénib à l'IFN a été menée chez 189 patients atteints d'un CRM. Les patients ont été randomisés en deux groupes et ont reçu soit du sorafénib, soit l'IFN aux doses conventionnelles. Les résultats ont montré un taux de réponse objective de 79% pour le sorafénib contre 64% pour l'IFN ($p = 0,006$). La SSP était de 5,7 mois pour le sorafénib contre 5,6 mois pour l'IFN ($p = 0,5$). Ce qui indique que la SSP, lors d'un traitement par sorafénib, n'est pas supérieure à celle observée dans le cas d'un traitement par IFN (Tableau XIV). S'agissant d'une étude de phase II, on ne peut cependant pas conclure sur la non-supériorité de la SSP.

Tableau XIV : Résultats de l'étude conduite par Escudier et al.

	IFN	Sorafénib
SSP (mois)	5,6	5,7
Valeur du p	p=0,5	
TR (%)	64	79
Valeur du p	p=0,006	

A la vue de ces résultats, le sorafénib a été recommandé en deuxième ligne de traitement du cancer du rein métastatique, après échec de l'immunothérapie.

- Pazopanib

Le pazopanib (VOTRIENT® Laboratoire GSK) a obtenu une AMM dans le CRM en 2010 aux Etats-Unis. C'est le plus récent des TKI utilisés dans le traitement du CRM. Le pazopanib est un inhibiteur multikinase qui inhibe les récepteurs VEGFR-1, 2, 3, PDGFR- α , - β et c-KIT. Il est indiqué en première ligne de traitement du CRM ainsi qu'en deuxième ligne chez les patients préalablement traités par cytokines. Il existe sous forme de comprimés dosés à 200mg (RCP Votrient®, [http 17](http://17)).

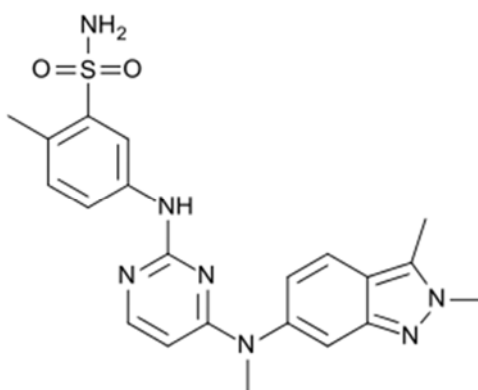


Figure 16 : Formule moléculaire du pazopanib (Oncoprof, [http 18](http://18))

Etudes cliniques

Une étude de phase III (Sternberg CN, 2010) randomisée, en double aveugle, a évalué l'efficacité du pazopanib versus placebo chez 435 patients. Les patients ont été randomisés en deux groupes : un groupe recevant 800mg de pazopanib par jour (n=290) et un groupe recevant un placebo (n=145). Le critère principal était la SSP et les critères secondaires étaient le taux de réponse et la survie globale. Sur les 435 patients de l'étude, 233 patients n'avaient préalablement reçu aucun traitement et 202 étaient des patients de deuxième ligne ayant préalablement reçu un traitement à base d'IL2 ou d'IFN α .

Les résultats ont montré une augmentation de la SSP en faveur du pazopanib (9,2 mois contre 4,2 mois pour le groupe placebo) ainsi qu'un taux de réponse amélioré (30% contre 3% pour le groupe placebo). La SG était de 22,9 mois pour le pazopanib contre 20,5 mois pour le placebo. Ce résultat est à modérer en tenant compte du fait que les patients sous placebo avaient la possibilité de rejoindre le groupe pazopanib (cross over) en cas de progression de la maladie.

Tableau XV : Résultats de l'étude de phase III conduite par Sternberg et al.

	Pazopanib (n=290)	Placebo (n=145)
SSP (mois)	9,2	4,2
Valeur du p	p<0,001	
Hazard Ratio	0,46	
SG (mois)	22,9	20,5
TR (%)	30	3
Valeur du p	p<0,001	

A la vue de ces résultats le pazopanib a obtenu son indication dans le CRM. Toutefois il n'est pas disponible en Europe à l'heure actuelle car il n'a pas démontré sa non-infériorité au sunitinib. Une étude pazopanib versus sunitinib en première ligne thérapeutique est actuellement en cours (RCP Votrient®, [http 17](http://17) ; Etude COMPARZ, NCT00720941).

Actuellement les antiangiogéniques constituent la majorité du traitement médical du CRM avec un bon niveau d'efficacité en comparaison avec l'immunothérapie qui, rappelons-le, est active chez une très faible proportion de patients (Tableau XVI). Malheureusement les réponses complètes restent rares. De nombreuses études sont en cours afin de mieux comprendre les mécanismes de résistance et d'échappement aux antiangiogéniques afin d'améliorer les résultats cliniques avec ces molécules.

Le phénomène d'échappement apparaît comme important dans le CRM. L'utilisation des antiangiogéniques entraîne une hypoxie au niveau de la tumeur. Il est admis aujourd'hui que certaines cellules tumorales peuvent devenir résistantes à l'hypoxie (Loges S, 2009). Cette hypoxie entrainerait l'activation d'une autre voie biologique : la voie PI3K/AKT/mTOR.

Tableau XVI : Résumé des données des études de phase III dans le cancer du rein métastatique avec le sunitinib, le sorafénib et le bévacizumab + IFN 5 (Barrascout E, 2010).

Protocole	n	Efficacité (médiane en mois)	Réponse tumorale (%)	All (%)	Bénéfice de la néphrectomie?	Étude
Sunitinib vs interféron	750	SSP: 11,0 vs 5,0 ($p < 0,001$) S G: 26,4 vs 21,8 ($p = 0,052$)	MS: 48 RP: 31 RC: 0	8 vs 13	Oui	Motzer et al. (2007)
Sunitinib vs interféron	750	SG: 26,4 vs 20,0 ^c ($p = 0,036$)	MS: 40 RP: 44 RC: 3	19 vs 23	Oui	Motzer et al. (2009)
Sunitinib	4,564 ^a	SSP: 10,9 SG: 18,4	MS: 59 ^b RP: 16 RC: 1	8	Oui	Gore et al. (2009)
Sorafénib vs placebo	903	SSP: 5,5 vs 2,8 ($p < 0,01$) SG: 17,8 vs 15,2 ($p = 0,15$)	MS: 74 RP: 10 RC: < 1	10 vs 8		Escudier et al. (2007)
Sorafénib vs placebo	903	SG: 17,8 vs 14,3 ($p = 0,029$) ^c	NA	NA	ND	Escudier et al. (2009)
Bévacizumab plus interféron vs interféron	649	SSP: 10,2 vs 5,4 ($p < 0,001$)	MS: 46 RP: 30 RC: 1	19 vs 6	ND	Escudier et al. (2007)
Bévacizumab plus interféron vs interféron	649	SG: 23,3 vs 21,3 ($p = 0,1$)	NA	NA	ND	Escudier et al. (2009)
Bévacizumab plus interféron vs interféron	732 ^d	SSP: 8,5 vs 5,2 ($p < 0,001$)	ORR: 25,5	24 vs 19	Oui	Rini et al. (2008)
Temsirolimus vs interféron vs temsirolimus plus interféron	626	SSP: 3,8 vs 1,9 vs 3,7 ($p < 0,001$) SG: 10,9 vs 7,3 vs 8,4 ($p = 0,008$)	MS: 32,1	7 vs 14 vs 20	Non	Hudes et al. (2007)
Évérolimus vs placebo	410	SSP: 4,0 vs 1,9 ($p < 0,001$)	MS: 63 RP: 1	10 vs 4	ND	Motzer et al. (2008)
Pazopanib vs placebo	435	SSP: 9,2 vs 4,2 ($p < 0,001$)	MS: 38 RP: 30 RC: < 1	14 vs 3	ND	Sternberg et al. (2010)

2.4.4. La voie PI3K/AKT/mTOR et ses inhibiteurs

2.4.4.1. Biologie

Dans la biologie du CRM, une deuxième voie apparaît comme importante : la voie PI3K/AKT/mTOR. PI3K/AKT est un complexe protéique (Raymond E, 2008), qui, en activant mTOR (mammalian Target Of Rapamycin) va favoriser la carcinogenèse par une augmentation de la synthèse des protéines nécessaires au développement tumoral (Edeline J, 2010). Cette voie est située en aval des récepteurs à activité tyrosine kinase (VEGFR par exemple). L'activation d'un RTK induit l'activation de la phosphatidylinositol-3-kinase (PI3K). PI3K est un hétérodimère constitué de deux sous-unités : une sous-unité régulatrice p85 et une sous-unité catalytique p110 (Dreyer C, 2008). PI3K activé va phosphoryler le phosphatidyl-inositol-diphosphate (PIP2) en phosphatidyl-inositol-triphosphate (PIP3) ce qui permet l'activation d'AKT. AKT agit sur plusieurs cibles impliquées, entre autres, dans la croissance, la prolifération et la survie cellulaire dont mTOR (Figure 17).

En situation physiologique, une phosphatase appelée PTEN (phosphatase and tensin homologue deleted on chromosome 10) permet la régulation de cette voie en s'opposant à la phosphorylation de PIP2 par PI3K, ce qui a pour conséquence l'inhibition d'AKT. Une diminution de l'expression de PTEN a été retrouvée dans de nombreux cancers chez l'homme dont le cancer du rein. En effet PTEN est également un gène suppresseur de tumeurs sujet à de nombreuses mutations (Figlin RA, 2009).

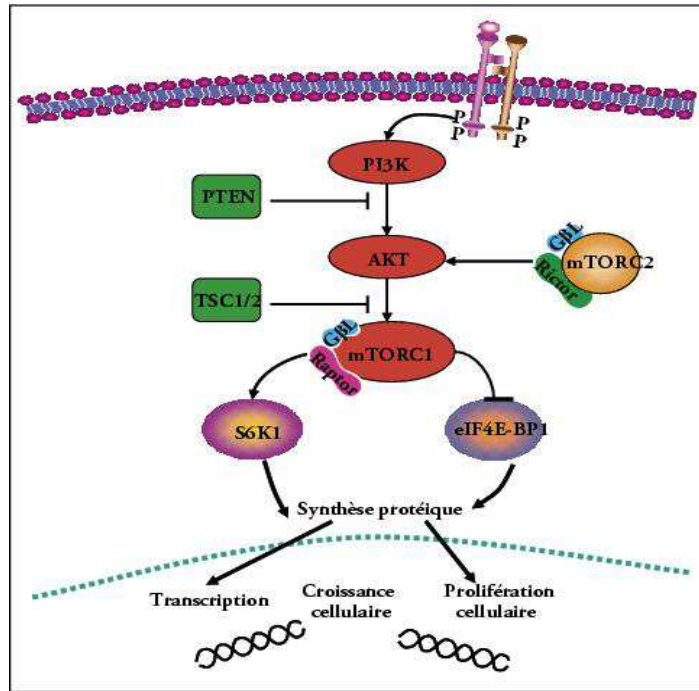


Figure 17 : Schéma de la voie PI3K/AKT/mTOR (Lévy A, 2008).

La protéine mTOR est active sous forme de complexe. Il en existe deux différents : mTORC1 où elle est associée à Raptor (regulatory associated protein of mTOR) et mTORC2 où elle est associée à RIPTOR (rapamycin insensitive companion of mTOR) (Dreyer C, 2009). La protéine mTOR agit au niveau de la synthèse protéique en stimulant la traduction des ARNm en protéine par l'intermédiaire de deux facteurs : les facteurs 4E-BPs et p70S6K. Cela induit une augmentation globale de la synthèse protéique dans la cellule. Les rôles de mTOR dans la carcinogenèse rénale sont multiples :

- mTOR interagit avec la voie VHL/HIF/VEGF car elle augmente la traduction des ARNm de HIF α , cela contribue à la néoangiogenèse indépendamment de VHL,
- mTOR agit dans la transduction du signal au niveau des cellules tumorales par amplification non spécifique des facteurs favorisant le processus oncogénique (survie cellulaire et prolifération)
- mTOR agit dans la transduction du signal au niveau des cellules endothéliales, en aval du VEGF, en favorisant son action proangiogénique.

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

2.4.4.2. Les inhibiteurs de mTOR

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

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

- Temsirolimus

Le temsirolimus (TORISEL® Laboratoire WYETH) a obtenu une AMM en 2007 en Europe. Il est indiqué en première ligne thérapeutique dans le traitement du CRM chez les patients de mauvais pronostic avec au moins trois des six facteurs de risque pronostique selon la classification du MSKCC. Il est également indiqué depuis 2009 dans le traitement du lymphome des cellules du manteau en rechute et/ou réfractaire (RCP Torisel®, [http 19](http://www.torisel.com)), (Figure 18).

Le temsirolimus se présente sous forme de solution à diluer pour perfusion. La posologie recommandée dans le cancer de rein est de 25 mg, administrés en perfusion intraveineuse d'une durée de 30 à 60 minutes une fois par semaine. Une prémédication avec 25 à 50 mg de diphenhydramine en injection intraveineuse (ou un antihistaminique comparable) doit être instaurée environ 30 minutes avant le début de chaque perfusion de temsirolimus.

Le traitement par temsirolimus doit être poursuivi jusqu'à progression de la maladie ou jusqu'à l'apparition d'une toxicité intolérable pour le patient. Aucun ajustement posologique n'est recommandé.

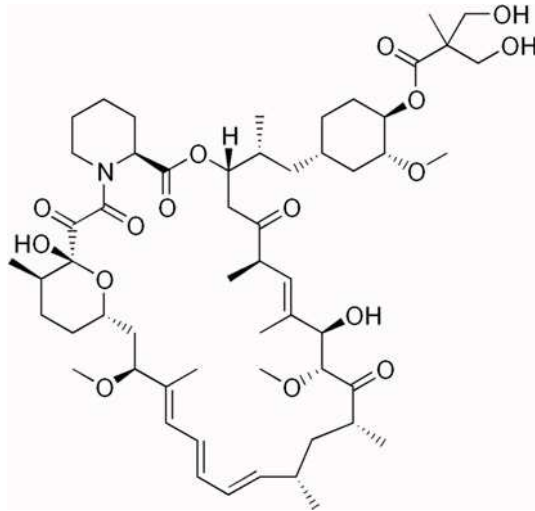


Figure 18 : Formule moléculaire du temsirolimus (Kidney Cancer Institute, [http 20](http://www.kci.org)).

Etudes cliniques

Une étude de phase III (Hudes G, 2007) randomisé en double aveugle a évalué le temsirolimus à la dose de 25mg une fois par semaine en comparaison avec l'IFN α chez 626 patients. Les critères principaux de l'étude étaient la SG et la SSP. Une augmentation significative de la SG a été constatée par rapport à celle obtenue avec l'IFN α à doses recommandées. (10,9 mois contre 7,3 mois ; $p=0,008$). De la même manière, la SSP a augmenté de manière significative (3,8 mois pour le temsirolimus contre 1,9 mois pour l'IFN ; $p=0,001$). Cette étude a également évalué l'association temsirolimus/IFN aux doses respectives de 15mg pour le temsirolimus et 6 MUI pour l'IFN. Il n'y a pas eu de gain de survie avec cette association comparé à l'IFN seul (Tableau XVII).

Tableau XVII : Résultats de l'étude de phase III conduite par Hudes et al.

	Temsirolimus	IFN α
SSP (mois)	3,8	1,9
Valeur du p	p < 0,001	
SG (mois)	10,9	7,3
Valeur du p	p = 0,008	
TR (%)	8,6	

L'étude de phase II TORAVA (Négrier S, 2011) a comparé l'association temsirolimus/bévacizumab aux traitements de référence (sunitinib et association bévacizumab/IFN α). En raison de la toxicité accrue de l'association et d'un bénéfice clinique non significatif celle-ci n'a pas été retenue. De même l'association temsirolimus/ITK n'est pas non plus recommandée pour les mêmes raisons (Fischer P, 2008).

A la vue de ces résultats, le temsirolimus a été recommandé en première ligne de traitement chez les patients de mauvais pronostic selon la classification de Motzer.

- Evérolimus

L'éverolimus (AFINITOR® Laboratoire NOVARTIS) a obtenu une AMM en Europe en 2009. Il est indiqué dans le CRM en deuxième ligne thérapeutique après échec ou progression sous TKI. Il est également indiqué dans le traitement de tumeurs neuroendocrines d'origine pancréatique (RCP Afinitor®, http 21), (Figure 19).

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

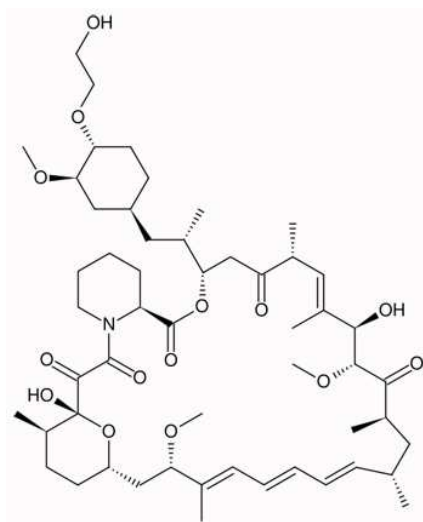


Figure 19 : Formule moléculaire de l'everolimus (Oncoprof, <http> 22).

Etudes cliniques

Une étude de phase III (Motzer RJ, 2007) randomisée en double aveugle menée chez 410 patients a évalué l'efficacité de l'everolimus versus placebo (Tableau XVIII). Les patients étaient en situation d'échappement thérapeutique avec un TKI (sunitinib ou sorafénib) ou avaient été traités par immunothérapie ou bévacizumab. Si on constatait une progression, l'insu était levé et les patients traités par placebo pouvaient recevoir de l'everolimus. Le critère principal de cette étude était la survie sans progression. Lors de l'analyse intermédiaire la SSP était de 4,6 mois chez les patients recevant de l'everolimus contre 1,8 mois chez les patients recevant le placebo. Une actualisation des données de l'étude à l'issu d'un suivi plus long a montré un gain au niveau de la SSP : 4,9 contre 1,9 mois ($p < 0,001$; Motzer RJ, 2008). L'augmentation de la SSP a été constatée quel que soit le groupe pronostic (bon, intermédiaire ou mauvais).

Tableau XVIII : Résultats finaux de l'étude de phase III menée par Motzer et al.

	Everolimus (n=272)	Placebo (n=138)
SSP (mois)	4,9	1,9
Valeur du p	p <0,001	

Contrairement au temsirolimus, l'association l'everolimus/bévacizumab ou TKI est possible. Une étude de phase II associant everolimus/bévacizumab a été conduite chez 23 patients atteints d'un CRM en première ligne ainsi que chez 18 patients atteints d'un CRM ayant déjà été traités par sunitinib ou sorafénib. Les taux de réponse objective étaient respectivement de 23% et 11% avec une toxicité acceptable (Hainsworth JD, 2010).

A la vue de ces résultats, l'everolimus a été recommandé en deuxième intention après échec d'un TKI du VEGFR (sunitinib ou sorafénib).

2.4.5. Voie de l'EGF et des MAP-kinases

Tout comme la voie PI3K/AKT /mTOR, la voie des MAP-kinases (Mitogen Activated Protein Kinase) se situe en aval des RTK. Cette voie de signalisation, une fois activée par des facteurs de croissance, permet en majorité la prolifération cellulaire. Une des familles de facteurs de croissance la mieux connue est celle de l'EGF (Epidermal Growth Factor). Dans le cancer du rein on retrouve fréquemment une surexpression du récepteur à l'EGF (EGFR). Les voies de transduction du signal contrôlées par l'EGFR sont connues pour leur implication dans la carcinogénèse. En effet elles favorisent la prolifération cellulaire et inhibent l'apoptose. Un des ligands de l'EGFR est le TGF α dont l'expression dépend de la voie VHL/HIF (Edeline J, 2010). La voie des MAP-kinases est constituée de plusieurs protéines kinases (RAS, RAF, MEK, ERK). Ces kinases vont successivement s'activer par une cascade de phosphorylations qui provoque la surexpression de facteurs de transcription appelés MAP (Figure 20).

Ces MAP activent ainsi la prolifération cellulaire. En situation normale ce mécanisme s'autorégule. Les altérations génétiques responsables de l'activation permanente de cette voie sont essentiellement des mutations activatrices des protéines RAS et RAF (Raymond E, 2008).

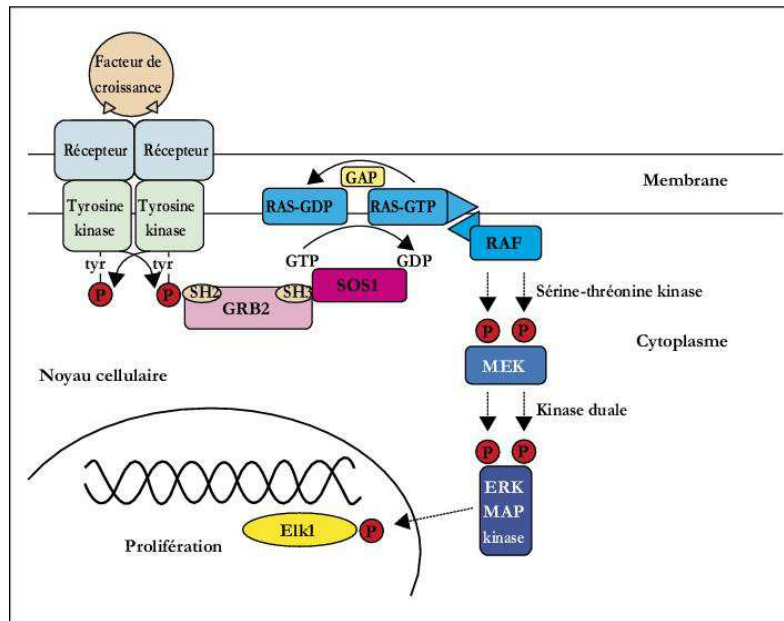


Figure 20 : Schéma de la voie des MAP-Kinases (Robert J, 2007)

Il n'existe pas, à l'heure actuelle, de molécule ciblant un ou plusieurs éléments spécifiques de la voie des MAP kinases. Cependant le sorafénib agit sur cette voie par inhibition des RAF kinases (RCP Nexavar®, [http 23](http://www.nexavar.com)).

2.4.6. Biologie du CCR de type tubulopapillaire

Situé en deuxième position derrière le carcinome à cellules claires, le CCR de type tubulopapillaire représente 15% des tumeurs du rein de l'adulte. Deux sous-types existent, le sous-type 2 étant plus agressif que le sous-type 1. Les voies de signalisation cellulaires impliquées dans le CCR tubulopapillaire de sous-type 1 ont été décrites sur des cas héréditaires. Les altérations génétiques en cause sont des mutations germinales non-sens sur le domaine tyrosine-kinase du proto-oncogène MET. MET est un gène situé sur le chromosome 7 (Edeline J, 2010).

Dans les formes sporadiques de CCR tubulopapillaire de sous-type 1 on retrouve plus souvent des anomalies de nombre au niveau du chromosome 7. Dans les deux cas MET est fréquemment surexprimé. L'activation de MET amène à des signaux de survie et de prolifération cellulaire par l'intermédiaire de la voie PI3K/AKT et de la voie des MAP kinases. L'expression de MET est sous la

dépendance de HIF. Il est intéressant de remarquer l'implication de HIF dans cette autre voie (Boccacio C, 2006).

Les anomalies génétiques associées au sous-type 2 sont des mutations germinales portant sur le gène FH qui code pour une enzyme intervenant dans le cycle de Krebs (Tomlinson IP, 2002). Cette enzyme, la fumarate hydratase, transforme le fumarate en malate dans le cycle de Krebs. La mutation de FH entraîne l'inactivation de l'enzyme, ce qui se traduit par une augmentation de la quantité de fumarate et en amont de la quantité de succinate. La teneur haute en succinate inhiberait une deuxième enzyme appelée EGLN qui stabiliserait HIF. Même si à l'heure actuelle on ne peut l'affirmer avec certitude, c'est probablement par ce mécanisme que FH joue un rôle dans la carcinogenèse du CCR tubulopapillaire.

2.4.7. Biologie du CCR de type chromophile

Le CCR de type chromophile représente 5% des cancers du rein de l'adulte. Il est retrouvé fréquemment dans la maladie de Birt-Hogg-Dubé où une atteinte rénale apparaît dans 15 à 30% des cas. Le gène BHD impliqué dans la maladie est en cours d'étude afin de déterminer son éventuel rôle dans la carcinogenèse. Le rôle de ce gène est, à l'heure actuelle, inconnu (Edeline J, 2010).

Le CRM bénéficie aujourd’hui d’un arsenal riche de plusieurs thérapies ciblées. La meilleure connaissance de la signalisation cellulaire dans cette maladie a permis de développer plusieurs molécules ayant des modes d’action différents. Le bévacizumab agit en se fixant sur le VEGF et l’empêche ainsi de se fixer sur son récepteur. Les ITK (sunitinib, sorafénib et pazopanib) inhibent la fixation du VEGF à son récepteur. Les inhibiteurs de mTOR sont utilisés en deuxième ligne thérapeutique lorsqu’il y a échappement avec l’AcMo ou les ITK ou dans les CCR de mauvais pronostic. Ils inhibent la croissance et la prolifération cellulaire (Figure 22). Le cancer rénal métastatique, maladie au pronostic sombre, dont la médiane de survie avoisinait les 10 mois avant l’ère des thérapies ciblées (Motzer RJ, 1999) devient une maladie au pronostic moins sombre, avec une médiane de survie d’environ 40 mois aujourd’hui (Escudier B, 2009) ; (Figure 21).

Il reste néanmoins toujours incurable. Ainsi de nombreuses voies moléculaires et molécules sont à l’étude afin d’optimiser la prise en charge du CRM. Les modalités d’administration des thérapies ciblées, selon des schémas séquentiels ou combinés sont également très étudiés.

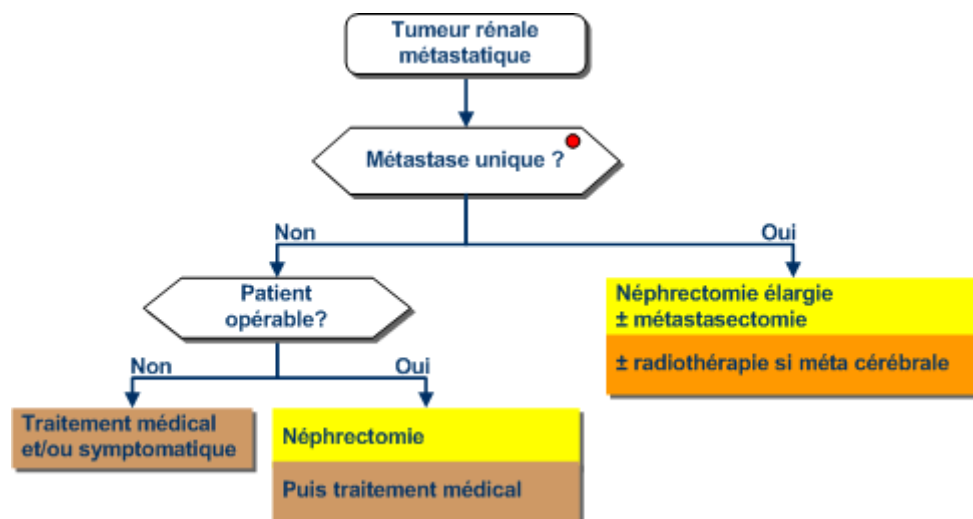


Figure 21 : Schéma récapitulatif de la prise en charge du cancer rénal métastatique (Oncolor, <http> 9).

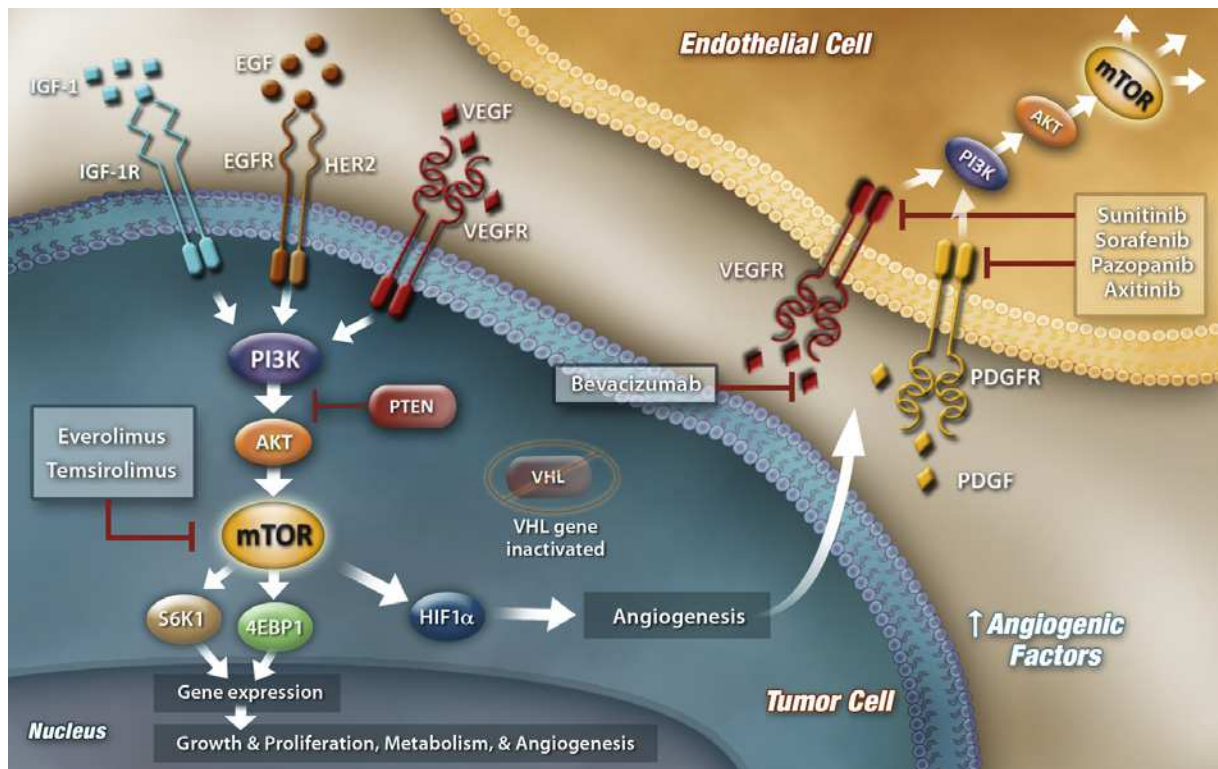


Figure 22 : Schéma récapitulatif du lieu d'action des différentes molécules (Oudard S, 2012).

2.4.8. Schémas thérapeutiques :

L'avènement des thérapies ciblées a profondément modifié la prise en charge du CRM. Ainsi nous disposons aujourd'hui d'une première et d'une deuxième ligne thérapeutique. Pour compléter ces recommandations, les recherches se poursuivent pour optimiser l'usage des thérapies ciblées. Deux sortes de stratégie sont étudiées : l'utilisation séquentielle ou l'utilisation combinée de différentes molécules.

2.4.8.1. Traitements séquentiels

Les traitements séquentiels consistent à administrer différentes thérapies ciblées les unes à la suite des autres en cas d'échappement thérapeutique. Les essais thérapeutiques dans ce domaine ont pour but de préciser l'efficacité de différents schémas et d'apporter un bénéfice en termes de survie globale. Il s'agit également d'évaluer l'existence potentielle de résistances croisées entre les différentes classes d'agents même si, à ce jour, aucune résistance de ce type n'a été démontrée (Gross-Goupil M, 2010). Le but ultime étant de chroniciser la maladie.

Il n'existe pas aujourd'hui de séquences validées (Hudson TE, 2011). Seule l'administration du sorafénib en deuxième intention après progression sous cytokines est recommandée (Escudier B, 2007). La décision de changer de traitement après échappement reste donc à évaluer au cas par cas. La deuxième ligne thérapeutique correspond à ce que nous avons développé précédemment. A savoir le sorafénib ou le pazopanib pour les patients préalablement traités par cytokines et l'everolimus pour les patients préalablement traités par le bévacizumab ou un TKI.

Deux grands axes sont actuellement à l'étude. Le switch TKI vers mTOR développé plus haut mais aussi le switch ITK vers un autre ITK. De nombreuses études ont évalué les séquences sunitinib/sorafénib (su/so) et sorafénib/sunitinib (so/su). Il apparaît (Sablin MP, 2009) que la séquence sorafénib/sunitinib donne de meilleurs résultats en termes de survie sans progression (Tableau XIX).

Tableau XIX : Récapitulatif des différentes études évaluant les séquences so/su et su/so (Oudard S, 2012).

Efficacy and safety of second-line VEGFr-TKI therapy in patients refractory to first-line VEGFr-TKI treatment, as reported in retrospective studies of sequencing with sunitinib and sorafenib.

Sequence	n	Median PFS with second VEGFr-TKI, months	DCR with second VEGFr-TKI, % ^a	Median OS, of overall sequence, months	Most common grade 3/4 AEs with second VEGFr-TKI, %	Reference
SO → SU	22	4.9	73	Not reached	NR	Zimmermann et al. ²⁶
SO → SU	30	10.3	50	NR	NR	Eichelberg et al. ²⁷
SU → SO	23	NR	70 ^b	8.5 ^c	Asthenia, 17% Mucositis, 9% Hypertension, 9% Hand-foot syndrome, 4%	Sepulveda et al. ²⁸
SU → SO	99	4.2	NR	NR	NR	Porta et al. ²⁹
Or SO → SU	90	7.9				
SO → SU	31	5.8	NR	23.3	NR	Choueiri et al. ³⁰
Or SU → SO	7	2.6		10.3		
SO → SU	29	17.9 ^d	59	23.4	NR	Dudek et al. ³¹
Or SU → SO	20	8.5 ^d	35	10.3		
SO → SU	68	6.4	66	NR	Patients with grade 3/4 toxicities:	Sablin et al. ³²
Or SU → SO	22	3.9	66		38% (SU); 27% (SO)	
SO → SU	96	8	NR	NR	Patients with grade 3/4 toxicities:	Procopio et al. ³³
SU → SO	13	4	NR	NR	19% (SU); 17% (SO)	

AE, adverse event; CR, complete response; DCR, disease control rate; NR, not reported; ORR, overall response rate; OS, overall survival; PFS, progression-free survival; PR, partial response; SD, stable disease; SO, sorafenib; SU, sunitinib; VEGFr-TKI, vascular endothelial growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor.

^a For the purposes of this review, DCR was calculated as follows: DCR = %CR + %PR + %SD.

^b DCR in patients evaluable for efficacy (n = 20).

^c From start of sorafenib treatment.

^d TTP (time to progression) instead of PFS.

Une récente étude de phase III a comparé l'efficacité de l'axitinib, TKI de deuxième génération, avec celle du sorafénib en deuxième ligne chez des patients ayant progressé sous sunitinib, bévaccizumab + IFN α ou temsirolimus (Rini BI, 2011).

L'axitinib s'est révélé être plus efficace que le sorafénib chez ces patients en situation d'échappement. La SSP était de 6,7 mois dans le groupe axitinib contre 4,7 mois dans le groupe sorafénib (Cf 2.4.9 : Nouvelles molécules, axitinib).

Ces données doivent cependant être considérées avec précautions et doivent faire l'objet d'études complémentaires avant de pouvoir conclure à un ordre établi d'administration des différents traitements.

2.4.8.2. Traitements combinés

Malgré les récents progrès réalisés dans la prise en charge du CRM, la plupart des patients présenteront une progression de leur maladie dans les 12 mois suivant la mise en route d'un traitement (Gross-Goupil M, 2010). La combinaison de plusieurs antiangiogéniques agissant à des niveaux différents semble logiquement être une voie de recherche intéressante. Cela aboutirait à une inhibition plus complète de l'angiogenèse permettant un meilleur contrôle de la maladie. La seule réserve à cette hypothèse est la toxicité engendrée par la combinaison des molécules entre elles (Tableau XX).

**Tableau XX : Grades utilisés pour définir l'intensité des effets indésirables lors des essais cliniques.
(Common Toxicity Criteria for Adverse Events [CTCAE])**

0	Aucune	3	Sévère
1	Faible	4	Mettant en jeu le pronostic vital
2	Modérée	5	Entrainant le décès

La seule combinaison validée à ce jour est l'association IFN α /bévacicumab (Roféron®/Avastin®). L'efficacité et la tolérance de cette association ont conduit à l'AMM du bévacizumab en première ligne métastatique chez les patients de bon pronostic (Escudier B, 2007). L'association a permis d'obtenir un gain significatif en terme de SSP comparé au traitement par IFN α seul (12,9 mois vs 7,6 mois, HR=0,60, p <0,0001). L'efficacité de cette combinaison a été confirmée par une étude américaine semblable (Rini BI, 2008). Au niveau de la toxicité 60% des patients recevant la combinaison ont présenté une toxicité de grade 3 ou 4 contre 45% des patients en monothérapie.

L'association du bévacizumab et du sunitinib a été étudiée dans une étude de phase I (Feldman DR, 2009). La toxicité engendrée par cette association s'est révélée trop importante, ne justifiant pas la poursuite des essais cliniques. De la même manière, l'association du bévacizumab et du sorafénib a été évaluée par Azad NS et al. dans une étude portant sur 16 patients.

La toxicité était moindre que pour l'association bévacizumab/sunitinib (Azad et al, 2008). Cela justifie la poursuite des essais cliniques, notamment pour définir la dose maximale tolérée. La combinaison bévacizumab/évérolimus a également été testée. Des toxicités de grades 3 et 4 ont été rapportées (Hainsworth JD, 2010). D'autres études sont nécessaires afin de déterminer si les bénéfices de l'association sont supérieurs aux bénéfices du traitement séquentiel.

Le facteur limitant des schémas combinés est le plus souvent la toxicité cumulée des diverses molécules. Trois essais cliniques majeurs devraient permettre d'apporter des nouvelles données :

- L'essai BEST, essai de phase II randomisant les patients en trois bras distincts (bévacizumab/temsirolimus vs bévacizumab/sorafénib vs sorafénib/temsirolimus) (Clinical Trials, [http 24](#)),
- L'essai TORAVA, essai de phase II évaluant l'association temsirolimus+bévacizumab avec les deux traitements standards de première ligne (sunitinib et IFN+bévacizumab) (Clinical Trials, [http 25](#)),
- L'essai Wyeth 3311, essai de phase III comparant deux associations (bévacizumab+IFN vs bévacizumab/temsirolimus) (Clinical Trials, [http 26](#)).

2.4.9. Molécules en développement

Bien que les thérapies ciblées constituent aujourd'hui la base du traitement du cancer rénal métastatique, elles n'en sont pas moins dépourvues d'effets secondaires importants nécessitant parfois des diminutions de doses voire un arrêt de traitement. Cela nuit à l'efficacité globale de la prise en charge. Les effets indésirables rencontrés lors d'un traitement par TKI sont souvent induits par le manque de spécificité des TKI au niveau des kinases de l'organisme. Les TKI disponibles aujourd'hui sont tous des inhibiteurs multikinase. Ils interviennent donc sur plusieurs voies de signalisation de l'organisme. Certaines de ces voies ne sont pas directement liées à la carcinogenèse. De plus, un large panel d'autres éléments biologiques sont ciblés par ces molécules : le PDGFR, la protéine RAF ou encore c-KIT (Bhargava P, 2011).

Ce manque de spécificité des TKI favorise la survenue d'effets indésirables non liés au blocage des VEGFRs comme par exemple le syndrome main-pied, les stomatites ou encore une fatigue extrême. Le détail de ces effets indésirables sera abordé dans la troisième partie.

Cette toxicité non désirée est également un frein à la combinaison des molécules entre elles comme nous l'avons vu précédemment. Ces limitations ont conduit au développement de nouveaux TKI plus spécifiques des VEGFRs avec pour but l'augmentation de l'activité antitumorale et la diminution des effets indésirables dus au manque de spécificité. Ce sont les TKI de deuxième génération.

- Axitinib

L'axitinib (INLYTA® Laboratoires PFIZER) est un TKI agissant sur les VEGFR-1, 2, et 3 qui possède une affinité moindre pour le PDGFR et c-KIT comparativement aux TKI de première génération (Rugo HS, 2005). Il devrait obtenir son AMM dans le CRM courant 2012 aux Etats-Unis (dailymed.nlm.nih.gov, http 27), (Figure 23).

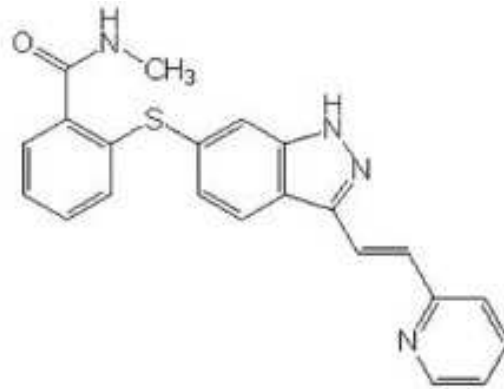


Figure 23 : Formule moléculaire de l'axitinib (dailymed.nlm.nih.gov, http 27)

L'axitinib est recommandé en deuxième intention chez les patients atteints de CCR après échec d'une première ligne thérapeutique (IFN/bévacizumab ou sunitinib ou temsirolimus ou IL-2). La dose usuelle recommandée est de 5mg deux fois par jour. En fonction de la tolérance du patient, cette dose pourra être augmentée à 7mg deux fois par jour au bout de deux semaines de traitement et en l'absence de toxicité de grade 3 et 4. La dose maximale s'élève à 10mg deux fois par jour. Il est disponible sous forme de comprimés dosés à 1mg et 5mg.

Etudes cliniques :

Une étude de phase III randomisée incluant 723 patients a comparé l'efficacité de l'axitinib à celle du sorafénib (Rini BI, 2011). Un premier groupe de 361 patients a reçu 5mg d'axitinib deux fois par jour et un deuxième groupe de 362 patients a reçu 400mg de sorafénib deux fois par jour. Les doses d'axitinib pouvaient être augmentées suivant le schéma précédemment cité. Le critère principal de cette étude était la SSP. Les résultats de cette étude ont montré une SSP moyenne de 6,7 mois pour le bras axitinib contre 4,7 mois pour le bras sorafénib (HR = 0,665 ; IC = 0,544-0,812 ; p < 0,0001) (Tableau XXI). La SG n'a pas été augmentée significativement dans le bras axitinib.

Tableau XXI : Résultats de l'étude de phase III conduite par Rini BI et al.

	Axitinib (n=361)	Sorafénib (n=362)
SSP (mois)	6,7	4,7
Hazard Ratio	0,665	
Valeur du p	p<0,0001	
SG (mois)	20,1	19,2
Hazard Ratio	0,97	
Valeur du p	Non significative	

En raison des effets indésirables, le traitement a dû être arrêté chez 4% des patients traités par l'axitinib et chez 8% des patients traités par le sorafénib. Ainsi, l'axitinib devrait être recommandé courant 2012 en deuxième ligne thérapeutique au même titre que le sorafénib.

Deux autres études de phase III sont actuellement conduites afin de confirmer les résultats ci-dessus et de prouver la supériorité de l'axitinib par rapport au sorafénib (NCT00678392 et NCT00920816).

- Tivozanib

Le tivozanib (AV-951, Aveo Pharmaceuticals) est un TKI de deuxième génération inhibant sélectivement les VEGFR-1, 2 et 3. Tout comme l'axitinib, il possède une affinité très diminuée pour le PDGFR et c-KIT. Il est actuellement à l'étude dans le cancer du rein ainsi que dans d'autres tumeurs comme les cancers du sein métastatique et les tumeurs gastro-intestinales (Bhargava P, 2011), (Figure 24).

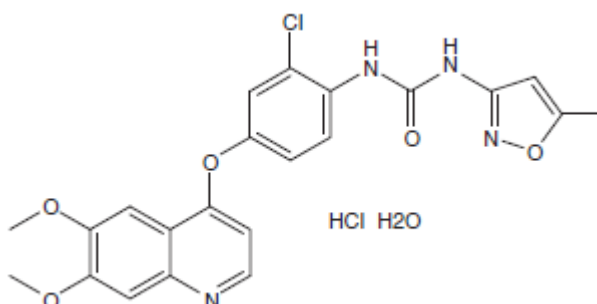


Figure 24 : Formule moléculaire du tivozanib (Gupta S, 2011).

Etudes cliniques :

Une étude de phase II, randomisée a évalué l'efficacité du tivozanib chez 272 patients atteints de CRM (Tableau XXII). Parmi ces patients, 176 avaient bénéficié d'une néphrectomie antérieure et 226 étaient atteints de la forme la plus courante : le CRM à cellules claires. Les patients ont été randomisés en deux groupes pour recevoir du tivozanib (n=219) ou un placebo (n=53). Pour le bras traité, la dose administrée était de 1,5 mg par jour pendant trois semaines d'affilée suivie d'une semaine d'arrêt. Le critère principal de cette étude était la SSP. Les résultats de cet essai ont montré une SSP globale de 11,8 mois et un taux de réponse de 27%. Ces valeurs s'élevaient à 14,8 mois et 32% chez les patients atteints de CRM à cellules claires et ayant bénéficié d'une néphrectomie auparavant. La SSP s'élevait à 6,3 mois dans le groupe placebo.

Tableau XXII : Résultats de l'étude conduite par Nosov et al ([http 28](#)).

	Tivozanib (n=272)	Tivozanib (N+CC, n=219)	Placebo (n=53)
SSP (mois)	11,8	14,8	6,3
TR(%)	27	32	NC

Au cours de cette étude, l'hypertension artérielle et des dysphonies ont été les deux effets indésirables les plus fréquents. Concernant les effets indésirables habituellement rencontrés au cours d'un traitement par TKI (diarrhées, syndrome main-pied et fatigue) leur incidence était moindre qu'avec les molécules de première génération (Nosov et al, 2011).

Une première étude phase III conduite par Robert J. et comparant le tivozanib au sorafénib est actuellement en cours (NCT01030783). Par ailleurs, le tivozanib, de par sa grande spécificité pour les VEGFR-1, 2 et 3 et sa toxicité moindre semble pouvoir être associé au temsirolimus avec un bénéfice clinique intéressant, cela sans nécessiter de diminution de doses (Fishman MN, 2009). Si ces résultats se confirmaient, le tivozanib pourrait devenir le premier ITK à pouvoir être combiné avec un inhibiteur de mTOR avec une toxicité acceptable.

Une autre molécule se distinguant par son mode d'action différent de celui des TKI est actuellement à l'étude. Il s'agit de l'aflibercept (Zaltrap®, Laboratoire Sanofi) également appelé VEGF-trap. L'aflibercept est une protéine humaine recombinante composée des domaines extracellulaires des VEGFR-1 et 2 et de la partie constante de l'immunoglobuline G1 (Wang T, 2012). Il agit comme un récepteur soluble au VEGF, ayant une forte affinité pour celui-ci, inhibant ainsi sa liaison avec les véritables récepteurs et bloquant de ce fait l'angiogenèse (Wang T, 2012).

Enfin, l'absence de rejet d'une tumeur peut être liée à de multiples facteurs comme par exemple une tolérance immunologique accrue. Le récepteur CTLA4 est un récepteur exprimé à la surface des lymphocytes T. Son activation conduit à l'inhibition de la multiplication et de la fonction de ces lymphocytes. L'ipilimumab, anticorps monoclonal humanisé possède la capacité de se lier et de bloquer les récepteurs CTLA4. Cet anticorps a été testé en phase II dans le CRM (Yang JC, 2007) et a montré des résultats prometteurs.

2.4.10. Cibles en développement

Les progrès réalisés ces dernières années dans la prise en charge du CRM ont abouti à une modification profonde des recommandations thérapeutiques. Malgré un bénéfice certain, ces nouvelles thérapeutiques ont leurs limites. En effet même si les taux de réponse et la survie sans progression apparaissent élevés, l'augmentation de la survie globale reste toujours plus modeste. Il est donc nécessaire de poursuivre l'exploration de nouvelles voies de signalisation et d'identifier de nouveaux facteurs pronostiques.

2.4.10.1. Neuropilines

Les neuropilines sont des corécepteurs du VEGFR-2 capables de fixer un isoforme du VEGF : le VEGF 165. Ces récepteurs membranaires sont essentiels dans la formation de nouveaux vaisseaux tumoraux (Cao Y, 2008). Ceux-ci sont particulièrement exprimés dans les cancers rénaux agressifs (Cao Y, 2008). Il a été prouvé que l'inhibition de la neuropiline-1 (NRP1) entraînerait une inhibition de la croissance tumorale (Pan Q, 2007). C'est ainsi une cible potentiellement intéressante à explorer en vue d'une association à d'autres antiangiogéniques ou en monothérapie. Un anticorps monoclonal dirigé contre la NRP1 est actuellement en cour d'évaluation en phase I (NCT00747734).

2.4.10.2. Signalisation Angiopoïétine/Récepteur Tie

Comme nous l'avons vu précédemment la signalisation Angiopoïétine/récepteur Tie joue un rôle très important dans l'angiogenèse. La fixation de l'angiopoïétine 1 sur le récepteur Tie 2 participe au maintien de l'état de quiescence des cellules endothéliales. Lors de l'activation des cellules endothéliales, l'angiopoïétine 2 déloge l'angiopoïétine 1 ce qui entraîne création, maturation et stabilisation de nouveaux vaisseaux.

Ainsi, des anticorps dirigés contre l'angiopoïétine 2 pourraient bloquer efficacement l'angiogenèse et par extension, la croissance tumorale. Il est cependant difficile de limiter l'action d'un anticorps sur l'angiopoïétine 2 sans action sur l'angiopoïétine 1 de par la similitude des deux facteurs. L'AMG-386, un inhibiteur des angiopoïétine-1 et -2 est actuellement à l'étude en phase II (NCT00853372).

2.4.10.3. Signalisation PI3K/AKT

Comme nous l'avons vu précédemment la voie PI3K/AKT est une voie particulièrement importante dans le cancer du rein. Sa dérégulation entraîne prolifération et survie cellulaire. Elle peut être à l'origine d'un développement tumoral précoce mais aussi être activée plus tard et ainsi être à l'origine de résistance aux ITK. Un haut niveau d'expression d'AKT est généralement associé à un grade tumoral élevé et à un mauvais pronostic. Jusqu'à présent, les molécules ont fait preuve de leur efficacité dans la modulation en amont (ITK) ou en aval (Inhibiteur de mTOR) de PI3K/AKT. Des inhibiteurs spécifiques d'AKT sont actuellement à l'étude en phase I (Park J, 2007).

La prise en charge du cancer du rein métastatique a été fortement améliorée grâce au développement des thérapies ciblées. Cette classe médicamenteuse a permis une augmentation de la survie avec une amélioration de la qualité de vie en fragilisant la tumeur. Les pistes de recherche évoquées dans ce travail sont loin d'être exhaustives et les voies et molécules actuellement étudiées sont multiples.

Il apparaît également indispensable de se pencher sur la toxicité des thérapies ciblées. Les effets indésirables de ces molécules sont nombreux et entraînent parfois des diminutions de doses, minimisant ainsi l'efficacité du traitement. Même si la plupart des effets secondaires bénéficient d'une prise en charge adéquate, il serait intéressant à l'avenir, de poursuivre les recherches dans le but de les diminuer au maximum. Certaines molécules sont aujourd'hui disponibles en officines de ville, elles n'en sont pas moins dépourvues d'effets secondaires importants.

PARTIE 3 : DELIVRANCE DES THERAPIES CIBLEES A L'OFFICINE

Certaines thérapies ciblées sont aujourd’hui sorties de la réserve hospitalière et sont maintenant disponibles en officines de ville. Ce sont notamment les formes orales solides, parfaitement adaptées aux traitements ambulatoires, ne nécessitant pas de personnel soignant lors de l’administration contrairement aux formes injectables. Alors que les chimiothérapies classiques s’attaquaient sans distinction à toutes les cellules en division de l’organisme, les thérapies ciblées agissent sélectivement sur certaines voies et par extension, cellules, au cœur même du processus tumoral. Cela se traduit par des effets indésirables différents des chimiothérapies traditionnelles. Ces effets indésirables sont néanmoins bien présents et peuvent parfois conduire à une mauvaise observance, une diminution des posologies, voire à un arrêt temporaire ou définitif du traitement. Nous nous intéresserons dans cette dernière partie uniquement à la gestion des effets indésirables des molécules disponibles à l’officine.

Il est important pour le pharmacien d’officine délivrant ces médicaments de connaître les effets secondaires les plus fréquents afin de dispenser un conseil adapté ainsi que les signes qui doivent amener le patient à consulter son médecin.

3.1. Sutent[®] - Sunitinib (Laboratoire Pfizer)

3.1.1. Présentation :

SUTENT[®] 12,5 mg, gélule en gélatine orange

SUTENT[®] 25 mg, gélule en gélatine bicolore orange et caramel

SUTENT[®] 50 mg, gélule en gélatine caramel

Les granules contenus dans les gélules sont de couleur jaune orangé. (RCP Sutent[®])



3.1.2. Indications :

Sutent® est indiqué dans le traitement des cancers suivants :

- Tumeurs stromales gastro-intestinales malignes (GIST) non résécables et/ou métastatique chez l'adulte
- Cancer du rein métastatique chez l'adulte
- Tumeurs neuroendocrines du pancréas chez l'adulte (RCP Sutent®)

3.1.3. Posologie et mode d'administration :

La posologie recommandée est de 50 mg par jour en une seule fois pendant quatre semaines suivie d'une fenêtre thérapeutique de deux semaines. Un cycle de traitement dure donc six semaines (RCP Sutent®).

L'administration peut se faire pendant ou en dehors des repas. Les gélules ne doivent pas être sucées, mâchées, croquées ni ouvertes.

Un ajustement de dose par paliers de 12,5 mg peut être réalisé en fonction de la tolérance du patient. Cependant la dose journalière doit rester comprise entre 25 et 75 mg (RCP Sutent®).

3.1.4. Effets indésirables :

Nous nous limiterons volontairement aux effets indésirables très fréquents de tous grades liés à l'utilisation de Sutent® (>1/10). Les données sont issues des essais cliniques et du RCP de Sutent®.

Affections hématologiques : Une neutropénie (16%), une thrombocytopénie (15%) ou encore une anémie (13%) peuvent survenir .

Affections endocriniennes : L'hypothyroïdie survient très fréquemment. Il faut systématiquement la rechercher.

Affections gastro-intestinales : Les stomatites et dyspepsie sont fréquents lors du traitement. Les nausées et vomissements sont plus rares. Cela est souvent accompagné de douleurs abdominales, diarrhées (+++) ou constipation suivant les patients. Une anorexie est très souvent associée à ces troubles du système digestif.

Affections de la peau : La peau et le tissu sous-cutané sont très souvent altérés lors d'un traitement par Sutent®. Les affections sont nombreuses : décoloration de la peau ou des cheveux, coloration jaune de certaines zones, troubles de la pigmentation, sécheresse cutanée, rash et enfin syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire. Egalement appelé syndrome « mains-pieds » ce dernier se traduit par des lésions hyperkératosiques localisées essentiellement sur les zones de frottements et de pressions (Fléchon A, 2010). Elles sont parfois œdémateuses et peuvent avoir une composante inflammatoire. Ces lésions sont source de douleurs. Le syndrome main-pied apparaît précocement et l'intensité maximale se situe entre le 10^{ème} et le 15^{ème} jour de traitement. Son intensité diminue au cours du temps.



Figure 26 : Illustration du syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire ou syndrome « mains-pieds »

Affections du système nerveux : Des troubles du goût (36%) et des céphalées (14%) sont retrouvés.

Affections vasculaires : L'hypertension artérielle est la plus fréquente des affections vasculaires. Elle est presque systématiquement retrouvée.

Autres affections très fréquentes : On peut noter la survenue d'épistaxis, de douleurs des extrémités, d'une forte fatigue voire d'asthénie et d'inflammation des muqueuses.

3.1.5. Interactions médicamenteuses :

Médicaments pouvant augmenter la concentration plasmatique de sunitinib :

Il s'agit d'inhibiteurs du CYP3A4 : Ritonavir, itraconazole, macrolides et jus de pamplemousse. Si un traitement par ces molécules ne peut être évité, il conviendra de diminuer la dose de sunitinib à 37,5 mg par jour, en surveillant attentivement la tolérance (RCP Sutent®).

Médicaments pouvant diminuer la concentration plasmatique de sunitinib :

Il s'agit d'inducteurs du CYP3A4 : Dexaméthasone, phénytoïne, carbamazépine, rifampicine, phénobarbital ou encore le millepertuis (*Hypericum perforatum*) que l'on trouve en phytothérapie pour traiter les états dépressifs légers. Si un traitement par ces molécules ne peut être évité, la dose de sunitinib pourra être augmentée par paliers de 12,5 mg jusqu'à la dose maximale de 87,5 mg en fonction de la tolérance du patient (RCP Sutent®).

Médicaments pouvant perturber l'absorption de sunitinib :

Il s'agit des pansements intestinaux (type Smecta®) ou des médicaments anti-reflux / anti-acide (type Gaviscon®). Il est nécessaire d'espacer la prise de ces médicaments d'au moins deux heures avec la prise de sunitinib (RCP Sutent®).

3.1.6. Conditions de prescription et de délivrance :

Sur liste I, Sutent® est un médicament soumis à prescription hospitalière. Sa prescription est réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie ou aux médecins compétents en cancérologie.

Sutent® nécessite une surveillance particulière pendant le traitement (cf. paragraphe 'surveillance pendant le traitement').

Sutent® est agréé aux collectivités et remboursé à 100% par la Sécurité Sociale.

3.1.7. Conseils associés à la délivrance de Sutent® :

➤ Gestion du syndrome « mains-pieds » :

Le syndrome « mains-pieds » est un syndrome douloureux. Il est indispensable d'adopter quelques règles pour prévenir son apparition :

- Il est conseillé de porter des vêtements et des chaussures larges, qui n'exercent pas de contraintes et de cisaillements.
- Le patient doit éviter de se maquiller, de porter du parfum contenant de l'alcool et doit utiliser un savon à pH neutre pour la toilette.
- Le patient ne doit pas s'exposer au soleil et doit par ailleurs éviter toute source de chaleur afin de prévenir la vasodilatation.
- Il est nécessaire de bien hydrater l'ensemble du corps avec un lait émoullissant.

Si malgré ces précautions il y a survenue du syndrome, il faut continuer à appliquer les conseils précédents et ajouter :

- Il est possible, sur avis de l'oncologue, d'adapter la posologie voire éventuellement d'interrompre le traitement.
- Le port de gants réfrigérants soulagera les dysesthésies.
- L'hydratation avec des produits émoullissants doit être poursuivie
- On conseillera des produits contenant de l'urée ou de l'acide salicylique (composés kératolytiques) sur les zones hyperkératosiques. Exemple : Xérial® 10% ou 50% d'urée des Laboratoires SVR.
- Si les produits dermo-cosmétiques s'avèrent insuffisants on pourra appliquer de la vaseline salicylée à 30% pour bien ramollir la corne.
- Lors de la phase inflammatoire, un dermocorticoïde pourra être prescrit.
Exemple : Diprosone® sous forme pommade.
- Concernant le traitement antalgique, un anti-inflammatoire sélectif comme le célécoxib pourra être prescrit (Celebrex®) à la dose de 200mg/j en association avec du paracétamol à la dose de 4g/j.

- En cas de prurit, un antihistaminique H1 comme la lévocétirizine (Xyzall®) pourra être prescrit en première intention. Si cela s'avère insuffisant un corticoïde par voie orale pourra être prescrit (prednisone à la dose de 20mg/j pendant 7 à 14 jours).

➤ Prise en charge de l'hypertension artérielle :

La prise en charge de l'HTA est indispensable car elle favorise la survenue d'accidents cardiovasculaires. Cependant toutes les classes d'antihypertenseurs ne peuvent pas être utilisées. Le diltiazem (Mono-Tildiem®) et le vérapamil (Isoptine®) sont contre-indiqués car ils inhibent le CYP3A4, voie métabolique majeure des antiangiogéniques (A.Fléchon, 2010).

On préférera les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) comme par exemple le ramipril (Triatec®) ou les antagonistes des récepteurs AT1 de l'angiotensine II (ARA II) comme par exemple le valsartan (Tareg®).

➤ Prise en charge des troubles digestifs :

La diarrhée est le plus fréquent des troubles digestifs. Les selles sont nombreuses et imprévisibles, perturbant ainsi la vie quotidienne du patient. Il est important de rappeler quelques règles hygiéno-diététiques :

- Privilégier les féculents bien cuits (pâtes, riz)
- Eviter les fibres
- Eviter de manger des fruits et légumes crus
- Boire suffisamment

On conseillera également des ralentisseurs de transit intestinal comme le lopéramide (Imodium®) ainsi que des pansements intestinaux comme la diosmectite (Smecta®).

NB : Toujours bien décaler la prise de Smecta® d'au moins deux heures avec la prise de sunitinib.

- Prise en charge de l'hypothyroïdie :

On parle d'hypothyroïdie lorsque la TSH est au-dessus de la limite normale supérieure et lorsque la T4 est en dessous de la limite normale inférieure. C'est un effet indésirable fréquent lors de l'utilisation de sunitinib. En cas d'hypothyroïdie avérée, un traitement substitutif par la L-thyroxine (Levothyrox®) sera instauré.

3.1.8. Surveillance durant le traitement :

Du fait de la survenue fréquente d'effets indésirables, une surveillance de plusieurs paramètres biologiques est nécessaire pendant le traitement.

- Numération de la formule sanguine : afin de dépister une éventuelle anémie,
- Evaluation de la fonction rénale : Débit de Filtration Glomérulaire (DFG), créatinurie, protéinurie, hématurie. Afin de dépister une éventuelle atteinte rénale,
- Surveillance de la fonction cardiaque : Electrocardiogramme (ECG), recherche d'un allongement du QT, suivi de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEGV) par échocardiographie
- Dosage des hormones thyroïdiennes (TSH et T4)
- Mesure de la pression artérielle

3.1.9. Signes cliniques nécessitant une consultation médicale :

Certains signes cliniques évoqués par le patient au comptoir doivent amener le pharmacien à orienter son patient vers un médecin :

- Une constipation associée à une prise de poids et une fatigue doivent faire penser à une hypothyroïdie
- Une douleur dans un des membres inférieurs avec chaleur et rougeur et œdème doivent faire penser à une thrombose veineuse profonde (TVP). C'est une urgence, d'autant plus si le patient se plaint également d'une douleur thoracique
- Un essoufflement et/ou une fatigue inhabituelle doivent faire penser à une insuffisance cardiaque

3.2. Nexavar® - Sorafénib (Laboratoire Bayer)

Tout comme le sunitinib, le sorafénib est un ITK. Il possède donc une toxicité proche de celui-ci, avec une prise en charge des effets indésirables similaire.

3.2.1. Présentation :



NEXAVAR® 200mg, comprimé rond de couleur rouge (RCP Nexavar®)

3.2.2. Indications :

Nexavar® est indiqué dans le traitement des cancers suivants :

- Carcinome hépatocellulaire (CHC)
- Carcinome rénal avancé lorsqu'un traitement anti-cancéreux par interféron-alpha ou interleukine-2 a échoué ou ne peut être utilisé (RCP Nexavar®)

3.2.3. Posologie et mode d'administration :

La posologie recommandée est de 800 mg par jour (4 comprimés) soit deux comprimés le matin et le soir en dehors des repas. Les graisses contenues dans l'alimentation diminuent l'absorption digestive de sorafénib.

Si le patient a prévu d'ingérer un repas riche en graisses alors il doit impérativement prendre Nexavar® 1 heure avant ou 2 heures après ce repas. Les comprimés doivent être avalés avec un verre d'eau, sans mâcher, ni croquer.

Une diminution de posologie peut être nécessaire en cas d'apparition d'effets indésirables. On recommande alors la posologie de 400mg par jour soit deux comprimés en une prise une seule fois par jour (RCP Nexavar®).

3.2.4. Effets indésirables :

Nous nous limiterons volontairement aux effets indésirables très fréquents de tous grades liés à l'utilisation de Nexavar® (> 1/10). Les données sont issues des essais cliniques et du RCP de Nexavar®.

Affections hématologiques : Une lymphopénie est très fréquemment rencontrée.

Affections endocriniennes : Une hypothyroïdie peut survenir. Cependant elle est moins fréquente que lors de l'utilisation du sunitinib (A. Fléchon, 2009)

Affections gastro-intestinales : Les nausées, vomissements et diarrhées sont présents chez 25 à 50 % des patients traités. Ils sont accompagnés de douleurs abdominales.

Affections de la peau : Comme pour le sunitinib, le sorafénib provoque une altération de la peau et des tissus sous cutanés. On retrouve des décolorations de la peau ou des cheveux, une sécheresse cutanée assortie d'un prurit mais aussi le syndrome « mains-pieds » ou érythrodermie palmo-plantaire. On constate également une alopécie.

Affections vasculaires : L'hypertension artérielle est l'affection vasculaire la plus fréquente. Les risque hémorragique est lui aussi important (hémorragies cérébrale, gastro-intestinale et des voies respiratoires).

Autres effets indésirables : Une élévation de l'amylasémie et de la lipasémie est très fréquente au cours du traitement par sorafénib. Par ailleurs, les patients se plaignent couramment d'asthénie et de céphalées.

3.2.5. Interactions médicamenteuses :

Inducteurs enzymatiques :

Les inducteurs du CYP3A4 tels que la rifampicine, la phénytoïne, la carbamazépine, la dexaméthasone ou *Hypericum perforatum* (millepertuis) peuvent augmenter le métabolisme du sorafénib et ainsi diminuer sa concentration donc son efficacité (RCP Nexavar®).

Inhibiteurs enzymatiques :

Les inhibiteurs du CYP3A4 (comme le kétoconazole) ne semblent pas avoir d'effet sur les concentrations plasmatiques du sorafénib (RCP Nexavar®).

Substrats de la P-gp :

Le sorafénib inhibe in vitro la protéine de transport P-glycoprotéine. La digoxine étant un substrat de la P-glycoprotéine, une augmentation de sa concentration plasmatique ne peut donc être exclue (RCP Nexavar®).

Médicaments anti-acides :

La solubilité du sorafénib est diminuée lorsque le pH augmente. C'est pourquoi les anti-H2 et les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) peuvent diminuer les concentrations de sorafénib. Il est donc nécessaire d'éviter un traitement chronique par ces médicaments.

Médicaments pouvant perturber l'absorption de sorafénib :

Il s'agit des pansements intestinaux (type Smecta®) ou des médicaments anti-reflux / anti-acide (type Gaviscon®). Il est nécessaire d'espacer la prise de ces médicaments d'au moins deux heures avec la prise de sorafénib.

3.2.6. Conditions de prescription et de délivrance :

Sur liste I, Nexavar® est un médicament soumis à prescription hospitalière. Sa prescription est réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie ou aux médecins compétents en cancérologie.

Nexavar® nécessite une surveillance particulière pendant le traitement. (cf. paragraphe 'surveillance pendant le traitement').

Nexavar® est agréée aux collectivités et est remboursé à 100% par la Sécurité Sociale.

3.2.7. Conseils associés à la délivrance de Nexavar® :

Les conseils associés à la délivrance de Nexavar® seront les mêmes que ceux accompagnant la délivrance de Sutent®.

➤ Gestion du syndrome « mains-pieds » :

Le syndrome « main-pieds » est un syndrome douloureux. Il est indispensable d'adopter quelques règles pour prévenir son apparition :

- Il est conseillé de porter des vêtements et des chaussures larges, qui n'exercent pas de contraintes et de cisaillements.
- Le patient doit éviter de se maquiller, de porter du parfum contenant de l'alcool et doit utiliser un savon à pH neutre pour la toilette.
- Le patient ne doit pas s'exposer au soleil et doit par ailleurs éviter toute source de chaleur afin de prévenir la vasodilatation.
- Il est nécessaire de bien hydrater l'ensemble du corps avec un lait émoullissant.

Si malgré ces précautions il y a survenue du syndrome, il faut continuer à appliquer les conseils précédents et ajouter :

- Il est possible, sur avis de l'oncologue, d'adapter la posologie voire éventuellement d'interrompre le traitement.
 - Le port de gants réfrigérants soulagera les dysesthésies.
 - L'hydratation avec des produits émollients doit être poursuivie
 - On conseillera des produits contenant de l'urée ou de l'acide salicylique (composés kératolytiques) sur les zones hyperkératosiques. Exemple : Xérial® 10% ou 50% d'urée des Laboratoires SVR.
 - Si les produits dermo-cosmétiques s'avèrent insuffisants on pourra appliquer de la vaseline salicylée à 30% pour bien ramollir la corne.
 - Lors de la phase inflammatoire, un dermocorticoïde pourra être prescrit.
Exemple : Diprosone® sous forme pommade.
 - Concernant le traitement antalgique, un anti-inflammatoire sélectif comme le célécoxib pourra être prescrit (Celebrex®) à la dose de 200mg/j en association avec du paracétamol à la dose de 4g/j.
 - En cas de prurit, un antihistaminique H1 comme la lévocétirizine (Xyzall®) pourra être prescrit en première intention. Si cela s'avère insuffisant un corticoïde par voie orale pourra être prescrit (prednisone à la dose de 20mg/j pendant 7 à 14 jours.
- Prise en charge de l'hypertension artérielle :

La prise en charge de l'HTA est indispensable car elle favorise la survenue d'accidents cardiovasculaires. Cependant toutes les classes d'antihypertenseurs ne peuvent pas être utilisées. Le diltiazem (Mono-Tildiem®) et le vérapamil (Isoptine®) sont contre-indiqués car ils inhibent le CYP3A4, voie métabolique majeure des antiangiogéniques. (A.Fléchon, 2010).

On préférera les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) comme par exemple le ramipril (Triatec®) ou les antagonistes des récepteurs AT1 de l'angiotensine II (ARA II) comme par exemple le valsartan (Tareg®).

➤ Prise en charge des troubles digestifs :

La diarrhée est le plus fréquent des troubles digestifs. Les selles sont nombreuses et imprévisibles, perturbant ainsi la vie quotidienne du patient. Il est important de rappeler quelques règles hygiéno-diététiques :

- Privilégier les féculents bien cuits (pâtes, riz)
- Eviter les fibres
- Eviter de manger des fruits et légumes crus
- Boire suffisamment

On conseillera également des ralentisseurs de transit intestinal comme le loperamide (Imodium®) ainsi que des pansements intestinaux comme la diosmectite (Smecta®).

NB : Toujours bien décaler la prise de Smecta d'au moins deux heures avant la prise de Nexavar®.

3.2.8. Surveillance durant le traitement :

- Avant de débiter le traitement, il faut rechercher la présence de varices œsophagiennes. S'il y en a il est nécessaire de les traiter avant de commencer le traitement par Nexavar® du fait de l'augmentation importante du risque d'hémorragie digestive. Le traitement de référence est la prise d'un bêtabloquant (Avlocardyl®)
- Mesure de la pression artérielle
- Numération de la formule sanguine
- Surveillance de la fonction cardiaque : ECG

3.2.9. Signes cliniques nécessitant une consultation médicale :

- Tout saignement doit faire l'objet d'une consultation médicale en urgence à cause du risque hémorragique
- Essoufflement inhabituel
- Douleur thoracique persistante survenant pendant un exercice physique

3.3. Afinitor® - Evérolimus (Laboratoire Novartis)

3.3.1. Présentation :

AFINITOR® 5mg, comprimé

AFINITOR® 10mg, comprimé



Les comprimés sont de forme ovale à bords biseautés et de couleur blanche à légèrement jaunâtre. Le comprimé dosé à 5mg porte la mention « 5 » sur une face et la mention « NVR » sur l'autre face. Le comprimé dosé à 10mg porte la mention « UHE » sur une face et la mention « NVR » sur l'autre face (RCP Afinitor®).

3.3.2. Indications :

Afinitor® est indiqué dans le traitement des cancers suivants :

- Tumeurs neuroendocrines du pancréas non résécables ou métastatiques avec progression de la maladie chez l'adulte
- Cancer du rein avancé chez les patients ayant progressé sous ou après une thérapie ciblées anti-VEGF (RCP Afinitor®)

3.3.3. Posologie et mode d'administration :

La posologie recommandée est de 10mg d'everolimus une fois par jour. Le traitement doit être poursuivi tant que le patient en tire un bénéfice clinique.

Un ajustement de posologie est possible en cas d'effets indésirables graves et/ou mal tolérés. Dans ce cas une réduction de la dose à 5mg par jour est recommandée. Une interruption temporaire d'une semaine suivie d'une reprise à la dose de 5 mg est également possible. En cas d'insuffisance hépatique, la posologie sera également réduite à 5mg par jour (RCP Afinitor®).

Les comprimés doivent être avalés entiers avec un verre d'eau, chaque jour à la même heure au cours ou en dehors des repas. Ils ne doivent être ni croqués, ni mâchés, ni écrasés (RCP Afinitor®).

3.3.4. Effets indésirables :

Seuls les effets indésirables très fréquents (>1/10) et de tous grades sont détaillés ici. Ce sont ceux que l'on observe en pratique courante à l'officine ou à l'hôpital. Les données sont issues des essais cliniques et du RCP d'Afinitor®.

Infections : Du fait des propriétés immunosuppressives de l'everolimus, le risque de développer des infections bactériennes, fongiques, virales ou parasitaires est augmenté (RCP Afinitor®).

Affections hématologiques : Une anémie (91%) et une thrombopénie (20%) peuvent survenir.

Troubles du métabolisme et de la nutrition : On constate très fréquemment une élévation de la glycémie, une hypercholestérolémie et une hypertriglycéridémie associés à une anorexie.

Affections du système nerveux : Des céphalées et une dysgueusie sont souvent observés.

Affections gastro-intestinales : On observe des troubles gastro-intestinaux similaires aux antiangiogéniques : Diarrhées, nausées et vomissements. Ceux-ci sont cependant moins fréquents. On observe en revanche des stomatites (40%) douloureuses.

Affections de la peau et du tissu sous cutané : Au niveau de la peau on relève souvent un rash de type maculopapuleux (25%) voire de l'acné. On constate aussi une sècheresse cutanée, un prurit et une fragilité des ongles.

Affections respiratoires : La toxicité pulmonaire est un des effets indésirables spécifiques des molécules agissant sur la voie mTOR. Les affections les plus courantes sont : toux, épistaxis, dyspnée et pneumopathie.

3.3.5. Interactions médicamenteuses :

Médicaments pouvant augmenter la concentration plasmatique d'everolimus :

Il s'agit d'inhibiteurs du CYP3A4 : Ritonavir, itraconazole, macrolides et jus de pamplemousse (RCP Afinitor®).

Médicaments pouvant diminuer la concentration plasmatique d'everolimus :

Il s'agit d'inducteurs du CYP3A4 : Dexaméthasone, phénytoïne, carbamazépine, rifampicine, phénobarbital ou encore le millepertuis (*Hypericum perforatum*) que l'on trouve en phytothérapie pour traiter les états dépressifs légers (RCP Afinitor®).

Médicaments pouvant perturber l'absorption d'everolimus :

Il s'agit des pansements intestinaux (type Smecta®) ou des médicaments anti-reflux / anti-acide (type Gaviscon®). Il est nécessaire d'espacer la prise de ces médicaments d'au moins deux heures avec la prise d'everolimus.

3.3.6. Conditions de prescription et de délivrance :

Sur liste I, Afinitor® est un médicament soumis à prescription hospitalière. Sa prescription est réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie ou aux médecins compétents en cancérologie.

Afinitor® nécessite une surveillance particulière pendant le traitement (cf. paragraphe 'surveillance pendant le traitement').

Afinitor® est agréé aux collectivités et remboursé à 100% par la Sécurité Sociale.

3.3.7. Conseils associés à la délivrance d'Afinitor® :

- Infections respiratoires

Il est important d'alerter le patient sur la toxicité pulmonaire et la sensibilité accrue aux infections. En cas de fièvre, il est indispensable d'écartier une infection opportuniste.

- Prise en charge du rash maculopapuleux :

Afin de prévenir l'apparition du rash, il est nécessaire de prendre quelques précautions :

- Utilisation d'un savon à pH neutre
- Application d'une crème hydratante deux fois par jour
- Ne pas utiliser de maquillage durant le traitement
- Utilisation d'un shampoing antipelliculaire
- Eviter le port de vêtements trop serrés
- Eviter toute exposition au soleil et utiliser un indice de protection 30 pour les journées ensoleillées
- Eviter le contact avec les détergents, savons antibactériens et les parfums contenant de l'alcool.

En cas d'apparition d'un rash, un dermocorticoïde pourra être prescrit (Diprosone® - Bétaméthasone) et l'ajout d'un antihistaminique H1 par voie orale pourra être envisagé (Xyzall® - Lévocétirizine). En cas de symptômes plus sévères, une corticothérapie orale sera mise en place (Cortancyl® - Prednisone).

- Prise en charge des mucites :

Les mucites sont des affections fréquentes lors d'un traitement par anti-mTOR. Ce sont des ulcérations douloureuses. Avant la mise en route du traitement, il est conseillé de réaliser un bilan bucco-dentaire. Pendant le traitement, il faut faire des bains de bouche à base de bicarbonate de sodium. Si des lésions apparaissent, un traitement antalgique sera prescrit en tenant compte de l'intensité douloureuse. La morphine peut être utilisée si besoin (A.Fléchon, 2009).

➤ Troubles métaboliques :

Les anti-mTOR peuvent entraîner des dyslipidémies. En cas d'apparition d'une hypercholestérolémie un traitement par statines pourra être prescrit, assorti à des règles hygiéno-diététiques.

3.3.8. Surveillance durant le traitement :

- Fonction rénale : Urémie, créatininémie
- Fonction hépatique : ALAT, ASAT
- Glycémie à jeun
- Bilan lipidique : dosage du cholestérol total et des triglycérides
- Surveillance hématologique : NFS

3.3.9. Signes cliniques nécessitant une consultation médicale :

- Devant toute fièvre ou demande spontanée d'antipyrétique, il faut impérativement écarter tout risque d'infection. Il convient d'inciter le patient à consulter au plus vite
- Si le patient se plaint de soif excessive et/ou d'augmentation de la fréquence ou du volume des urines, il s'agit peut-être d'un diabète
- Aggravation d'une toux ou essoufflement
- Œdème de la face ou de la gorge, il s'agit d'une réaction allergique, une consultation est nécessaire

CONCLUSION

Les progrès de la biologie moléculaire ont permis de mieux appréhender la biologie des cancers ainsi que de préciser les voies moléculaires impliquées dans la carcinogenèse. Ces connaissances ont permis le développement d'une nouvelle catégorie d'anticancéreux : les thérapies ciblées. La prise en charge des patients atteints de cancer du rein métastatique a été profondément modifiée par l'utilisation de ces nouvelles thérapies. Avec l'avènement des thérapies ciblées, la prise en charge globale du cancer rénal métastatique a énormément évolué. Avant celles-ci, les chimiothérapies cytotoxiques classiques ne montraient pas ou très peu de bénéfices. L'immunothérapie, restreinte à un faible nombre de patients réceptifs et de bon pronostic, ne permettait pas un traitement du CRM au sens large même si son efficacité demeure incontestable.

Les thérapies ciblées utilisées dans le cancer du rein métastatique appartiennent à la classe des antiangiogéniques. Ces molécules ont pour but d'inhiber le processus de vascularisation indispensable à la croissance et à la progression tumorale. Plusieurs molécules sont utilisées notamment des inhibiteurs de kinase ou des anticorps monoclonaux et augmentent ainsi la survie de manière intéressante. Grâce à ces thérapies ciblées nous disposons aujourd'hui de plusieurs lignes thérapeutiques ayant fait leurs preuves. Le bévacizumab et le sunitinib sont indiqués en première ligne de traitement. Pour un CRM de mauvais pronostic c'est le temsirolimus qui est utilisé. En deuxième ligne thérapeutique, notamment après échappement, ce sont le sorafénib et l'everolimus qui interviennent.

Nous disposons aujourd'hui de plusieurs années de recul pour évaluer l'impact de ces traitements sur la maladie. Le CRM a longtemps été un cancer au pronostic très sombre avec une survie globale estimée à 10 mois. Il est aujourd'hui un cancer au pronostic moins sombre avec une survie globale avoisinant les 40 mois. La qualité de vie a elle aussi été améliorée même si les effets secondaires restent nombreux. Certaines de ces molécules existent sous forme orale et sont disponibles à l'officine. Il est alors important pour le pharmacien d'officine délivrant ces médicaments d'en connaître les effets indésirables les plus fréquents afin de dispenser un conseil adapté et d'assumer ainsi pleinement son rôle dans le relai hôpital-ville, indispensable à la qualité de prise en charge des patients.

Il est également envisagé, dans le cadre d'essais cliniques encadrés, de tester de nouvelles molécules ou d'invertir l'ordre conventionnel d'administration des molécules précédemment citées. Les traitements séquentiels et combinés sont également très étudiés afin d'optimiser l'utilisation des thérapies ciblées.

Malgré ces innovations, le CRM reste actuellement une maladie incurable et il reste encore beaucoup de travail à accomplir. Grâce à une meilleure connaissance et une meilleure maîtrise de l'oncogénèse rénale, peut-être sera-t-il possible de faire évoluer le CRM vers une certaine chronicité. Les futures investigations devront répondre à plusieurs questions telles que la place de la chirurgie ou l'efficacité des molécules dans les types histologiques les plus rares.

BIBLIOGRAPHIE

Abrams TJ, Lee LB, Murray LJ, Pryer NK, Cherrington JM. SU11248 inhibits KIT and platelet-derived growth factor receptor beta in preclinical models of human small cell lung cancer. *Mol. Cancer Ther.* 2003 mai;2(5):471–8.

Albiges L, Oudard S, Negrier S, Caty A, Gravis G, Joly F, et al. Complete remission with tyrosine kinase inhibitors in renal cell carcinoma. *J. Clin. Oncol.* 2012 févr 10;30(5):482–7.

Albouy B, Gross Goupil M, Escudier B, Massard C. [Renal cell carcinoma management and therapies in 2010]. *Bull Cancer.* 2010;97:17–28.

Assouad J, Petkova B, Berna P, Dujon A, Foucault C, Riquet M. Renal cell carcinoma lung metastases surgery: pathologic findings and prognostic factors. *Ann. Thorac. Surg.* 2007 oct;84(4):1114–20.

Auguste P, Lemiere S, Larrieu-Lahargue F, Bikfalvi A. Molecular mechanisms of tumor vascularization. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2005 avr;54(1):53–61.

Azad NS, Posadas EM, Kwitkowski VE, Steinberg SM, Jain L, Annunziata CM, et al. Combination targeted therapy with sorafenib and bevacizumab results in enhanced toxicity and antitumor activity. *J. Clin. Oncol.* 2008 août 1;26(22):3709–14.

Barrascout E, Medioni J, Scotte F, Ayllon J, Mejean A, Cuenod CA, et al. [Angiogenesis inhibition: review of the activity of sorafenib, sunitinib and bevacizumab]. *Bull Cancer.* 2010;97:29–43.

Bennasroune A, Gardin A, Aunis D, Crémel G, Hubert P. Tyrosine kinase receptors as attractive targets of cancer therapy. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2004 avr;50(1):23–38.

Bhargava P, Robinson MO. Development of second-generation VEGFR tyrosine kinase inhibitors: current status. *Curr Oncol Rep.* 2011 avr;13(2):103–11.

Boccaccio C, Comoglio PM. Invasive growth: a MET-driven genetic programme for cancer and stem cells. *Nat. Rev. Cancer.* 2006 août;6(8):637–45.

Calle EE, Kaaks R. Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms. *Nat. Rev. Cancer.* 2004 août;4(8):579–91.

Cao Y, Wang L, Nandy D, Zhang Y, Basu A, Radisky D, et al. Neuropilin-1 upholds dedifferentiation and propagation phenotypes of renal cell carcinoma cells by activating Akt and sonic hedgehog axes. *Cancer Res.* 2008 nov 1;68(21):8667–72.

Casanovas O, Hicklin DJ, Bergers G, Hanahan D. Drug resistance by evasion of antiangiogenic targeting of VEGF signaling in late-stage pancreatic islet tumors. *Cancer Cell.* 2005 oct;8(4):299–309.

Cella D, Li JZ, Cappelleri JC, Bushmakin A, Charbonneau C, Kim ST, et al. Quality of life in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib or interferon alfa: results from a phase III randomized trial. *J. Clin. Oncol.* 2008 août 1;26(22):3763–9.

Chase A, Grand FH, Cross NCP. Activity of TKI258 against primary cells and cell lines with FGFR1 fusion genes associated with the 8p11 myeloproliferative syndrome. *Blood.* 2007 nov 15;110(10):3729–34.

Chester K, Pedley B, Tolner B, Violet J, Mayer A, Sharma S, et al. Engineering antibodies for clinical applications in cancer. *Tumour Biol.* 2004 avr;25(1-2):91–8.

Cho E, Curhan G, Hankinson SE, Kantoff P, Atkins MB, Stampfer M, et al. Prospective evaluation of analgesic use and risk of renal cell cancer. *Arch. Intern. Med.* 2011 sept 12;171(16):1487–93.

Chow WH, Gridley G, Fraumeni JF Jr, Järholm B. Obesity, hypertension, and the risk of kidney cancer in men. *N. Engl. J. Med.* 2000 nov 2;343(18):1305–11.

Corti B, Zucchini N, Fabbriozio B, Martorana G, Schiavina R, Grigioni AD, et al. Pathology and Molecular Pathogenesis of Renal Cell Carcinoma. *European Urology Supplements.* 2006 juin;5(8):573–9.

de Reijke TM, Bellmunt J, van Poppel H, Marreaud S, Aapro M. EORTC-GU group expert opinion on metastatic renal cell cancer. *Eur. J. Cancer.* 2009 mars;45(5):765–73.

Delahunt B, Eble JN, McCredie MR, Bethwaite PB, Stewart JH, Bilous AM. Morphologic typing of papillary renal cell carcinoma: comparison of growth kinetics and patient survival in 66 cases. *Hum. Pathol.* 2001 juin;32(6):590–5.

Dreyer C, Sablin M-P, Faivre S, Raymond E. [Topics in mTOR pathway and its inhibitors]. *Bull Cancer.* 2009 janv;96(1):87–94.

Edeline J, Vigneau C, Patard J-J, Rioux-Leclercq N. [Signalling pathways in renal-cell carcinoma: from the molecular biology to the future therapy]. *Bull Cancer.* 2010;97:5–15.

Eklund L, Olsen BR. Tie receptors and their angiopoietin ligands are context-dependent regulators of vascular remodeling. *Exp. Cell Res.* 2006 mars 10;312(5):630–41.

Emoto N, Isozaki O, Ohmura E, Ito F, Tsushima T, Shizume K, et al. Basic fibroblast growth factor (FGF-2) in renal cell carcinoma, which is indistinguishable from that in normal kidney, is involved in renal cell carcinoma growth. *J. Urol.* 1994 nov;152(5 Pt 1):1626–31.

Escudier B, Kataja V. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2010 mai;21 Suppl 5:v137–139.

Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylik C, Oudard S, Siebels M, et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 2007 janv 11;356(2):125–34.

Escudier B, Goupil MG, Massard C, Fizazi K. Sequential therapy in renal cell carcinoma. *Cancer*. 2009 mai 15;115(10 Suppl):2321–6.

Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P, Ravaud A, Bracarda S, Szczylik C, et al. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. *Lancet*. 2007 déc 22;370(9605):2103–11.

Escudier B, Szczylik C, Hutson TE, Demkow T, Staehler M, Rolland F, et al. Randomized phase II trial of first-line treatment with sorafenib versus interferon Alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J. Clin. Oncol*. 2009 mars 10;27(8):1280–9.

Feldman DR, Baum MS, Ginsberg MS, Hassoun H, Flombaum CD, Velasco S, et al. Phase I trial of bevacizumab plus escalated doses of sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J. Clin. Oncol*. 2009 mars 20;27(9):1432–9.

Ferrara N, Gerber H-P, LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors. *Nat. Med*. 2003 juin;9(6):669–76.

Figlin RA, de Souza P, McDermott D, Dutcher JP, Berkenblit A, Thiele A, et al. Analysis of PTEN and HIF-1alpha and correlation with efficacy in patients with advanced renal cell carcinoma treated with temsirolimus versus interferon-alpha. *Cancer*. 2009 août 15;115(16):3651–60.

Fléchon A, Boyle H, Négrier S. [Management of side effects associated with antiangiogenic treatment in renal cell carcinoma]. *Bull Cancer*. 2010;97:73–82.

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 déc;3(12):2169–73.

Gross-Goupil M, Escudier B. [Targeted therapies: sequential and combined treatments]. *Bull Cancer*. 2010;97:65–71.

Gupta S, Fishman M. Progress and contrasts of the development of tivozanib for therapy of kidney cancer. *Expert Opin Pharmacother*. 2011 déc;12(18):2915–22.

Hainsworth JD, Spigel DR, Burris HA 3rd, Waterhouse D, Clark BL, Whorf R. Phase II trial of bevacizumab and everolimus in patients with advanced renal cell carcinoma. *J. Clin. Oncol*. 2010 mai 1;28(13):2131–6.

Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 2011 mars 4;144(5):646–74.

Hudes G, Carducci M, Tomczak P, Dutcher J, Figlin R, Kapoor A, et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N. Engl. J. Med*. 2007 mai 31;356(22):2271–81.

Hughson MD, Schmidt L, Zbar B, Daugherty S, Meloni AM, Silva FG, et al. Renal cell carcinoma of end-stage renal disease: a histopathologic and molecular genetic study. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1996 nov;7(11):2461–8.

Hunt JD, van der Hel OL, McMillan GP, Boffetta P, Brennan P. Renal cell carcinoma in relation to cigarette smoking: meta-analysis of 24 studies. *Int. J. Cancer.* 2005 mars 10;114(1):101–8.

Hutson TE, Bukowski RM, Cowey CL, Figlin R, Escudier B, Sternberg CN. Sequential use of targeted agents in the treatment of renal cell carcinoma. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2011 janv;77(1):48–62.

Kased N, Huang K, Nakamura JL, Sahgal A, Larson DA, McDermott MW, et al. Gamma knife radiosurgery for brainstem metastases: the UCSF experience. *J. Neurooncol.* 2008 janv;86(2):195–205.

Khoo SK, Bradley M, Wong FK, Hedblad MA, Nordenskjöld M, Teh BT. Birt-Hogg-Dubé syndrome: mapping of a novel hereditary neoplasia gene to chromosome 17p12-q11.2. *Oncogene.* 2001 août 23;20(37):5239–42.

Levi F, Lucchini F, Negri E, La Vecchia C. Declining mortality from kidney cancer in Europe. *Ann. Oncol.* 2004 juill;15(7):1130–5.

Lévy A, Sauvin LA, Massard C, Soria J-C. [Everolimus (RAD001) and solid tumours: a 2008 summary]. *Bull Cancer.* 2008 déc;95(12):1205–11.

Loges S, Mazzone M, Hohensinner P, Carmeliet P. Silencing or fueling metastasis with VEGF inhibitors: antiangiogenesis revisited. *Cancer Cell.* 2009 mars 3;15(3):167–70.

Lopez-Beltran A, Scarpelli M, Montironi R, Kirkali Z. 2004 WHO classification of the renal tumors of the adults. *Eur. Urol.* 2006 mai;49(5):798–805.

Marcus SG, Choyke PL, Reiter R, Jaffe GS, Alexander RB, Linehan WM, et al. Regression of metastatic renal cell carcinoma after cytoreductive nephrectomy. *J. Urol.* 1993 août;150(2 Pt 1):463–6.

McDermott DF, Regan MM, Clark JI, Flaherty LE, Weiss GR, Logan TF, et al. Randomized phase III trial of high-dose interleukin-2 versus subcutaneous interleukin-2 and interferon in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J. Clin. Oncol.* 2005 janv 1;23(1):133–41.

Méjean A, André M, Doublet JD, Fendler J-P, de Fromont M, Hélénon O, et al. [Kidney tumors]. *Prog. Urol.* 2004 nov;14(4 Suppl 1):997, 999–1035.

Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J, Berg W, Amsterdam A, Ferrara J. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. *J. Clin. Oncol.* 1999 août;17(8):2530–40.

Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, Hutson TE, Porta C, Bracarda S, et al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet*. 2008 août 9;372(9637):449–56.

Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Rixe O, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 2007 janv 11;356(2):115–24.

Motzer RJ, Michaelson MD, Redman BG, Hudes GR, Wilding G, Figlin RA, et al. Activity of SU11248, a multitargeted inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor and platelet-derived growth factor receptor, in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J. Clin. Oncol.* 2006 janv 1;24(1):16–24.

Negrier S, Escudier B, Lasset C, Douillard JY, Savary J, Chevreau C, et al. Recombinant human interleukin-2, recombinant human interferon alfa-2a, or both in metastatic renal-cell carcinoma. Groupe Français d'Immunothérapie. *N. Engl. J. Med.* 1998 avr 30;338(18):1272–8.

Négrier S, Gravis G, Pérol D, Chevreau C, Delva R, Bay J-O, et al. Temsirolimus and bevacizumab, or sunitinib, or interferon alfa and bevacizumab for patients with advanced renal cell carcinoma (TORAVA): a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2011 juill;12(7):673–80.

Oudard S, Elaidi R-T. Sequential therapy with targeted agents in patients with advanced renal cell carcinoma: Optimizing patient benefit. *Cancer Treatment Reviews* [Internet]. 2012 janv 28 [cité 2012 févr 17]; Available de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22289686>

Oudard S, Thiounn N, Copel B, Chauvenet L, Pujade Lauraine E, Bernadou A. Résistance à la chimiothérapie dans les cancers du rein et perspectives thérapeutiques. *Journal d'urologie.* 101(3):122–4.

Pan Q, Chanthery Y, Liang W-C, Stawicki S, Mak J, Rathore N, et al. Blocking neuropilin-1 function has an additive effect with anti-VEGF to inhibit tumor growth. *Cancer Cell.* 2007 janv;11(1):53–67.

Park J-Y, Lin P, Weiss RH. Targeting the PI3K-Akt pathway in kidney cancer. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2007 juin;7(6):863–70.

Patard J-J, Baumert H, Corréas J-M, Escudier B, Lang H, Long J-A, et al. [Recommendations Onco-Urology 2010: Kidney cancer]. *Prog. Urol.* 2010 nov;20 Suppl 4:S319–339.

Patel P, Senico P, Curiel R, Motzer R. Phase I Study Combining Treatment with Temsirolimus and Sunitinib Malate in Patients with Advanced Renal Cell Carcinoma. *Clinical Genitourinary Cancer.* 2009 janv 1;7(1):24–7.

Pouessel D, Culine S, Verhoest G, Patard J-J. [Renal cell carcinoma and antiangiogenic therapies]. *Presse Med.* 2008 avr;37(4 Pt 2):628–33.

Richard S. von Hippel-Lindau disease: recent advances and therapeutic perspectives. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2003 avr;3(2):215–33.

Richard S, Ladroue C, Gad S, Giraud S, Gardie B. [Genetics and angiogenesis: the example of von Hippel-Lindau disease]. *Bull Cancer.* 2007 juill;94 Spec No:S170–179.

Rini BI, Escudier B, Tomczak P, Kaprin A, Szczylik C, Hutson TE, et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. *Lancet.* 2011 déc 3;378(9807):1931–9.

Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE, Stadler WM, Vaena DA, Ou S-S, et al. Bevacizumab plus interferon alfa compared with interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: CALGB 90206. *J. Clin. Oncol.* 2008 nov 20;26(33):5422–8.

Rixe O, Bukowski RM, Michaelson MD, Wilding G, Hudes GR, Bolte O, et al. Axitinib treatment in patients with cytokine-refractory metastatic renal-cell cancer: a phase II study. *Lancet Oncol.* 2007 nov;8(11):975–84.

Robert J.[What is a targeted therapy? The view of the biologist]. *Bull Cancer.* 2007;94(7 Suppl):F101–110.

Robson CJ, Churchill BM, Anderson W. The results of radical nephrectomy for renal cell carcinoma. *J. Urol.* 1969 mars;101(3):297–301.

Rosenberg SA. Progress in human tumour immunology and immunotherapy. *Nature.* 2001 mai 17;411(6835):380–4.

Rugo HS, Herbst RS, Liu G, Park JW, Kies MS, Steinfeldt HM, et al. Phase I trial of the oral antiangiogenesis agent AG-013736 in patients with advanced solid tumors: pharmacokinetic and clinical results. *J. Clin. Oncol.* 2005 août 20;23(24):5474–83.

Sablin MP, Negrier S, Ravaud A, Oudard S, Balleyguier C, Gautier J, et al. Sequential sorafenib and sunitinib for renal cell carcinoma. *J. Urol.* 2009 juill;182(1):29–34; discussion 34.

Hudes G, Carducci M, Tomczak P, Dutcher J, Figlin R, Kapoor A et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma Global ACCR Trial. *N Engl J Med* 2007;356:2271–81. *Eur. Urol.* 2009 janv;55(1):250–2.

Shuch B, La Rochelle JC, Klatte T, Riggs SB, Liu W, Kabbinavar FF, et al. Brain metastasis from renal cell carcinoma: presentation, recurrence, and survival. *Cancer.* 2008 oct 1;113(7):1641–8.

Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, Szczylik C, Lee E, Wagstaff J, et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J. Clin. Oncol.* 2010 févr 20;28(6):1061–8.

Strumberg D, Seeber S. Raf kinase inhibitors in oncology. *Onkologie*. 2005 févr;28(2):101–7.

Tomlinson IPM, Alam NA, Rowan AJ, Barclay E, Jaeger EEM, Kellsell D, et al. Germline mutations in FH predispose to dominantly inherited uterine fibroids, skin leiomyomata and papillary renal cell cancer. *Nat. Genet*. 2002 avr;30(4):406–10.

Waldmann TA, Dubois S, Tagaya Y. Contrasting roles of IL-2 and IL-15 in the life and death of lymphocytes: implications for immunotherapy. *Immunity*. 2001 févr;14(2):105–10.

Wang T-F, Lockhart AC. Aflibercept in the Treatment of Metastatic Colorectal Cancer. *Clin Med Insights Oncol*. 2012 janv 4;6:19–30.

Yang JC, Childs R. Immunotherapy for renal cell cancer. *J. Clin. Oncol*. 2006 déc 10;24(35):5576–83.

Yang JC, Haworth L, Sherry RM, Hwu P, Schwartzentruber DJ, Topalian SL, et al. A randomized trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer. *N. Engl. J. Med*. 2003 juill 31;349(5):427–34.

Zhu Y, Horikawa Y, Yang H, Wood CG, Habuchi T, Wu X. BPDE induced lymphocytic chromosome 3p deletions may predict renal cell carcinoma risk. *J. Urol*. 2008 juin;179(6):2416–21.

SITES INTERNET

http 1 : Consulté courant septembre 2011
www.embryology.ch

http 2 : Consulté courant septembre 2011
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-09/ald_30_gm_cancer_rein_web.pdf

http 3 : Consulté courant septembre 2011
http://www.invs.sante.fr/applications/cancers/projections2009/rapport_projections_nationales_cancer_2009.pdf

http 4 : Consulté courant octobre 2011
<http://www.invs.sante.fr>

http 5 : Consulté courant octobre 2011
www.urofrance.org

http 6 : Consulté courant décembre 2011
<http://monographs.iarc.fr/FR/Classification/index.php>

http 7 : Consulté courant novembre 2011
http://www.info-radiologie.ch/reins_ureteres.php

http 8 : Consulté courant novembre 2011
<http://www.info-radiologie.ch/cancer-rein-scanner.php>

http 9 : Consulté courant décembre 2011
http://www.oncolor.org/referentiels/urinaire/rein_arbres.htm#Titre

http 10 : Consulté courant décembre 2011
<http://afssaps-prd.afssaps.fr/php/ecodex/frames.php?specid=68745374&typedoc=R&ref=R0096560.htm>

http 11 : Consulté courant janvier 2012
<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/ucm111340.pdf>

http 12 : Consulté courant janvier 2012
http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000582/WC500029271.pdf

http 13 : Consulté courant janvier 2012
http://www.avastin.net/content/dam/avastin/en/vegf-biology-and-avastin-moa/moa_avastin.jpg

http 14 : Consulté courant janvier 2012
http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2006/2006071911567/anx_11567_fr.pdf

http 15 : Consulté courant janvier 2012
http://www.oncoprof.net/Generale2000/g11_AutresTraitements/Images/sunitinib.gif

http 16 : Consulté courant janvier 2012
http://www.oncoprof.net/Generale2000/g11_AutresTraitements/g11_at10b.php

http 17 : Consulté courant Janvier 2012
http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001141/WC500094272.pdf

http 18 : Consulté courant janvier 2012
http://www.oncoprof.net/Generale2000/g11_AutresTraitements/g11_at10e.php

http 19 : Consulté courant janvier 2012
http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000799/WC500039912.pdf

http 20 : Consulté courant janvier 2012
<http://www.kidneycancerinstitute.com/images/Temsirolimus-Molecular-Diagram.jpg>

http 21 : Consulté courant janvier 2012
http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001038/WC500022814.pdf

http 22 : Consulté courant janvier 2012
http://www.oncoprof.net/Generale2000/g11_AutresTraitements/Images/everolimus.gif

http 23 : Consulté courant janvier 2012
http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001038/WC500022814.pdf

http 24 : Consulté courant février 2012
<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00378703>

http 25 : Consulté courant février 2012
<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00619268>

http 26 : Consulté courant février 2012
<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00631371>

http 27 : Consulté courant février 2012
<http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/lookup.cfm?setid=84137882-e000-47da-bd5b-fa76ab3c76f9>

http 28 : Consulté courant février 2012

http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=102&abstractID=83390

http 29 : Consulté courant mars 2012





http://www.reagentsdirect.com/media/catalog/product/cache/1/image/9df78eab33525d08d6e5fb8d27136e95/d/o/dovitinib_image.jpg

OUVRAGES

Raymond E. Le concept de cible en cancérologie. John Libbey Eurotext et AMGEN, 2008.

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 25 MAI 2012

<p style="text-align: center;">DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE</p> <p>présenté par Annabelle VALLONE</p> <p><u>Sujet</u> : Les thérapies ciblées dans la prise en charge du cancer rénal métastatique.</p> <p><u>Jury</u> : Président : M. Jean-Louis MERLIN Professeur, Docteur en Pharmacie. Directeur : M. Jean-Louis MERLIN Professeur, Docteur en Pharmacie</p> <p><u>Juges</u> : M. Alexandre HARLE Assistant Hospitalier, Docteur en Pharmacie M. Lionel GEOFFROIS Médecin Oncologue, Docteur en Médecine Mme Françoise WASELS Pharmacien d'officine, Docteur en Pharmacie</p>	<p style="text-align: center;">Vu, Nancy, le 18 avril 2012</p> <p style="text-align: center;">Le Président du Jury Le Directeur de Thèse</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="text-align: center;">  M. </div> <div style="text-align: center;">  M. </div> </div> <p style="text-align: center;">Pr Jean-Louis MERLIN <i>Biologie cellulaire oncologique</i> Faculté de Pharmacie 5 rue Albert Lebrun 54001 NANCY CEDEX FRANCE</p>
<p style="text-align: center;">Vu et approuvé, Nancy, le 2 mai 2012</p> <p style="text-align: center;">Doyen de la Faculté de Pharmacie de l'Université Henri Poincaré - Nancy 1,</p> <div style="text-align: center;">  Francine PAULUS </div>	<p style="text-align: center;">Vu, Nancy, le 11.05.2012</p> <p style="text-align: center;">L'Administrateur Provisoire de l'UDL,</p> <div style="text-align: center;">  Jean-Pierre FINANCE </div> <p>N° d'enregistrement : 3969</p>

N° d'identification :

TITRE

Les thérapies ciblées dans la prise en charge du cancer rénal métastatique.

Thèse soutenue le 25 Mai 2012

Par Annabelle VALLONE

RESUME :

Le cancer du rein métastatique a longtemps été un cancer au pronostic sombre de par sa résistance aux chimiothérapies classiques. Pendant plusieurs années le seul traitement disponible a été l'immunothérapie, traitement caractérisé par une forte toxicité et un bénéfice restreint à un petit nombre de patients de bon pronostic. L'espérance de vie était alors inférieure à un an.

Les progrès de la biologie moléculaire ont permis de mieux appréhender la biologie des cancers et ainsi de mieux préciser les voies moléculaires impliquées dans la carcinogénèse. Ces connaissances ont permis le développement d'une nouvelle catégorie d'anticancéreux : les thérapies ciblées. La prise en charge des patients atteints de cancer du rein métastatique a été profondément modifiée par l'utilisation de ces nouvelles thérapies. L'espérance de vie atteint maintenant plusieurs années.

Ce travail a pour objectif de montrer l'apport des thérapies ciblées dans prise en charge du cancer du rein métastatique, notamment en termes de survie sans progression, survie globale et qualité de vie.

L'essentiel des thérapies ciblées utilisées dans le cancer du rein métastatique appartiennent à la classe des antiangiogéniques. Ces molécules inhibent le processus de vascularisation indispensable à la croissance tumorale. Plusieurs types de molécules sont utilisés : inhibiteurs de kinase ou anticorps monoclonaux. Certaines de ces molécules sont administrées par voie orale et disponibles à l'officine.

Ces nouvelles classes médicamenteuses ne sont pas exemptes de toxicité et la maîtrise des effets indésirables conditionne fortement une bonne observance thérapeutique. Il est donc important pour le pharmacien d'officine délivrant ces médicaments d'en connaître les effets indésirables les plus fréquents afin de dispenser un conseil adapté, assumant ainsi pleinement son rôle dans le relai hôpital-ville.

MOTS CLES : Cancer, rein, thérapies ciblées

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
<u>Pr Jean-Louis MERLIN</u>	<u>Unité de biologie des tumeurs</u>	Expérimentale <input type="checkbox"/> Bibliographique <input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> Thèmes 3 et 5

Thèmes

1 – Sciences fondamentales
3 – Médicament
5 - Biologie

2 – Hygiène/Environnement
4 – Alimentation – Nutrition
6 – Pratique professionnelle