



HAL
open science

Effets indésirables des thérapies ciblées dans le cancer du rein

Anne-Sophie Muiron

► **To cite this version:**

Anne-Sophie Muiron. Effets indésirables des thérapies ciblées dans le cancer du rein. Sciences du Vivant [q-bio]. 2016. dumas-01757009

HAL Id: dumas-01757009

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01757009>

Submitted on 5 Jun 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.

THESE D'EXERCICE / UNIVERSITE DE RENNES 1

sous le sceau de l'Université Bretagne Loire

Thèse en vue du

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée par

Anne-Sophie MUIRON

**Effets indésirables des
thérapies ciblées dans le
cancer du rein.**

Thèse soutenue à Rennes le 17 Juin 2016

devant le jury composé de :

Mme Michèle DAVID

Maître de conférence, Faculté de Pharmacie de Rennes /
Président de thèse

Mme Lydie SPARFEL-BERLIVET

Professeur, Faculté de Pharmacie de Rennes /
Directeur de thèse

Mme Anne BROUARD

Docteur en Pharmacie, Pharmacien au CHBS de Lorient

M. Pierre ARNAUD

Docteur en Pharmacie, Pharmacien d'officine

Liste des enseignants-chercheurs de l'année 2015-2016

PROFESSEURS

BOUSTIE Joël

BURGOT Gwenola

DONNIO Pierre-Yves

FAILI Ahmad

FARDEL Olivier

FELDEN Brice

GAMBAROTA Giulio

GOUGEON Anne

LAGENTE Vincent

LE CORRE Pascal

LORANT (BOICHOT) Elisabeth

MOREL Isabelle

SERGENT Odile

SPARFEL-BERLIVET Lydie

TOMASI Sophie

URIAC Philippe

VAN DE WEGHE Pierre

VERNHET Laurent

PROFESSEURS ASSOCIES

BUREAU Loïc

DAVOUST Noëlle

PROFESSEURS EMERITES

CILLARD Josiane

GUILLOUZO André

MAITRES DE CONFERENCES

ABASQ-PAOFI Marie-Laurence

ANINAT Caroline

AUGAGNEUR Yoann

BEGRICHE Karima

BOUSARGHIN Latifa

BRANDHONNEUR Nolwenn

BRUYERE Arnaud

BUNETEL Laurence

CHOLLET-KRUGLER Marylène

COLLIN Xavier

CORBEL Jean-Charles

DAVID Michèle

DELALANDE Olivier

DELMAIL David

DION Sarah

DOLLO Gilles

GILOT David

GOUAULT Nicolas

HITTI Eric

JEAN Mickaël

LECUREUR Valérie

LE FERREC Eric

LE PABIC Hélène

LEGOUIN-GARGADENNEC Béatrice

LOHEZIC-LE DEVEHAT Françoise

MARTIN-CHOULY Corinne

MINET Jacques

MOURET-PLEIBER Liza

NOURY Fanny

PINEL-MARIE Marie-Laure

PODECHARD Normand

POTIN Sophie

RENAULT Jacques

ROUILLON Astrid

***ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE
(AHU)***

GICQUEL Thomas

ATER

SMIDA Imen

PASCREAU Gaëtan

SAVARY Camille

ALHARETH Khairallah

Serment de Galien

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.

De 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.

A mes parents, A mon mari,

Remerciements

A ma présidente de thèse, Madame Michèle DAVID,

Pour l'honneur que vous me faites de présider cette thèse, veuillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance.

A ma directrice de thèse, Madame Lydie SPARFEL-BERLIVET,

Pour avoir accepté de diriger ce travail, pour le temps que vous m'avez accordé et pour tous vos bons conseils, veuillez trouver ici mes sincères remerciements.

Aux membres du jury :

Madame Anne BROUARD,

Pour l'honneur que vous me faites de siéger parmi les membres du jury, veuillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance. Merci également de m'avoir si bien accueillie lors de mes passages à la pharmacie de l'hôpital de Lorient.

Monsieur Pierre ARNAUD,

Pour l'honneur que vous me faites de siéger parmi les membres du jury, veuillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance. Un grand merci pour tout ce que vous m'avez apporté avec Mme Arnaud durant mon stage de fin d'études et pour votre extrême gentillesse.

Au Docteur Cumin,

Pour m'avoir accueillie en consultation avec vos patients,

Pour votre gentillesse et votre disponibilité,

Pour cette matinée très enrichissante.

A mes parents,

Pour votre soutien constant et votre présence durant toutes ces années,
Pour votre patience pendant mes révisions et mes périodes d'examens,
Pour tout ce que vous avez fait pour moi,
Pour tout ce que vous m'avez appris,
Parce que vous êtes des parents formidables,
Merci d'avoir toujours cru en moi et de m'avoir toujours encouragée à donner le meilleur de moi,
C'est grâce à vous si je suis épanouie dans ma vie privée et professionnelle,
Un immense merci à vous deux. Je vous aime.

A Guillaume,

Pour ton soutien et ton amour, malgré la distance qui nous a longtemps séparé,
Pour m'avoir toujours rassurée en période de stress et de doutes,
Pour le bonheur que tu m'apportes au quotidien.

A mes grands-parents Michèle, Blandine et Daniel,

Pour avoir suivi avec intérêt toutes mes années d'études,
Pour votre soutien et votre amour.

A mon grand-père Raymond,

Tu es parti trop tôt, mais je sais que tu serais fière de moi,
Tu me manques.

A toute ma famille,

Pour votre gentillesse et vos encouragements.

A ma belle-famille,

Pour m'avoir si bien accueillie et acceptée dans votre famille.

A mes amis de la fac,

Lise, rencontrée en première année à Reims, une belle amitié s'est créée.

Jeanne, Manon et Mélo rencontrées en deuxième année à Rennes avec ensuite Caro et Violaine pour former les « Very Important Pharmacienne », merci pour tous les fous rires, les soirées, les goûters et les WE entre copines. La suite reste à inscrire...

Cécile, pour ta gentillesse et tous les bons moments passés avec toi.

Charlène, ma copine de bague, pour tous ces moments à se raconter nos vies et nos dîners potins !!

Océane, Quentin, Thomas, Guillaume et Benji que j'ai appris à connaître lors de mon année à la Corpo, merci pour votre bonne humeur, tous les délires et les soirées Kiss Cool.

Nora, ma binôme de choc !!

Tous ceux de ma promo, pour ces cinq années passées à vos côtés, que ce soit en amphi, à la BU ou en soirées.

A Marie,

Pour toutes ces années d'amitié depuis le collège,

On ne se voit pas très souvent mais quel plaisir à chaque fois que l'on se voit de se remémorer le bon vieux temps et de faire un bilan sur nos vies.

A Barbara,

Pour être toujours là pour moi, dans les bons comme les mauvais moments,

Pour tout ce qu'on a traversé ensemble,

Pour nos longues discussions sur skype ou autour d'un bon goûter,

Pour tous nos fous rires.

A Charlotte,

Pour m'avoir appris plein de choses à la pharmacie,

Pour m'avoir rassurée avant mes exams de P6,

Pour nos sorties à Lorient,

Je suis très contente de t'avoir eu comme collègue et de t'avoir maintenant comme amie.

A toute l'équipe de la Pharmacie du Géant,

Pour votre accueil chaleureux,

Pour votre gentillesse et votre patience,

Pour votre bonne humeur,

Merci pour tout ce que vous m'avez appris et pour tous les bons moments passés à vos côtés.

A tous de m'apporter chacun à votre manière quelque chose dans ma vie.

Sommaire

Liste des annexes	18
Liste des figures	19
Liste des tableaux	21
Liste des abréviations	22
Introduction	23
Partie 1 : Le cancer du rein	24
1 Anatomie et physiologie rénales	24
1.1 Anatomie rénale	24
1.1.1 Morphologie	24
1.1.2 Unité fonctionnelle	25
1.1.2.1 Corpuscule rénal	25
1.1.2.2 Appareil juxta-glomérulaire	27
1.1.2.3 Tubule rénal	27
1.1.2.4 Vascularisation du néphron	28
1.1.3 Débit sanguin rénal (DSR)	29
1.2 Physiologie rénale	30
1.2.1 Fonctions exocrines principales	30
1.2.1.1 Filtration glomérulaire	30
1.2.1.2 Réabsorption et sécrétion tubulaires	31
Le tube contourné proximal	31
L'anse de Henlé	32
Le tube contourné distal	33
Le tube collecteur	34
1.2.2 Autres fonctions exocrines	35
1.2.2.1 Régulation des équilibres électrolytiques	35
1.2.2.2 Régulation hydro-osmotique	35
1.2.2.3 Régulation acido-basique	35
1.2.3 Fonctions endocrines	36
1.2.3.1 L'érythropoïétine (EPO)	36
1.2.3.2 La transformation de la vitamine D	36
1.2.3.3 La rénine et le Système Rénine Angiotensine	36
1.2.3.4 Le système des prostaglandines	37

1.2.3.5 Le Système kinine-kallicréine	37
1.2.4 Mécanismes de régulation du débit sanguin rénal et de la filtration glomérulaire	37
1.2.4.1 Régulation intrinsèque	37
Autorégulation	37
Mécanisme myogénique	37
Rétrocontrôle négatif tubulo-glomérulaire	38
Système hormonaux	38
Système rénine angiotensine intra-rénal	38
Système des prostaglandines	38
Système kinine-kallicréine	38
1.2.4.2 Régulation extrinsèque	39
Système nerveux sympathique	39
Hormones extra rénales	39
Hormone anti-diurétique (ADH) ou vasopressine (AVP)	39
Facteur atrial natriurétique (FAN)	39
1.2.5 Clairance rénale	39
1.2.5.1 Notion de clairance	39
1.2.5.2 Principales clairances	40
Clairance de l'inuline	40
Clairance de la créatinine	40
Clairance de l'acide para-amino-hippurique	40
2 Le cancer du rein	41
2.1 Processus de développement d'un cancer	41
2.1.1 Origine génique du cancer	41
2.1.2 L'angiogenèse	42
2.1.2.1 L'angiogenèse physiologique	42
2.1.2.2 L'angiogenèse tumorale	43
2.1.3 Métastases	45
2.2 Classification histologique des tumeurs rénales	46
2.2.1 Les tumeurs malignes	46
2.2.1.1 Carcinome à cellules claires	46
2.2.1.2 Carcinome de type tubulo-papillaire	46
2.2.1.3 Carcinome de type chromophile	47
2.2.1.4 Carcinome de type canal collecteur ou de Bellini	47

2.2.1.5 Carcinome à cellules claires inclassables	47
2.2.2 Les tumeurs bénignes	47
2.2.2.1 Oncocytome	47
2.2.2.2 Adénome papillaire	48
2.2.2.3 Angiomyolipome	48
2.2.2.4 Adénome métanéphrique	48
2.2.2.5 Kyste rénal	48
2.2.3 Les tumeurs rares	48
2.3 Epidémiologie	49
2.3.1 En France	49
2.3.1.1 Mortalité	50
2.3.1.2 Incidence	51
2.3.1.3 Prévalence	51
2.3.1.4 Survie	52
2.3.2 Dans le monde	52
2.3.2.1 Mortalité	52
2.3.2.2 Incidence	53
2.4 Facteurs de risque	54
2.4.1 Facteurs endogènes	54
2.4.1.1 L'âge	54
2.4.1.2 Le sexe	54
2.4.1.3 Les facteurs génétiques	54
2.4.1.4 L'hypertension artérielle	54
2.4.1.5 L'obésité	55
2.4.1.6 L'insuffisance rénale avec dialyse	55
2.4.2 Facteurs exogènes	55
2.4.2.1 Le tabac	55
2.4.2.2 Pratique professionnelle	56
2.4.2.3 Alimentation	56
2.4.2.4 Toxiques et xénobiotiques	56
2.5 Dépistage	56
2.6 Diagnostic	57
2.6.1 L'échographie abdominale	57
2.6.2 La tomodensitométrie (TDM) abdominale	58

2.6.3 L'imagerie par résonance médicale (IRM)	59
2.6.4 La biologie	60
2.6.5 La biopsie	61
2.6.6 Bilan d'extension	61
2.7 Facteurs pronostiques	61
2.7.1 Principaux facteurs pronostiques	61
2.7.1.1 Classification histologique	61
2.7.1.2 Classification et stade TNM	62
2.7.1.3 Grade de Fuhrman	64
2.7.2 Autres facteurs pronostiques	65
Partie 2 : Les traitements du cancer du rein	68
1 Les différents traitements	68
1.1 Prise en charge des formes localisées	68
1.1.1 Néphrectomie	68
1.1.1.1 Néphrectomie totale	68
1.1.1.2 Néphrectomie partielle	68
1.1.2 Techniques mini-invasives et conservatrices	69
1.1.2.1 La cryoablation	69
1.1.2.2 La radiofréquence	70
1.1.3 Surveillance active	70
1.2 Prise en charge des formes métastatiques	70
1.2.1 Traitement chirurgical	70
1.2.2 Traitement médical	71
1.2.2.1 Chimiothérapie	71
1.2.2.2 Immunothérapie	71
1.2.2.3 Thérapies ciblées	71
2 Les thérapies ciblées	71
2.1 Définition	71
2.2 Les cibles	72
2.2.1 La voie du VEGF/VEGF-R	74
2.2.1.1 Le VEGF	74
2.2.1.2 Le VEGF-R : Récepteur tyrosine-kinase (RTK)	74
2.2.2 La voie RAS/RAF/MEK/ERK	74
2.2.2.1 La voie de signalisation	74

2.2.2.2 Les ITK	75
2.2.3 La voie PI3K/AkT/mTOR	77
2.2.3.1 La voie de signalisation	77
2.2.3.2 Les inhibiteurs du mTOR	78
2.2.4 Autres voies de signalisation	80
2.3 Les traitements	81
2.3.1 Recommandations thérapeutiques	81
2.3.2 Les molécules	81
2.3.3 Essais cliniques en cours	87
2.4 Les principaux effets indésirables des thérapies ciblées	88
2.4.1 Effets secondaires néphrologiques	89
2.4.1.1 Hypertension artérielle	89
Fréquence	89
Mécanisme	90
Sémiologie	90
2.4.1.2 Protéinurie	91
Fréquence	91
Mécanisme	91
Sémiologie	91
2.4.2 Effets secondaires dermatologiques	92
2.4.2.1 Syndrome main-pied	92
Fréquence	92
Mécanisme	92
Sémiologie	93
2.4.2.2 Alopécie et dépigmentation	93
Fréquence	93
Mécanisme	94
Sémiologie	94
2.4.2.3 Rash cutané	95
Fréquence	95
Mécanisme	96
Sémiologie	96
2.4.3 Troubles endocriniens et métaboliques	97
2.4.3.1 Hypothyroïdie	97

Fréquence	97
Mécanisme	97
Sémiologie	97
2.4.3.2 Hyperglycémie	98
Fréquence	98
Mécanisme	98
Sémiologie	99
2.4.3.3 Dyslipidémie	99
Fréquence	99
Mécanisme	100
Sémiologie	100
2.4.4 Effets secondaires digestifs	100
2.4.4.1 Fréquence	100
2.4.4.2 Mécanisme	102
2.4.4.3 Sémiologie	102
2.4.5 Effets secondaires iatrogéniques	103
2.4.5.1 Asthénie	103
Fréquence	103
Mécanisme	103
Sémiologie	104
2.4.5.2 Anémie	104
Fréquence	104
Mécanisme	105
Sémiologie	105
2.4.5.3 Neutropénie et Lymphopénie	105
Fréquence	105
Mécanisme	106
Sémiologie	106
2.4.6 Autres effets secondaires fréquents	106
2.4.6.1 Dysphonie	106
Fréquence	106
Mécanisme	106
Sémiologie	106
2.4.6.2 Pneumopathie non infectieuse	107

Fréquence	107
Mécanisme	107
Sémiologie	107
2.4.6.3 Stomatites	108
Fréquence	108
Mécanisme	109
Sémiologie	109
Partie 3 : Etude de cas	110
1 Objectifs et méthode	110
2 Résultat	111
2.1 Premier patient	111
2.1.1 Le patient et sa maladie	111
2.1.2 Ses traitements	111
2.1.3 Ses effets indésirables	111
2.1.4 Le patient et le pharmacien d'officine	111
2.2 Second patient	112
2.2.1 Le patient et sa maladie	112
2.2.2 Ses traitements	112
2.2.3 Ses effets indésirables	112
2.2.4 Le patient et le pharmacien d'officine	112
3 Prise en charge des effets indésirables de ces patients	113
3.1 Hypertension artérielle	113
3.1.1 Prévention	113
3.1.2 Prise en charge	113
3.1.3 Conseils associés à l'officine	114
3.2 Syndrome main-pied	114
3.2.1 Prévention	114
3.2.2 Prise en charge	115
3.2.3 Conseils associés à l'officine	115
3.3 Alopécie et dépigmentation	116
3.3.1 Prévention	116
3.3.2 Prise en charge	116
3.3.3 Conseils associés à l'officine	116
3.4 Effets secondaires digestifs	117

3.4.1	Prévention	117
3.4.2	Prise en charge	117
3.4.3	Conseils associés à l'officine	118
3.5	Asthénie	120
3.5.1	Prévention	120
3.5.2	Prise en charge	120
3.5.3	Conseils associés à l'officine	120
4	Prise en charge des autres principaux effets indésirables	121
4.1	Protéinurie	121
4.1.1	Prévention	121
4.1.2	Prise en charge	121
4.1.3	Conseils associés à l'officine	121
4.2	Rash	121
4.2.1	Prévention	121
4.2.2	Prise en charge	122
4.2.3	Conseils associés à l'officine	122
4.3	Hypothyroïdie	122
4.3.1	Prévention	122
4.3.2	Prise en charge	123
4.3.3	Conseils associés à l'officine	123
4.4	Hyperglycémie	123
4.4.1	Prévention	123
4.4.2	Prise en charge	123
4.4.3	Conseils associés à l'officine	123
4.5	Dyslipidémie	124
4.5.1	Prévention	124
4.5.2	Prise en charge	124
4.5.3	Conseils associés à l'officine	124
4.6	Anémie	125
4.6.1	Prévention	125
4.6.2	Prise en charge	125
4.6.3	Conseils associés à l'officine	125
4.7	Neutropénie et lymphopénie	126
4.7.1	Prévention	126

4.7.2	Prise en charge	126
4.7.3	Conseils associés à l'officine	126
4.8	Dysphonie	127
4.8.1	Prévention	127
4.8.2	Prise en charge	127
4.8.3	Conseils associés à l'officine	127
4.9	Pneumopathie non infectieuse	127
4.9.1	Prévention	127
4.9.2	Prise en charge	127
4.9.3	Conseils associés à l'officine	128
4.10	Stomatites	128
4.10.1	Prévention	128
4.10.2	Prise en charge	128
4.10.3	Conseils associés à l'officine	129
	Conclusion	130
	Bibliographie	132
	Annexes	138

Liste des annexes

ANNEXE A : Incidence et mortalité par cancer dans le monde tout sexe confondu en 2012	138
ANNEXE B : Incidence et mortalité par cancer chez l'homme dans le monde en 2012	139
ANNEXE C : Incidence et mortalité par cancer chez la femme dans le monde en 2012	140
ANNEXE D : Questionnaire remis aux patients de l'étude	141
ANNEXE E : Questionnaire rempli lors de l'entretien avec le patient 1	144
ANNEXE F : Questionnaire rempli lors de l'entretien avec le patient 2	146

Liste des figures

Figure 1 : Coupe transversale d'un rein. D'après Physiologie rénale de JL Pallot	24
Figure 2 : Schéma d'un néphron. D'après Le néphron et la circulation rénale du Pr. Godin-Ribuot	25
Figure 3 : Corpuscule rénal. D'après Physiologie rénale de JL Pallot	26
Figure 4 : Appareil juxta-glomérulaire. D'après Le néphron et la circulation rénale de Pr. Godin-Ribuot.	27
Figure 5 : Les différents tubules rénaux (1)	28
Figure 6 : Vascularisation du néphron. D'après Physiologie rénale de JL Pallot	29
Figure 7 : Echanges au niveau du TCP	32
Figure 8 : Echanges au niveau de la branche ascendante de l'anse de Henlé	33
Figure 9 : Echanges au niveau des cellules principales du tube collecteur	34
Figure 10 : Echanges au niveau des cellules intercalaires du tube collecteur	34
Figure 11 : Les six mécanismes fondamentaux de l'oncogenèse (6)	41
Figure 12 : Représentation schématique de l'angiogenèse (10)	43
Figure 13 : Mécanisme de synthèse du VEGF par HIF α (12)	44
Figure 14 : Etapes de la formation d'une métastase (13)	45
Figure 15 : Incidence et décès par cancer chez l'homme en France	49
Figure 16 : Incidence et décès par cancer chez la femme en France	50
Figure 17 : Age moyen au diagnostic et au décès, par cancer, chez l'homme et la femme, en France en 2012	51
Figure 18 : Répartition géographique des données d'incidence et de mortalité du cancer du rein en 2012	53
Figure 19 : Carcinome rénal à cellules claires observé par échographie (24)	58
Figure 20 : Carcinome rénal à cellules claires observé par TDM (24)	59
Figure 21 : Carcinome rénal à cellules claires observé par IRM (15)	60
Figure 22 : La cible des thérapies ciblées sur les différents mécanismes de l'oncogenèse (6)	72
Figure 23 : Site d'action des différentes thérapies ciblées sur les deux voies de signalisation principales impliquées dans le cancer du rein (36)	73
Figure 24 : Voie Ras/Raf/MEK/Er (37)	75
Figure 25 : Relation structure-activité du sunitinib	76
Figure 26 : Relation structure-activité du sorafénib	77
Figure 27 : Activation de la voie Pi3k/AkT/mTOR (41)	78
Figure 28 : Relation Structure-Activité de l'évérolimus	79

Figure 29 : Mécanisme d'action de l'évérolimus (42)	80
Figure 30 : Mécanisme de l'hypertension induite par les anti-VEGF (50)	90
Figure 31 : Lésions hyperkératosiques du Syndrome Main-Pied (57)	93
Figure 32 : Dépigmentation des cheveux liée au Pazopanib (58)	95
Figure 33 : Mécanisme de l'hyperglycémie sous évérolimus (63)	99
Figure 34 : Causes potentielles de la fatigue (68)	104
Figure 35 : Opacité en verre dépoli chez un patient traité sous évérolimus (74)	108
Figure 36 : Prise en charge homéopathique des nausées et vomissements chimio-induits (78)	119

Liste des tableaux

Tableau 1 : Agents classés par le CIRC (Fev 2016)	56
Tableau 2 : Classification UICC TNM des carcinomes rénaux (2009) (23)	63
Tableau 3 : Stades TNM 2009 (28)	64
Tableau 4 : Grades de Fuhrman (29,30)	65
Tableau 5 : Principaux facteurs pronostiques dans le cancer du rein (23)	65
Tableau 6 : Indice de Karnofsky	66
Tableau 7 : ECOG – PS	66
Tableau 8 : Facteurs de risques pronostiques selon la classification MSKCC ou groupes pronostiques de Motzer.	67
Tableau 9 : Recommandations thérapeutiques contre le cancer du rein	81
Tableau 10 : RCP du sunitinib	82
Tableau 11 : RCP du Sorafénib	83
Tableau 12 : RCP du Pazopanib	84
Tableau 13 : RCP de l'axitinib	85
Tableau 14 : RCP de l'évérolimus	86
Tableau 15 : Grades de sévérité de l'HTA selon la CTCAE 5.0	89
Tableau 16 : Grades de sévérité de la protéinurie selon la CTCAE 5.0	91
Tableau 17 : Grades de sévérité du Syndrome Main-pied selon la CTCAE 5.0	92
Tableau 18 : Grades de sévérité de l'alopécie selon la CTCAE 5.0	94
Tableau 19 : Grades de sévérité des rashes cutanés selon la CTCAE 5.0	96
Tableau 20 : Grades de sévérité de l'hypothyroïdie selon la CTCAE 5.0	97
Tableau 21 : Grades de sévérité de l'hyperglycémie selon la CTCAE 5.0	98
Tableau 22 : Grades de sévérité des dyslipidémies selon la CTCAE 5.0	100
Tableau 23 : Grades de sévérité des diarrhées selon la CTCAE 5.0	101
Tableau 24 : Grades de sévérité des nausées et vomissements selon la CTCAE 5.0	101
Tableau 25 : Grades de sévérité de l'asthénie selon la CTCAE 5.0	103
Tableau 26 : Grades de sévérité de l'anémie selon la CTCAE 5.0	104
Tableau 27 : Grades de sévérité de la neutropénie et de la lymphopénie selon la CTCAE 5.0	105
Tableau 28 : Grades de sévérité des pneumopathies selon la CTCAE 5.0	107
Tableau 29 : Grades de sévérité des stomatites selon la CTCAE 5.0	108

Liste des abréviations

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ATP : Adénosine TriPhosphate

CCAFU : Comité de Cancérologie de l'Association Française d'Urologie

CCR : Carcinome à Cellules Rénales

CIRC : Centre International de Recherche sur le Cancer

CPG : Central Pattern Generator

CRP : C-Reactive Protein

CsTRF : Coefficient de saturation de la transferrine

CTCAE : Common Terminology Criteria for Adverse Events

DFG : Débit de Filtration Glomérulaire

DSG : Débit Sanguin Glomérulaire

DSR : Débit Sanguin Rénal

EPO : Erythropoïétine

FAN : Facteur atrial natriurétique

HAS : Haute Autorité de Santé

HTA : Hypertension Artérielle

IRM : Imagerie par Résonance Médicale

ITK : Inhibiteur de tyrosine-kinase

MAP : Mitogene Activated Protein

mTOR : mammalian Target Of Rapamycin

NFS : Numération de la Formule Sanguine

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PA : Pression Artérielle

PDGF : Platelet Derived Growth Factor

PDGFR : Platelet Derived Growth Factor Receptor

PNI : Pneumopathie Non Infectieuse

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

RTK : Récepteurs à activité Tyrosine-kinase

SMP : Syndrome Main-Pied

SRA : Système Rénine-Angiotensine

SSP : Survie Sans Progression

TCD : Tube Contourné Distal

TCP : Tube Contourné Proximal

TCVO : Thérapie Ciblée par Voie Orale

TDM : Tomodensitométrie

TSH : Thyroid-Stimulating Hormone

VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor

VEGFR : Vascular Endothelial Growth Factor Receptor

VHL : Von Hippel-Lindau

Introduction

Le cancer du rein métastatique a été pendant de longues années associé à un pronostic sombre. Les récentes découvertes en biologie moléculaire ont permis une meilleure connaissance des différents mécanismes et des anomalies moléculaires à l'origine du développement d'un cancer. Grâce à ces avancées, l'objectif n'est plus de cibler la cellule cancéreuse dans son ensemble mais de cibler une protéine anormalement exprimée dans le processus tumoral.

Malgré les progrès thérapeutiques réalisés dans le domaine de l'oncologie au cours des dernières années, le cancer reste la première cause de mortalité chez l'homme et la femme avec 148 378 décès en 2012. Le cancer est donc une priorité en matière de santé publique comme l'illustre la mise en place du « Plan Cancer 2014-2019 » dont les principaux objectifs sont de sécuriser l'utilisation des chimiothérapies orales et de renforcer la formation et la sensibilisation des différents acteurs de santé à l'éducation thérapeutique, à l'hôpital comme en ville (pharmacien, médecin, infirmier).

La découverte d'un cancer a un impact important sur la vie du patient et de son entourage. Un accompagnement et un suivi de qualité de la part des différents professionnels de santé est indispensable pour aider le patient à accepter sa maladie ainsi que pour obtenir une bonne observance et donc une bonne efficacité du traitement. De plus, la plupart des thérapies ciblées par voie orale sont aujourd'hui disponibles en pharmacie de ville, d'où l'importance du rôle du pharmacien d'officine dans la délivrance et l'accompagnement du patient.

Aujourd'hui, cinq molécules ayant l'Autorisation de Mise sur le Marché pour le traitement du cancer du rein sont administrées par voie orale. Dans le but de favoriser la qualité de vie du patient, ces traitements sont préférés pour leur voie d'administration ainsi que pour leur disponibilité en pharmacie d'officine permettant au malade de suivre son traitement à domicile, cependant ils ne sont pas dépourvus de toxicités.

Nous verrons dans un premier temps l'anatomie et la physiologie du rein, nous aborderons ensuite de manière générale le cancer du rein (épidémiologie, facteurs de risque, diagnostic,...) puis sa prise en charge globale. Nous développerons dans cette partie les grandes voies moléculaires cibles et les différentes classes de thérapies ciblées utilisées ainsi que leurs toxicités. Pour finir, en s'appuyant sur l'étude de deux patients, nous ferons le point, sur les recommandations et les conseils que le pharmacien d'officine peut apporter dans la prévention mais aussi la prise en charge des effets indésirables.

Partie 1 : Le cancer du rein

1 Anatomie et physiologie rénales

1.1 Anatomie rénale

1.1.1 Morphologie

Le système urinaire est composé de deux reins situés de part et d'autre de la colonne vertébrale en position rétro-péritonéale, c'est-à-dire derrière le péritoine de la cavité abdominale. Ce sont deux organes complexes en forme de haricots, de 12 cm de long pour 6 cm de large, pesant environ 150g.

Le rein est formé de deux parties :

- la médullaire profonde centrale contient les pyramides de Malpighi dont la base externe juxte le cortex périphérique et la base interne forme la papille.
- le cortex périphérique entoure la base des pyramides de Malpighi et forme les colonnes de Bertin entre les pyramides (1).

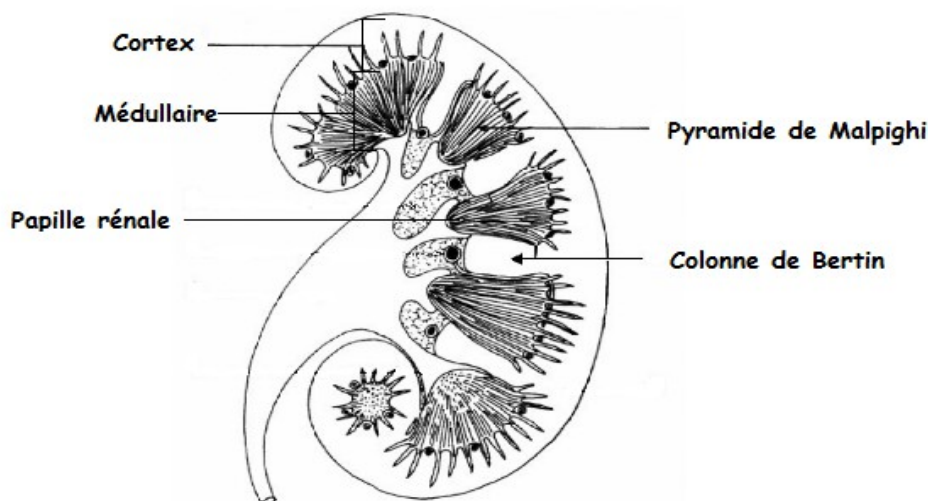


Figure 1 : Coupe transversale d'un rein. D'après Physiologie rénale de JL Pallot

1.1.2 Unité fonctionnelle

Le néphron est l'unité fonctionnelle du rein, il y en a environ 1 à 1,5 million dans chaque rein. L'unité de filtration rénale est constituée d'un filtre, le glomérule, associé à une tubulure qui recueille et concentre les urines. On trouve deux types de néphrons. Les néphrons corticaux ou superficiels, avec le glomérule situé dans la partie supérieure du cortex avec des anses de Henlé courtes, qui représentent 80 à 85% des néphrons dans les reins. Les néphrons juxta-médullaires ou profonds qui ont le glomérule situé dans la zone juxta-glomérulaire avec des anses de Henlé longues. Ils représentent 15 à 20% des néphrons (1).

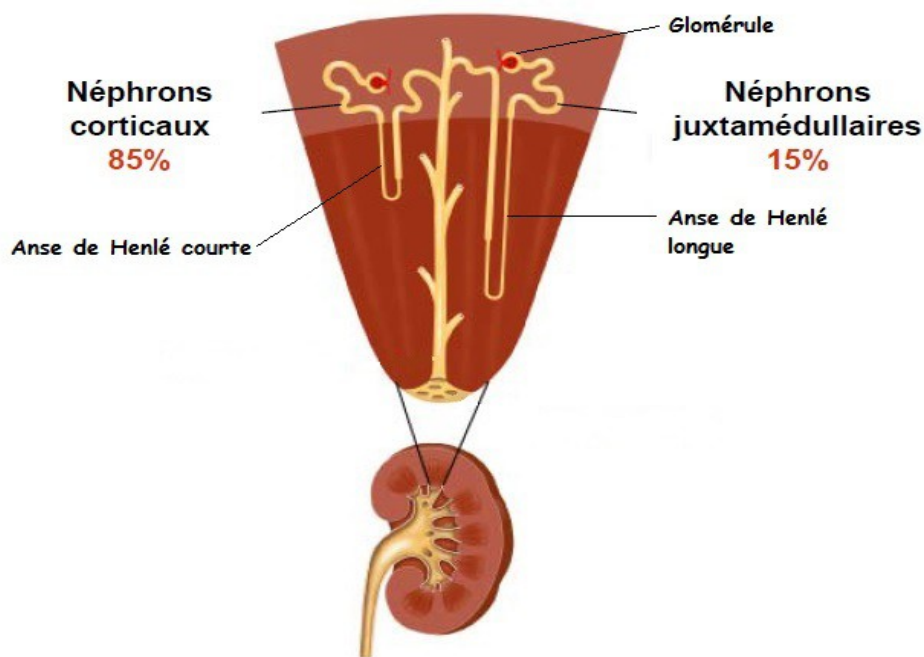


Figure 2 : Schéma d'un néphron. D'après Le néphron et la circulation rénale du Pr. Godin-Ribuot

1.1.2.1 Corpuscule rénal

Le corpuscule rénal est une structure sphérique rénale où a lieu l'ultrafiltration initiale du plasma. Il est composé de la capsule de Bowman et du glomérule, et contient une artériole afférente et une artériole efférente.

La capsule de Bowman est une sphère invaginée enveloppant les capillaires glomérulaires et qui délimite l'espace de Bowman contenant l'ultrafiltrat initial. Elle est constituée par des cellules épithéliales reposant sur une membrane basale qui se prolonge avec celle du tube contourné proximal (2).

Le glomérule a la forme d'une sphère enveloppée par la capsule de Bowman. Le glomérule est essentiellement composé d'un réseau capillaire appelé le floculus, issu des branches de division de l'artériole afférente et se drainant par l'artère efférente. Les parois des capillaires glomérulaires sont constituées de cellules endothéliales reposant sur une membrane basale (1).

Le glomérule présente deux pôles :

- un pôle urinaire où s'insère le tube contourné proximal
- un pôle vasculaire où pénètre l'artériole afférente et d'où sort l'artériole efférente au contact de l'appareil juxta-glomérulaire.

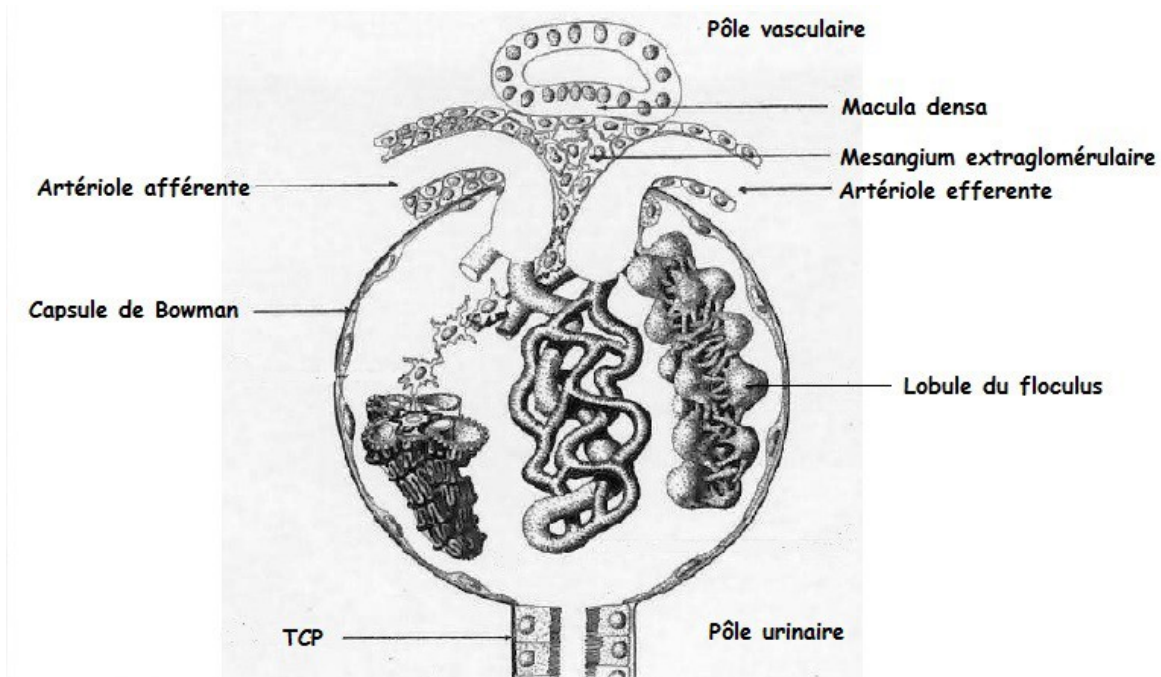


Figure 3 : Corpuscule rénal. D'après *Physiologie rénale* de JL Pallot

Le réseau capillaire d'un glomérule est divisé en lobules indépendants les uns des autres, chacun entouré de tissu mésangial (mésangium). La membrane basale glomérulaire qui enveloppe chaque lobule, sépare deux domaines : le domaine intra-capillaire où circule le sang et le domaine extra-capillaire où circule l'urine primitive.

L'urine primitive qu'on trouve dans le glomérule, est du plasma filtré dépourvu de ses grosses molécules et en particulier des protéines. En effet, les molécules de poids moléculaire supérieur à 5000 Daltons ne passent pas ce filtre, cependant l'urée, le glucose et les ions passent.

1.1.2.2 Appareil juxta-glomérulaire

L'appareil juxta-glomérulaire comprend plusieurs éléments :

- le segment pré-glomérulaire de l'artériole afférente entourée du mésangium extra-glomérulaire
- l'artériole efférente à la sortie du glomérule
- la macula densa, portion du tubule contourné distal.

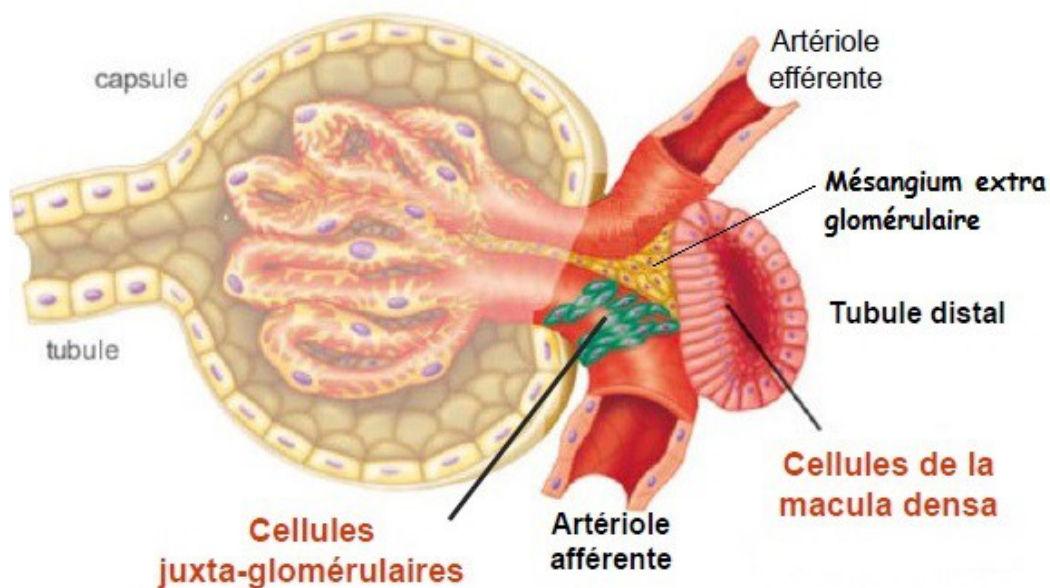


Figure 4 : Appareil juxta-glomérulaire. D'après *Le néphron et la circulation rénale* de Pr. Godin-Ribuot.

1.1.2.3 Tubule rénal

Le tubule rénal est le lieu de la modification de l'ultrafiltrat par réabsorption et sécrétion. Le tubule est composé d'une seule couche cellulaire épithéliale. La structure des cellules tubulaires varie selon la nature du segment tubulaire qui est adaptée à ses fonctions.

On distingue alors 4 types de tubule (1) :

- tube contourné proximal ou TCP : les cellules sont cubiques et hautes, riches en mitochondries et en organites. Au niveau du pôle apical, on retrouve de nombreuses villosités constituant une bordure en brosse baignant dans la lumière urinaire favorisant ainsi les échanges.

- anse de Henlé : elle est constituée d'une branche descendante et d'une branche ascendante dont une partie est fine et une autre est large. Les cellules de l'anse de Henlé sont dépourvues de bordure en brosse et comportent peu de mitochondries, excepté les cellules de la partie droite ascendante large où les cellules tubulaires cuboïdes disposent d'une bordure en brosse et de mitochondries sans repli membranaire.
- tube contourné distal ou TCD : dans sa partie initiale, le TCD est le prolongement de la partie droite ascendante large de l'anse de Henlé, les cellules tubulaires sont cuboïdes et disposent d'une bordure en brosse et de mitochondries sans repli membranaire. Dans sa partie distale, les cellules tubulaires cuboïdes disposent d'une bordure en brosse et de mitochondries comportant également des replis membranaires. Enfin au niveau de la macula densa, la polarité des cellules est inversée avec des organites intracellulaires groupés au pôle basal de la cellule.
- tube collecteur : les cellules possèdent quelques microvillosités et peu de mitochondries. Il y a les cellules principales et les cellules intercalaires.

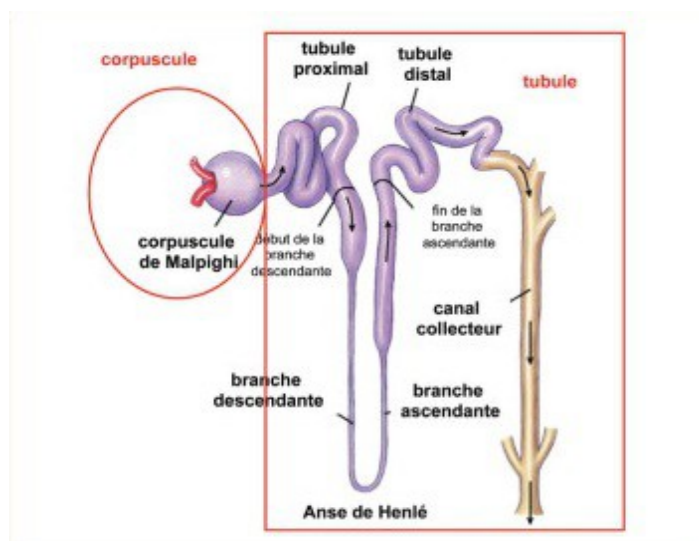


Figure 5 : Les différents tubules rénaux (1)

1.1.2.4 Vascularisation du néphron

La vascularisation rénale représente 20% du débit cardiaque. L'artère rénale possède des branches de division, les artères segmentaires, qui vont donner naissance à des artères inter lobaires qui se situent entre les pyramides de Malpighi. Elles se prolongent par des artères arquées au niveau de la jonction cortico-médullaire où elles forment une voûte vasculaire. Celles-ci donnent les artères inter

lobulaires qui vont du cortex vers la périphérie. Elles donnent les artérioles afférentes qui se divisent dans le glomérule pour donner un réseau de capillaires suivi de l'artériole efférente. L'artériole efférente d'un glomérule donne naissance aux capillaires péri tubulaires ou aux artères droites, appelées aussi vasa recta, pour les glomérules profonds juxta-médullaires qui peuvent aussi provenir directement des artères arquées, irriguant alors la médullaire externe (2).

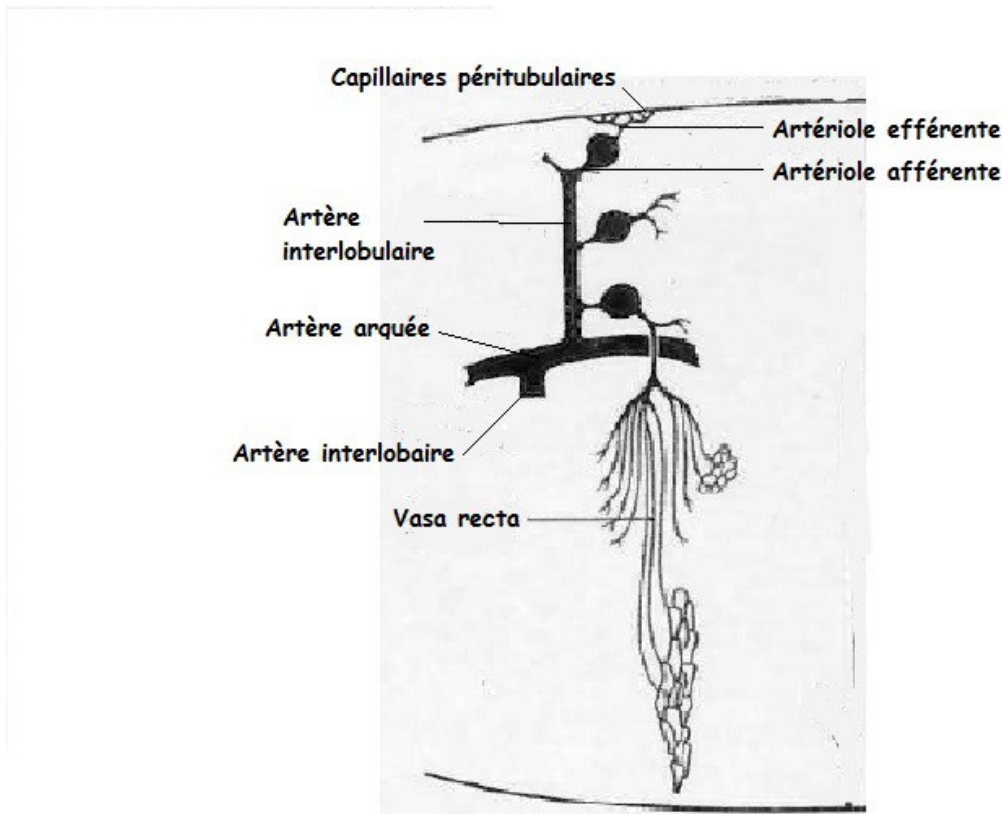


Figure 6 : Vascularisation du néphron. D'après *Physiologie rénale* de JL Pallot

1.1.3 Débit sanguin rénal (DSR)

Le débit sanguin rénal au repos est de 1200 ml/min, soit 20% du débit cardiaque. Le DSR est déterminé par la pression artérielle (PA) de perfusion et les résistances vasculaires intra-rénales. Lorsque la pression artérielle subit des variations aiguës, le débit sanguin rénal reste constant jusqu'aux environs de 80 mmHg. Le rôle le plus important dans le contrôle du DSR est joué par le système rénine angiotensine ou SRA.

1.2 Physiologie rénale

Le rein assure trois grandes fonctions principales (1) :

- une fonction d'élimination des déchets et d'excrétion des produits de dégradation du métabolisme cellulaire et des substances étrangères
- une fonction du maintien de la composition du milieu intérieur
- une fonction endocrine avec la synthèse de différents composants

1.2.1 Fonctions exocrines principales

Les principales fonctions exocrines du rein sont l'élimination des déchets métaboliques et la formation de l'urine. Le sang est filtré par les capillaires glomérulaires, c'est la filtration glomérulaire, on obtient alors l'urine primitive. L'urine primitive entre ensuite dans le tubule rénal où elle subit une réduction de volume et une modification de sa composition aboutissant à l'urine définitive, c'est la réabsorption et la sécrétion tubulaires.

1.2.1.1 Filtration glomérulaire

La filtration glomérulaire est la première phase du processus de formation de l'urine par les reins. C'est le passage d'une grande quantité de liquide plasmatique, dépourvue de protéine de haut poids moléculaire, des capillaires des glomérules vers les tubules, on obtient alors un ultrafiltrat constituant l'urine primitive. C'est un processus passif purement mécanique et unidirectionnel. Les glomérules des néphrons des deux reins filtrent 180L de plasma par jour, dont uniquement 1% est rejeté dans le milieu extérieur. Parmi le litre de sang filtré, 120mL passe la barrière glomérulaire par minute en moyenne en présence des deux reins (3).

Le débit de filtration glomérulaire ou DFG représente la quantité de sang filtrée par la chambre glomérulaire en 1 minute. Il correspond à la somme de tous les taux de filtration glomérulaire de chaque néphron. Ce débit dépend de trois facteurs :

- l'aire de filtration qui correspond au nombre de glomérules valides = S
- la perméabilité à l'eau de la membrane de filtration = K
- la pression nette de filtration ou PNF

On obtient ainsi la formule : $DFG = KS * PNF$.

La pression nette de filtration est responsable du passage des substances à travers le filtre glomérulaire. Elle est liée à la différence de pression hydrostatique ainsi qu'à la différence de pression osmotique entre le plasma et la chambre glomérulaire. Le réseau de capillaires glomérulaires étant peu sinueux et court, il y a peu de baisse de pression, la pression hydrostatique est donc élevée (45 mmHg). A cause de la présence de protéines dans le sang, la pression oncotique (20 mmHg) est dirigée dans le sens inverse, c'est-à-dire du glomérule vers les capillaires. La force résultante est donc dirigée dans le sens plasma vers la lumière du glomérule (2).

La clairance est utilisée pour mesurer la filtration glomérulaire.

1.2.1.2 Réabsorption et sécrétion tubulaires

Le long du tube urinifère, l'urine primitive subit des ajustements tubulaires par des transferts bidirectionnels qui détermineront la composition de l'urine définitive (1,2).

Les transferts s'effectuent dans deux sens :

- de la lumière tubulaire vers le tissu interstitiel et les capillaires péri-tubulaires (de l'urine vers le sang), on parle de la réabsorption.
- des capillaires péri-tubulaires vers la lumière tubulaire (du sang vers l'urine), on parle de la sécrétion.

Chez l'homme, les phénomènes de réabsorption sont plus importants que les phénomènes de sécrétion.

Les transferts peuvent être passifs, passifs facilités ou actifs :

- le transfert passif s'effectue selon un gradient électrochimique.
- le transfert passif facilité implique une interaction entre la molécule transportée et une protéine membranaire spécifique, un canal ou un transporteur. C'est un transfert spécifique et saturable.
- le transfert actif se fait contre un gradient électrochimique.

Le tube contourné proximal

La fonction principale du TCP est la réabsorption massive du sodium et de l'eau par un mécanisme de transport actif non saturable.

La réabsorption est totale pour :

- le glucose, dont la réabsorption fait intervenir un co-transporteur SGLT1 qui utilise l'énergie du Na^+ .
- les acides aminés (95 à 99%), dont la réabsorption fait intervenir des co-transporteurs

utilisant l'énergie du Na^+ , la force générée par les ions H^+ ou le gradient d'autres acides aminés.

- les protéines de petite taille telles que l'albumine ou des vitamines (D,A et B12).

La réabsorption est presque totale pour :

- les bicarbonates (80 à 85%). La réabsorption se fait de façon indirecte grâce à la sécrétion des ions H^+ par des antiports Na^+/H^+ assurant un transport secondaire actif en formant avec les bicarbonates du CO_2 qui diffuse librement à travers la membrane apicale.
- les phosphates (80 à 95%), dont la réabsorption fait intervenir des co-transporteurs.

La réabsorption est également importante pour les ions Na^+ , K^+ , Cl^- , Ca^{2+} et pour l'eau, le Na^+ faisant principalement intervenir la pompe à protons $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{ATPase}$ ou des systèmes de co-transport.

Le processus de sécrétion est également très important dans le TCP, notamment pour les ions H^+ et l'ammoniac ainsi que pour de nombreuses substances organiques et de nombreux médicaments (antibiotiques, diurétiques).

La sécrétion des ions H^+ ainsi que celle des ions NH_4^+ dans la lumière tubulaire entraînent l'acidification de l'urine. Les urines sont isotoniques à la sortie du tube proximal (1,2).

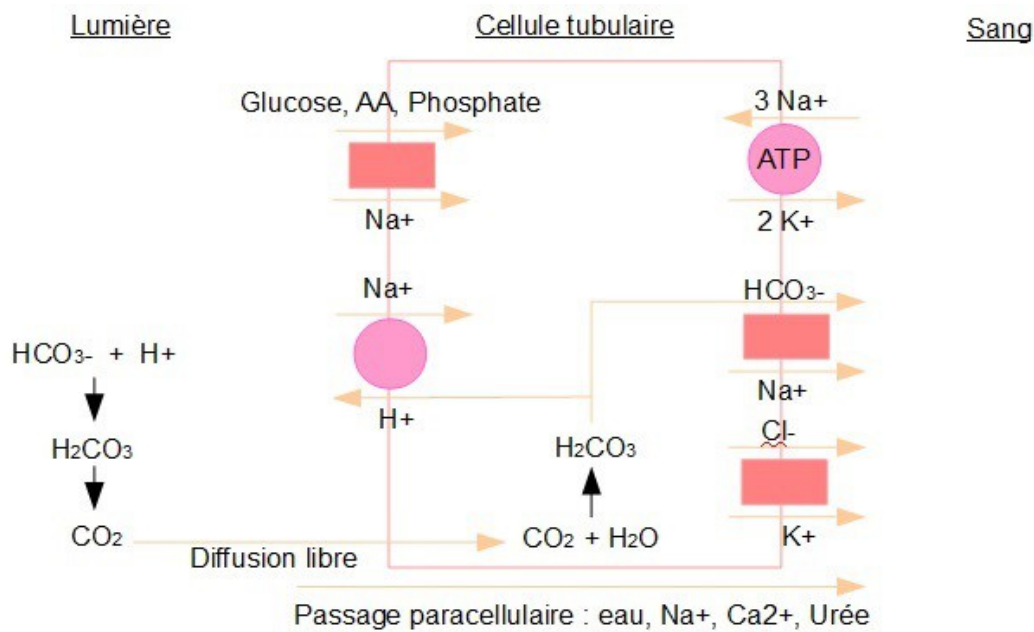


Figure 7 : Echanges au niveau du TCP

L'anse de Henlé

Au niveau de l'anse de Henlé, 25% du Na^+ filtré est réabsorbé et la perméabilité à l'eau diffère suivant la branche de l'anse :

- au niveau de la branche descendante : la membrane est perméable à l'eau mais pas aux ions. On a alors une réabsorption passive d'eau à 10% mais pas de réabsorption de Na^+ . Son rôle est de concentrer l'urine.
- au niveau de la branche ascendante fine : la membrane est perméable aux ions Na^+ et Cl^- mais pas à l'eau. On a alors une réabsorption passive de NaCl grâce à un cotransporteur. Son rôle est la dilution de l'urine.
- au niveau de la branche ascendante large : la membrane est perméable aux ions et imperméable à l'eau et à l'urée. On a alors une réabsorption des ions Na^+ et Cl^- ainsi que K^+ qui est aussi recyclé dans la lumière tubulaire. Les ions H^+ et NH_4^+ sont sécrétés.

Les urines sont hypertoniques à la pointe de l'anse de Henlé (1,2).

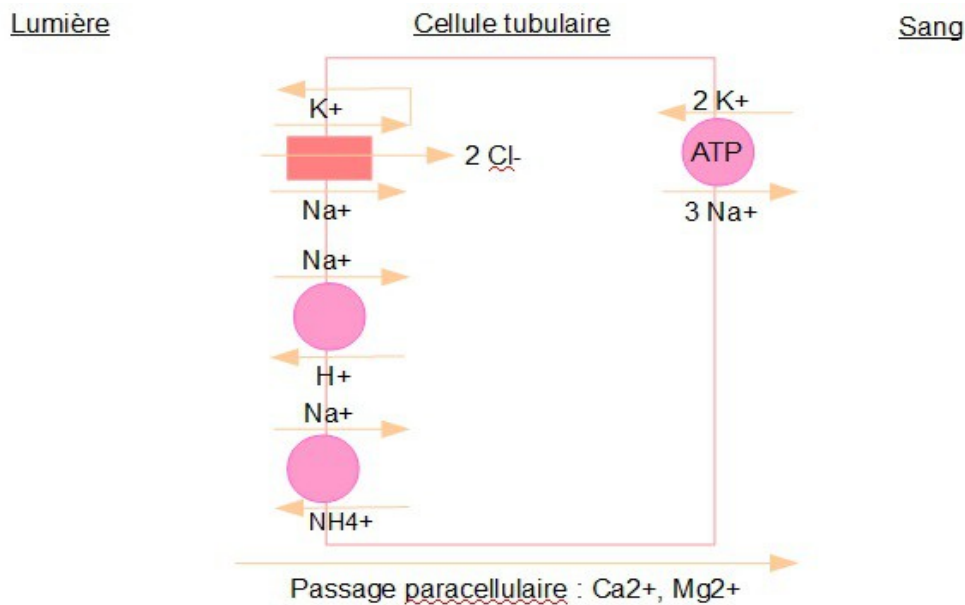


Figure 8 : Echanges au niveau de la branche ascendante de l'anse de Henlé

Le tube contourné distal

Le TCD participe à la régulation électrolytique et hydrique (1,2) :

- dans la partie initiale du TCD : il n'y a pas de réabsorption d'eau et d'urée mais réabsorption de NaCl via un nouveau co-transporteur Na^+/Cl^- .
- dans la partie distale du TCD : il y a réabsorption de l'eau sous action de l'hormone anti-diurétique, la vasopressine, et réabsorption de Na^+ sous l'action de l'aldostérone. Il y a un transport actif avec Ca^{++} . Le TCD est imperméable à l'urée.

Le tube collecteur

Le tube collecteur comporte deux types de cellules (1,2):

- les cellules principales : les échanges se font grâce à une pompe ATPase/ Na^+/K^+ et à des canaux Na^+ et K^+ régulés par l'aldostérone, donc si il n'y a pas d'aldostérone, il n'y a pas de réabsorption de Na^+ . Si la concentration en K^+ est forte dans le plasma ou si la concentration en Na^+ est forte dans la lumière tubulaire, on a donc une sécrétion de K^+ . Les cellules principales ont donc un rôle dans l'homéostasie potassique et ont la possibilité d'en sécréter en cas d'hyperkaliémie.

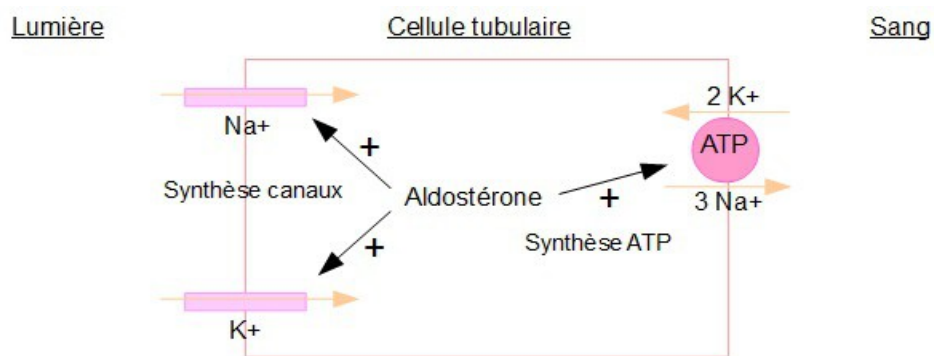


Figure 9 : Echanges au niveau des cellules principales du tube collecteur

- les cellules intercalaires : les échanges se font grâce à des échangeurs H^+/K^+ et à des pompes ATPase/ Na^+/K^+ . On a alors la réabsorption des ions Na^+ et K^+ ainsi que la sécrétion de H^+ , ce qui provoque l'acidification de l'urine.

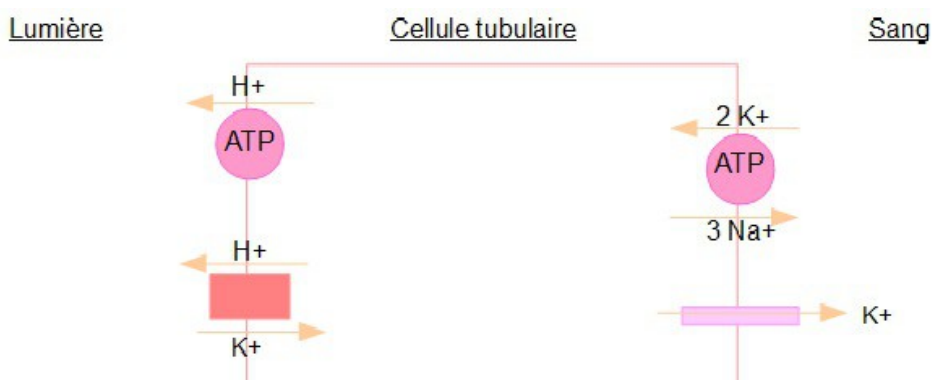


Figure 10 : Echanges au niveau des cellules intercalaires du tube collecteur

1.2.2 Autres fonctions exocrines

1.2.2.1 Régulation des équilibres électrolytiques

Le rein régule l'élimination des substances minérales et maintient ainsi la composition ionique du plasma constante. Les principaux ions organiques sont le sodium et le potassium. Les apports en sels minéraux se font par l'eau et l'alimentation, alors que les pertes se font par la transpiration, la matière fécale et l'urine.

La réabsorption du sodium est contrôlée par l'aldostérone qui retient le sodium et l'eau en échange de l'élimination du potassium dans l'urine, ainsi que par le SRA qui stimule la production d'aldostérone.

Le potassium est nécessaire au fonctionnement des cellules vivantes, en effet, une augmentation de la concentration de potassium dans le compartiment extra-cellulaire va induire une excitabilité des cellules musculaires, ce qui induit alors une contraction. A l'inverse, la baisse de la concentration de potassium dans le milieu extra-cellulaire va entraîner une baisse de l'excitabilité et ainsi provoquer une paralysie. L'élimination du potassium est contrôlée par l'aldostérone et le pH extra-cellulaire.

1.2.2.2 Régulation hydro-osmotique

La perte d'eau est obligatoire au niveau du rein pour assurer l'excrétion de certains solutés et maintenir l'osmolarité plasmatique, cependant, pour conserver notre hydratation, les pertes en eau doivent être égales aux gains.

Au niveau des entrées, la régulation se fait grâce à la soif qui met en jeu des récepteurs sensibles à une augmentation de l'osmolarité plasmatique au niveau de l'hypothalamus. L'aldostérone est alors libérée et induit la réabsorption de l'eau par les reins. On a alors une urine concentrée.

Au niveau des sorties, la diminution de l'osmolarité plasmatique inhibe la soif et diminue la production d'aldostérone, ce qui entraîne l'excrétion d'eau par les reins. On a alors une urine diluée.

1.2.2.3 Régulation acido-basique

Le rôle du rein dans l'équilibre acide-base est double (4) :

- réabsorber les HCO_3^- filtrés. Les HCO_3^- sont librement filtrés par le glomérule avant d'être complètement réabsorbés, principalement dans le TCP (85%).

- régénérer des HCO_3^- en excréant la charge acide sous forme de NH_4^+ et d'acidité titrable. Le NH_4^+ est la molécule qui permet l'excrétion rénale de la charge acide. Une très faible quantité d' H^+ est libérée et détermine le pH des urines.

1.2.3 Fonctions endocrines

1.2.3.1 L'érythropoïétine (EPO)

Le rein est responsable de la synthèse de 90% d'EPO. C'est une molécule indispensable à la production des érythrocytes du sang (2). La réponse à l'EPO commence dès que la quantité d'hémoglobine dans le sang est inférieure à 125g/L (1).

1.2.3.2 La transformation de la vitamine D

Le rein intervient dans le processus d'hydroxylation de la forme inactive de la vitamine D donnant ainsi le métabolite actif biologiquement grâce à une enzyme, la 1 α -hydroxylase. Cette enzyme est stimulée par l'hormone parathyroïdienne, par l'hypocalcémie ou l'hypophosphatémie (1).

La vitamine D permet :

- l'absorption digestive du calcium alimentaire
- l'accrétion osseuse du calcium
- la résorption osseuse du calcium en présence de parathormone

1.2.3.3 La rénine et le Système Rénine Angiotensine

Le rein est le seul organe capable de libérer de la rénine active dans la circulation sanguine. Elle est libérée avec son précurseur, la pro-rénine, à partir des cellules juxta-glomérulaires localisées dans les artérioles afférentes glomérulaires.

La synthèse de rénine est stimulée, soit en réponse à une diminution de la quantité de sodium délivrée dans la macula densa (en cas de diminution de la pression artérielle ou de la volémie), soit en réponse au système sympathique en cas de chute brutale de la pression artérielle (1).

La rénine détermine le taux de formation de l'angiotensine I dans le plasma. De faibles variations de l'activité rénine peuvent conduire à de grandes variations d'angiotensine I et II circulantes. L'angiotensine I est convertie en angiotensine II par l'enzyme de conversion de l'angiotensine I.

L'angiotensine II joue un rôle important dans le développement de l'hypertension artérielle (HTA) et des maladies cardiovasculaires, en effet, elle augmente le taux de production de l'aldostérone, produit une vasoconstriction et inhibe la sécrétion de rénine.

1.2.3.4 Le système des prostaglandines

Les prostaglandines sont synthétisées dans le cortex et la médullaire à partir de l'acide arachidonique par la voie de la cyclo-oxygénase.

1.2.3.5 Le Système kinine-kallicréine

La kallicréine rénale est synthétisée par les cellules tubulaires distales. Elle agit sur la kininogène pour former la bradykinine et la lysyl-bradykinine qui sont libérées dans la lumière tubulaire puis excrétées dans l'urine ou dégradées localement.

1.2.4 Mécanismes de régulation du débit sanguin rénal et de la filtration glomérulaire

1.2.4.1 Régulation intrinsèque

Autorégulation

Le débit sanguin intra-rénal est maintenu constant par de larges variations de la PA moyenne systémique dépendant essentiellement des adaptations des résistances artériolaires post- et pré-glomérulaires.

Mécanisme myogénique

On observe un ajustement de la résistance de l'artériole afférente en fonction des variations de la pression artérielle de perfusion grâce à la propriété intrinsèque du muscle lisse vasculaire à l'étirement :

- si la PA augmente, il y a étirement de l'artériole afférente lié à l'ouverture des canaux calciques et à l'entrée de calcium dans la cellule musculaire, on a alors une vasoconstriction augmentant ainsi le DSR et le DFG.
- si la PA diminue, il y a un relâchement de la paroi et une relaxation du muscle lisse

vasculaire, on a alors une vasodilatation diminuant ainsi le DSR et le DFG (1).

Rétrocontrôle négatif tubulo-glomérulaire

Ce rétrocontrôle repose sur un mécanisme de couplage entre le débit de NaCl tubulaire et les résistances pré-glomérulaires. Lorsqu'il y a augmentation de la pression de perfusion dans l'artère rénale, on a immédiatement augmentation du DSR et du DFG, ce qui provoque l'augmentation du débit d'eau et de NaCl au niveau de la macula densa ainsi que l'augmentation de la réabsorption de NaCl à ce niveau. On observe alors une vasoconstriction de l'artériole afférente et ainsi une diminution du débit sanguin glomérulaire (DSG) et du DFG. Ce mécanisme permet de maintenir le DFG autour d'une valeur normale d'équilibre (2).

Systeme hormonaux

Systeme rénine angiotensine intra-rénal

L'angiotensine II est un vasoconstricteur puissant agissant sur 3 niveaux dans le parenchyme rénal :

- au niveau de l'artériole efférente, elle entraîne une vasoconstriction provoquant une chute du DSG.
- elle provoque une contraction des cellules mésangiales glomérulaires provoquant une baisse du coefficient de filtration glomérulaire.
- elle joue un rôle vasoconstricteur sur la circulation médullaire.

Systeme des prostaglandines

Les prostaglandines E2 et I2 sont vasodilatatrices, elles entraînent au niveau de la micro circulation glomérulaire une vasodilatation entraînant une baisse des résistances artériolaires, ce qui provoque une augmentation du DSG et du DFG. La thromboxane A2 est vasoconstrictrice.

Systeme kinine-kallicréine

Les kinines sont vasodilatatrices. Elles entraînent au niveau de la micro circulation glomérulaire une vasodilatation par fixation sur les récepteurs bêta2-adrénergiques, provoquant une diminution des résistances artériolaires afférentes et efférentes, ce qui entraîne une augmentation du DSG.

1.2.4.2 Régulation extrinsèque

Système nerveux sympathique

L'innervation rénale est exclusivement sympathique principalement noradrénergique mais également à un moindre degré dopaminergique. On retrouve des terminaisons nerveuses sur la totalité des vaisseaux du cortex, sur tous les éléments de l'appareil juxta glomérulaire et sur les tubules. Les terminaisons dopaminergiques sont situées aux pôles vasculaires des glomérules.

Les effets vasoconstricteurs de la noradrénaline entraînent une augmentation des résistances vasculaires rénales et une diminution du DSR et du DFG.

La stimulation des fibres dopaminergiques induisent une vasodilatation artériolaire glomérulaire.

Hormones extra rénales

Hormone anti-diurétique (ADH) ou vasopressine (AVP)

L'hormone anti-diurétique a des effets vaso-presseurs. Elle est formée dans l'hypothalamus et augmente la perméabilité à l'eau des portions corticales et médullaires du système collecteur. Elle entraîne une augmentation de la pression hydrostatique transcapillaire liée à une baisse de la pression intra tubulaire, ainsi qu'une diminution du coefficient d'ultrafiltration glomérulaire liée à la contraction des cellules mésangiales.

Facteur atrial natriurétique (FAN)

Le FAN est une hormone vasodilatatrice synthétisée et stockée par les myocytes auriculaires sous la forme d'un précurseur. Ses effets entraînent une augmentation du DFG ce qui augmente la fraction filtrée. Le FAN inhibe la sécrétion de rénine et s'oppose aux effets vasoconstricteurs de l'angiotensine II.

1.2.5 Clairance rénale

1.2.5.1 Notion de clairance

La clairance d'une substance est le volume virtuel de sang ou de plasma complètement épuré de cette substance par unité de temps. C'est un volume théorique. La clairance reflète la filtration, l'absorption et la sécrétion.

Pour calculer la clairance d'une substance, il suffit de diviser la quantité excrétée (par unité de temps) par la concentration plasmatique (par unité de volume).

$$Cl = UV/P$$

Cl : Clairance de la substance (ml/min ou ml/s)

P : Concentration de la substance dans le plasma (mmol/ml)

U : Concentration de la substance dans l'urine (mmol/ml)

V : Volume d'urine par unité de temps (ml/min ou ml/s)

1.2.5.2 Principales clairances

Clairance de l'inuline

Elle permet d'apprécier la filtration glomérulaire. C'est la technique de référence en laboratoire. Sa valeur normale est d'environ 120 ml/min.

Si $Cl_x/Cl_{\text{Inuline}} = 1$, la substance x est filtrée, mais ni sécrétée et ni réabsorbée.

Si $Cl_x/Cl_{\text{Inuline}} < 1$, la substance x est filtrée et réabsorbée.

Si $Cl_x/Cl_{\text{Inuline}} > 1$, la substance x est filtrée et sécrétée.

Clairance de la créatinine

Elle permet d'apprécier la filtration glomérulaire en pratique clinique. Sa valeur normale est de 120ml/min.

Si la Cl Créatinine diminue, on a une diminution du taux de filtration glomérulaire.

Si la Cl Créatinine augmente, on a une augmentation du taux de filtration glomérulaire.

Clairance de l'acide para-amino-hippurique

Elle permet d'apprécier le débit plasmatique rénal. C'est une substance filtrée et activement sécrétée, elle est pratiquement épurée du plasma par le rein en un seul passage. Sa clairance est donc égale au débit plasmatique rénal. Sa valeur normale est de 600 ml/min.

2 Le cancer du rein

2.1 Processus de développement d'un cancer

2.1.1 Origine génique du cancer

L'oncogenèse est la transformation d'une cellule normale en cellule tumorale. En effet, l'amélioration des connaissances sur les différents mécanismes régulant la division cellulaire a permis de montrer l'importance du rôle des molécules régulatrices du cycle cellulaire dans les processus cancéreux (5).

Une cellule saine reçoit des signaux modifiant son comportement en fonction des besoins de l'organisme, il s'agit d'un équilibre entre les phénomènes de prolifération, l'état de quiescence, la différenciation et l'apoptose. Dans le cancer, les cellules deviennent insensibles et présentent un comportement autonome et indépendant suite à une perturbation de cet équilibre (6).

Ce déséquilibre est dû à une altération de l'ADN favorisant l'activité des oncogènes et défavorisant l'activité des anti-oncogènes. Les oncogènes stimulent la division cellulaire et la transformation d'une cellule saine en cellule tumorale. Les anti-oncogènes, ou gènes suppresseurs de tumeurs, inhibent la division cellulaire (7,8).

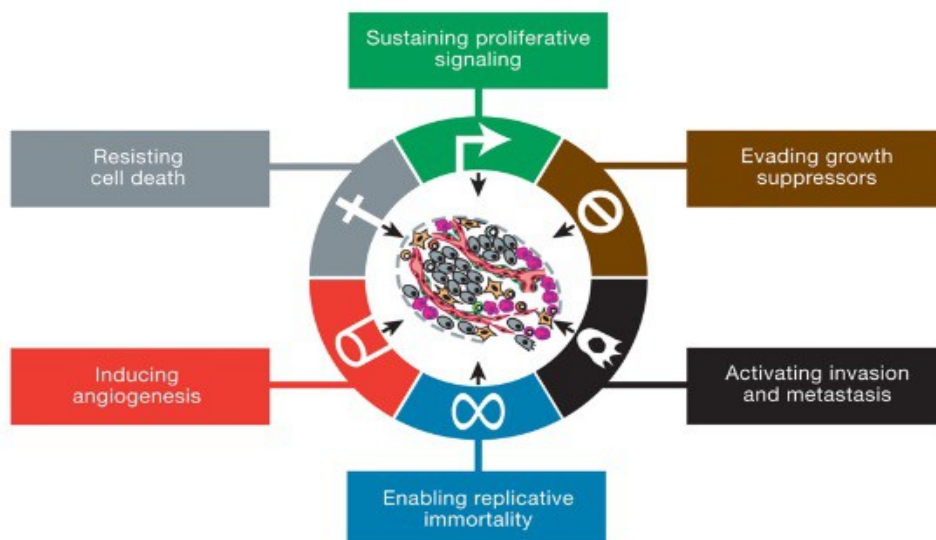


Figure 11 : Les six mécanismes fondamentaux de l'oncogenèse (6)

La cellule tumorale a alors développé différents mécanismes essentiels à sa survie tels que :

- un comportement indépendant vis à vis des signaux de prolifération
- une perte de contrôle du cycle cellulaire
- des capacités d'invasion et de développement de métastases
- une acquisition d'une phénotype d'immortalité
- une angiogenèse spécifique à la tumeur
- une perte des capacités d'apoptose

Une tumeur est une néoformation qui nécessite une multiplication cellulaire toujours active. En effet, il s'agit d'un « processus pathologique où la prolifération exagérée des cellules aboutit à une surproduction tissulaire qui persiste et a tendance à s'accroître. » (Définition Larousse)

2.1.2 L'angiogenèse

2.1.2.1 L'angiogenèse physiologique

L'angiogenèse définit le processus de croissance de nouveaux vaisseaux sanguins à partir des vaisseaux existants. La création de ces vaisseaux a pour but d'apporter aux tissus et aux cellules l'oxygène et les nutriments nécessaires à leur fonctionnement.

Ce mécanisme physiologique se déroule principalement au cours de l'embryogenèse lors de la vasculogenèse, c'est-à-dire la toute première étape de la formation des vaisseaux. Celui-ci est ensuite inexistant excepté lors du processus de cicatrisation ou lors de certaines pathologies telles que la polyarthrite rhumatoïde ou le cancer. Un capillaire sanguin est constitué d'une seule assise de cellules endothéliales entourée par une membrane basale recouverte par des péricytes (9,10).

La cellule cible est la cellule endothéliale. Celle-ci reste normalement à l'état quiescent : elle ne se divise pas et ne migre pas. Elle assure la perméabilité et la stabilité des vaisseaux. L'état stable des vaisseaux est maintenu par l'angiopoïétine 1 qui se fixe au récepteur tyrosine kinase Tie2 des cellules endothéliales stabilisant celles-ci par recrutement des péricytes. Les cellules endothéliales secrètent alors le TGF- β et le PDGF-BB qui contribuent à la maturation vasculaire (11).

Le processus angiogénique va « sortir » les cellules endothéliales de cet état de quiescence, elles vont ainsi proliférer, migrer et ainsi former de nouveaux vaisseaux. L'angiogenèse est régulée par un équilibre établi entre les facteurs pro-angiogéniques (VEGF,PDGF,...) et les facteurs anti-angiogéniques.

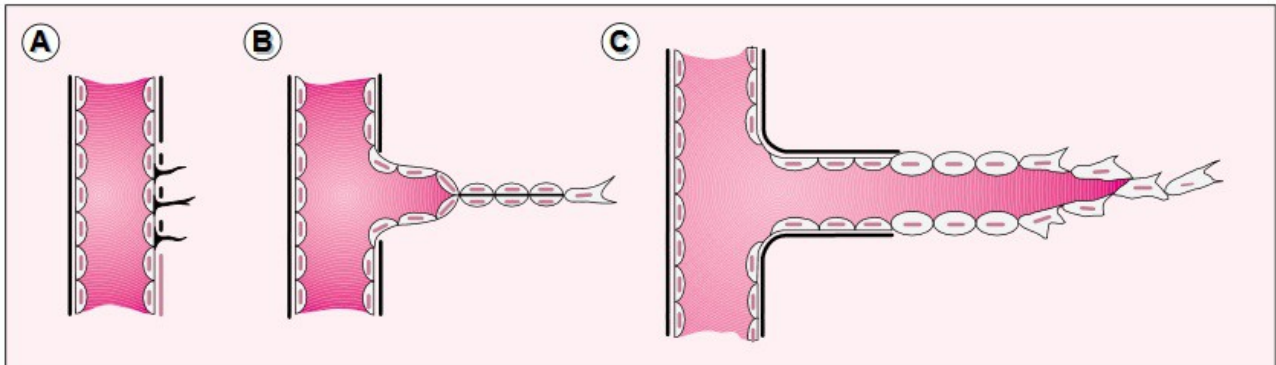


Figure 12 : Représentation schématique de l'angiogenèse (10)

Légende du schéma :

A – Activation des cellules endothéliales suite à l'induction d'un régulateur positif puis dégradation de la lame basale

B – Migration des cellules endothéliales dans la matrice et formation d'un bourgeon capillaire

C – Maturation du bourgeon capillaire et reconstitution de la lame basale

2.1.2.2 L'angiogenèse tumorale

Au tout premier stade de son développement, la tumeur puise son oxygène et ses nutriments par simple diffusion passive à partir des liquides interstitiels avoisinants. Lorsque la tumeur atteint un certain volume, ce processus ne suffit plus et l'angiogenèse est alors nécessaire pour une croissance continue, on a alors un basculement de l'équilibre en faveur des facteurs pro-angiogéniques, on parle de *switch angiogénique*.

L'angiogenèse tumorale est principalement induite par trois facteurs :

- l'hypoxie
- l'activation des facteurs oncogènes
- l'inactivation de certains gènes suppresseurs de tumeur

Un des événements initiaux du développement du cancer du rein est l'inactivation du gène Von Hippel-Lindau (VHL) qui code pour la protéine pVHL jouant un rôle dans la régulation de la réponse cellulaire normale à l'hypoxie. La mutation du gène VHL provoque une situation d'hypoxie ce qui induit l'accumulation de HIF1 α . HIF1 α va se lier à la sous-unité HIF1 β pour former un complexe. Ce complexe se lie au promoteur de gènes inductibles par hypoxie (12).

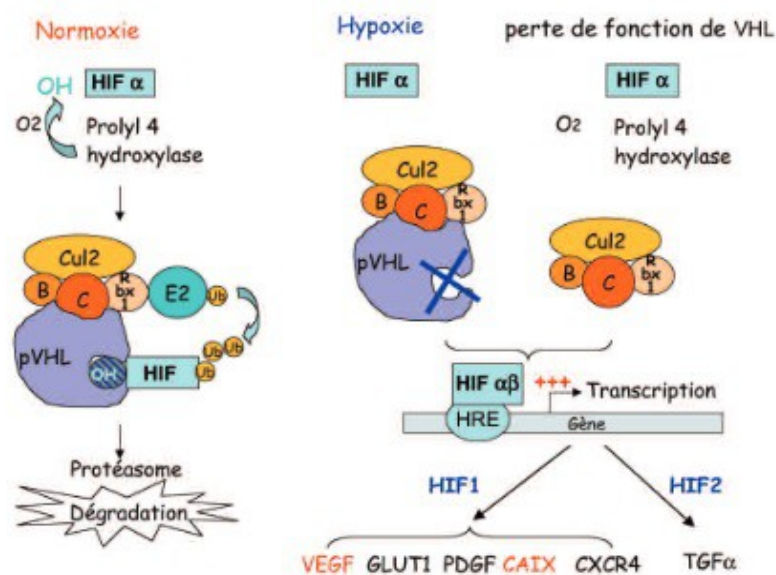


Figure 13 : Mécanisme de synthèse du VEGF par HIF α (12)

Suite à l'activation de ces promoteurs de gènes, la cellule va surexprimer certains gènes et sécréter dans le milieu extérieur des facteurs de croissance dont les principaux sont :

- VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) : puissant facteur pro-angiogénique impliqué dans la croissance tumorale.
- PDGF (Platelet Derived Growth Factor) : facteur pro-angiogénique surexprimé dans le cancer du rein et acteur de la phase de maturation de l'angiogénèse.

Ces facteurs vont se lier à leur récepteur respectif de la famille des récepteurs à activité tyrosine kinase. Il existe trois types de récepteurs VEGF : VEGF-R1, VEGF-R2 et VEGF-R3. Le VEGF-R2 est le principal médiateur. Pour l'effecteur PDGF, il existe deux récepteurs : PDGF-R α et PDGF-R β . La fixation du ligand à son récepteur entraîne l'activation des voies de signalisation aboutissant aux situations suivantes :

- angiogénèse
- augmentation de la croissance cellulaire

- survie en condition d'hypoxie
- développement des métastases

2.1.3 Métastases

Si les cellules cancéreuses restent dans leur tissu d'origine, elles peuvent être détruites. Pour survivre, celles-ci doivent migrer. Ainsi, une néovascularisation va se former et leur permettre de quitter la tumeur primitive pour créer des métastases (7).

La dissémination métastatique est la véritable cause de la malignité des cancers. Le mécanisme de développement des métastases est complexe, en effet, il met en jeu des voies de prolifération et de survie cellulaire ainsi que différentes voies d'adhésion et de motilité.

La cellule cancéreuse emprunte deux voies principales de dissémination :

- la voie lymphatique, responsable de l'invasion des ganglions lymphatiques
- la voie sanguine, responsable de l'invasion d'autres organes à distance tels que les poumons, le cerveau, le foie ou les os (13).

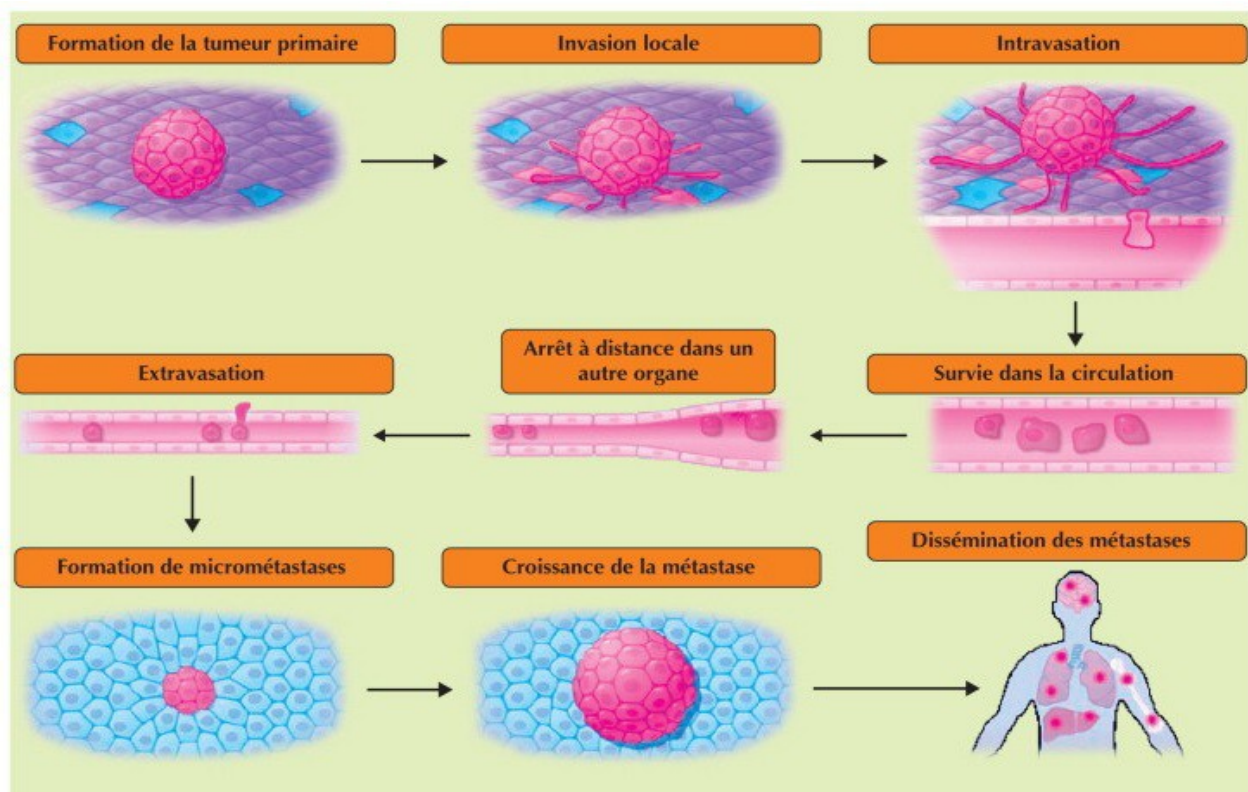


Figure 14 : Etapes de la formation d'une métastase (13)

Pour former une métastase, les cellules cancéreuses doivent être capable de se détacher de la tumeur primitive, de franchir les barrières afin de pénétrer dans la circulation lymphatique ou sanguine, et d'en sortir tout en évitant les cellules immunitaires. Elles doivent enfin être capable de se fixer sur un nouveau support où elles développeront des capacités de prolifération afin de former une nouvelle tumeur.

Même si certaines voies de signalisation impliquées dans le développement de métastases ont été décrites, la complexité et la diversité des mécanismes rendent l'approche thérapeutique de la métastase particulièrement difficile. Aujourd'hui, il n'existe pas de traitement anti-métastatique proprement dit (13).

2.2 Classification histologique des tumeurs rénales

Il existe différents types de tumeurs, seule l'analyse histologique permet de déterminer de quel type il s'agit lors de la découverte de la maladie.

2.2.1 Les tumeurs malignes

Le cancer du rein est un carcinome qui se développe à partir des tissus épithéliaux. Il en existe plusieurs types, on parle de carcinomes à cellules rénales (CCR) représentant 85% des cancers du rein. Il s'agit du groupe des tumeurs malignes d'origine épithéliale développées à partir des structures rénales tubulaires matures (14).

2.2.1.1 Carcinome à cellules claires

Le carcinome à cellules claires du rein représente 75% des CCR de l'adulte. Il a pour origine les cellules du TCP. Il se caractérise par une prolifération de cellules claires ayant un cytoplasme riche en lipides et en glycogène, expliquant la couleur jaune de la tumeur.

L'aspect macroscopique de ces tumeurs correspond à une tumeur jaune d'or, arrondie, bien limitée, homogène, nodulaire, hypervascularisée et limitée par une pseudo-capsule (15).

2.2.1.2 Carcinome de type tubulo-papillaire

Le CCR de type tubulo-papillaire représente 10 à 15% des CCR de l'adulte. Il provient des cellules du TCD. Il existe deux sous-types histologiques ayant un pronostic propre :

- les tumeurs de sous-type 1 (73% des cas) sont composées de petites cellules à

cytoplasme basophile, étroit et au noyau de petite taille. Elles sont en général de bon pronostic.

- les tumeurs de sous-type 2 (42% des cas) sont composées de cellules plus larges à cytoplasme éosinophile et au noyau assez volumineux. Leur pronostic est moins bon que le premier sous-type.

L'aspect macroscopique de ces tumeurs correspond à une tumeur de couleur jaune beige, limitée par une pseudo-capsule et de consistance souple et veloutée. Le CCR tubulo-papillaire est souvent multifocal (39%) voire bilatéral (4%) (15).

2.2.1.3 Carcinome de type chromophile

Le CCR de type chromophile représente environ 5% des CCR de l'adulte. Il est issu des cellules intercalaires du tube collecteur et est constitué de grandes cellules pseudo-végétales avec un cytoplasme clairement délimité. Ce cancer est réputé de bon pronostic.

2.2.1.4 Carcinome de type canal collecteur ou de Bellini

Il s'agit du type de CCR le plus rare (moins de 1%).

2.2.1.5 Carcinome à cellules claires inclassables

Il représente 4 à 5% des CCR que la seule analyse morphologique ne peut typer. Il s'agit d'une tumeur tapissée d'une couche de cellules larges, acidophiles, avec un noyau proéminent en « clou de tapissier ». La tumeur est généralement plus petite que les autres CCR. Elle est de couleur blanc-gris et en général mal limitée.

2.2.2 Les tumeurs bénignes

Une tumeur bénigne est une néoformation tissulaire très proche des tissus normaux et dont l'évolution spontanée n'aboutit pas à la mort du sujet. Une tumeur bénigne ne donne pas de métastases.

2.2.2.1 Oncocytome

Il représente 5% des tumeurs rénales. C'est une tumeur bénigne mais elle fait évoquer un cancer à l'imagerie avant la preuve histologique, en effet il se développe à partir des cellules du tube

collecteur du rein et a les mêmes caractéristiques morphologiques qu'un CCR de type chromophile. Il s'agit d'une tumeur constituée de cellules éosinophiles dont le cytoplasme est rempli de mitochondries. Le plus souvent la tumeur est solitaire cependant il existe des formes multifocales.

2.2.2.2 Adénome papillaire

C'est la tumeur rénale la plus fréquente et elle est très souvent découverte de façon fortuite. Il s'agit de lésions multifocales le plus souvent asymptomatiques. Elle coexiste avec d'autres carcinomes tubulo-papillaires. Par définition, les lésions de moins de 5 mm sont appelées adénomes papillaires.

2.2.2.3 Angiomyolipome

Il s'agit d'une tumeur grasseuse qui est diagnostiquée par ses caractéristiques à l'imagerie (hypodense et hyperéchogène). Cette lésion est composée d'un contingent grasseux (souvent le plus abondant), d'un contingent de cellules musculaires lisses et d'un contingent d'origine vasculaire. Ce type de tumeur peut être associé à la sclérose tubéreuse de Bourneville. Elle est 4 fois plus courante chez la femme (12).

2.2.2.4 Adénome métanéphrique

Il s'agit d'une lésion corticale de consistance homogène. Il touche le plus souvent les femmes.

2.2.2.5 Kyste rénal

Un kyste rénal peut être unique ou multiple. Il est très fréquent et son incidence augmente avec l'âge. Un kyste est diagnostiqué à l'imagerie avec son contenu hydrique et ses parois fines et régulières. De plus, après l'injection de produit de contraste, il n'y a pas de rehaussement.

2.2.3 Les tumeurs rares

Les autres formes représentent 15% des cancers du rein. L'incidence de chacune de ces tumeurs est inférieure à 1%.

- tumeurs carcinoïdes

- tumeurs métaphiques
- carcinome sarcomatoïde
- lymphomes
- néphroblastomes
- tumeurs à petites cellules
- métastases provenant d'autres cancers

2.3 Epidémiologie

2.3.1 En France

Localisation	Cas incidents estimés						Décès estimés					
	1980	1990	2000	2005	2010	2012	1980	1990	2000	2005	2010	2012
Lèvre, cavité orale, pharynx	12 444	12 819	11 596	10 408	8 766	8 033	5 160	4 843	4 016	3 436	2 750	2 465
Œsophage	5 362	4 936	4 395	4 089	3 689	3 503	4 750	4 203	3 583	3 240	2 836	2 653
Estomac	5 178	4 788	4 481	4 396	4 336	4 308	4 996	3 951	3 224	3 011	2 881	2 834
Côlon-rectum	12 681	15 589	18 903	20 756	22 570	23 226	7 595	7 995	8 409	8 745	9 142	9 275
Foie*	1 523	2 764	4 523	5 497	6 477	6 867						
Pancréas*	1 715	1 982	2 902	3 802	5 202	5 963						
Larynx	4 513	4 349	3 820	3 473	3 023	2 821	3 781	2 825	1 788	1 332	926	783
Poumon	16 877	19 652	23 210	25 337	27 439	28 211	15 160	18 694	21 117	21 775	21 647	21 326
Mélanome de la peau	786	1 617	2 987	3 919	4 984	5 429	299	480	701	815	920	954
Prostate**	10 013	21 146	39 404	64 457			6 800	9 069	9 259	9 092	8 927	8 876
Testicule	950	1 339	1 773	2 017	2 240	2 317	203	143	106	96	89	85
Vessie	5 855	7 078	8 264	8 876	9 399	9 549	2 652	3 124	3 398	3 499	3 573	3 574
Rein	2 535	3 612	5 118	6 102	7 260	7 781	1 443	1 870	2 266	2 453	2 608	2 651
Système nerveux central	1 276	1 720	2 188	2 449	2 715	2 814	991	1 344	1 613	1 709	1 755	1 761
Thyroïde	343	578	1 080	1 494	2 053	2 324	151	152	150	150	147	145
Tous cancers ***	96 506	122 558	158 333	193 631	194 051	200 350	76 772	85 525	88 687	88 626	86 816	85 255

Figure 15 : Incidence et décès par cancer chez l'homme en France

Localisation	Cas incidents estimés						Décès estimés					
	1980	1990	2000	2005	2010	2012	1980	1990	2000	2005	2010	2012
Lèvre, cavité orale, pharynx	1 410	1 753	2 308	2 707	3 125	3 283	576	656	720	745	741	727
Œsophage	518	637	806	930	1 072	1 129	618	645	688	733	776	791
Estomac	3 539	3 026	2 523	2 379	2 283	2 248	3 734	2 766	2 005	1 762	1 619	1 577
Côlon-rectum	11 625	14 075	16 146	17 406	18 569	18 926	7 569	7 531	7 559	7 780	8 246	8 447
Foie*	386	620	1 030	1 340	1 698	1 856						
Pancréas*	1 085	1 544	2 543	3 498	4 940	5 699						
Larynx	242	292	374	431	483	501	179	170	153	145	130	123
Poumon	1 526	2 682	5 043	7 111	9 903	11 284	2 020	2 841	4 442	5 838	7 721	8 623
Mélanome de la peau	1 493	2 464	3 822	4 653	5 456	5 747	323	491	644	694	720	718
Sein	21 387	30 822	42 696	49 087	48 980	48 763	8 596	10 171	11 000	11 306	11 704	11 886
Col de l'utérus	5 161	3 878	3 336	3 208	3 081	3 028	2 060	1 522	1 256	1 181	1 123	1 102
Corps de l'utérus	4 357	4 679	5 472	6 171	6 935	7 275	1 691	1 633	1 700	1 813	1 962	2 025
Ovaire	3 492	3 899	4 284	4 489	4 592	4 615	2 461	3 075	3 328	3 343	3 225	3 140
Vessie	1 560	1 642	1 773	1 973	2 271	2 416	911	1 044	1 090	1 110	1 172	1 198
Rein	1 360	1 922	2 656	3 133	3 601	3 792	936	1 128	1 246	1 284	1 307	1 306
Système nerveux central	964	1 343	1 726	1 934	2 116	2 185	711	1 056	1 292	1 341	1 318	1 291
Thyroïde	984	1 954	3 588	4 601	5 549	5 887	347	326	279	262	241	230
Tous cancers **	73 314	92 681	119 842	137 487	149 914	155 004	52 481	55 696	58 254	60 202	62 450	63 123

Figure 16 : Incidence et décès par cancer chez la femme en France

2.3.1.1 Mortalité

Le cancer est la première cause de mortalité devant les maladies cardiovasculaires et les accidents de la route avec 148 378 décès en 2012 dont 85 255 hommes et 63 123 femmes. Le cancer du rein représente 3,3% des décès par cancer et se situe au 7^{ème} rang des cancers tous sexes confondus, en terme de mortalité.

Sur 3 957 décès par cancer du rein en 2012, 2 651 concernent l'homme et 1 306 la femme. Chez l'homme, la mortalité par cancer du rein représente 3,1% des décès par cancer et arrive au 6^{ème} rang des cancers. L'âge moyen au décès pour l'homme est de 73 ans. Chez la femme, elle représente 2,4% des décès par cancer et arrive au 7^{ème} rang des cancers. L'âge moyen au décès pour la femme est de 77 ans (16).

Localisation	Homme		Femme	
	Âge moyen au diagnostic	Âge moyen au décès	Âge moyen au diagnostic	Âge moyen au décès
Lèvre, cavité orale, pharynx	62	65	65	70
Œsophage	68	69	72	74
Estomac	71	72	74	76
Côlon-rectum	70	75	73	79
Foie*	69		72	
Pancréas*	69		74	
Larynx	64	68	65	70
Poumon	67	69	66	69
Mélanome de la peau	63	68	60	71
Sein			63	72
Col de l'utérus			54	66
Corps de l'utérus			69	76
Ovaire			66	74
Prostate**		81		
Testicule	38	52		
Vessie	73	76	77	81
Rein	66	73	68	77
Système nerveux central	59	62	61	65
Thyroïde	54	72	52	78
Tous cancers ***	67	72	66	74

Figure 17 : Age moyen au diagnostic et au décès, par cancer, chez l'homme et la femme, en France en 2012

2.3.1.2 Incidence

Le cancer du rein représente environ 3,9% de l'ensemble des cancers de l'adulte, tous sexes confondus en terme d'incidence et se place ainsi au 6^{ème} rang des cancers. En effet, en 2012, le nombre de nouveaux cas estimés de cancer s'élevait à 355 354 dont 200 350 cas chez l'homme et 155 004 chez la femme. En 2012, l'incidence du cancer du rein en France est estimé à 11 573 nouveaux cas. Il se situe chez l'homme au 6^{ème} rang des cancers avec 7 781 nouveaux cas et il est le 3^{ème} cancer urologique après ceux de la prostate et de la vessie. Chez la femme, il se situe au 9^{ème} rang avec 3 792 nouveaux cas (16).

2.3.1.3 Prévalence

Les données les plus récentes concernant la prévalence des cancers en France datent de 2008. La prévalence partielle du cancer du rein à 5 ans au 31 décembre 2008, c'est-à-dire le nombre de personnes ayant eu un diagnostic de cancer durant les cinq années précédentes (2004 à 2008) et en vie au 31/12/2008, est estimé à 32 329 personnes dont 21 372 hommes et 10 957 femmes.

La prévalence partielle du cancer du rein à 10 ans au 31 décembre 2008, c'est-à-dire le nombre de personnes ayant eu un diagnostic de cancer durant les cinq années précédentes (1999 à 2008) et

en vie au 31/12/2008, est estimé à 51 692 personnes dont 33 757 hommes et 17 935 femmes (16).

2.3.1.4 Survie

Durant ces 30 dernières années, la survie du cancer du rein a modérément augmenté, principalement chez les sujets les plus jeunes, avec un pronostic plus favorable chez la femme. Cette évolution est en partie liée au dépistage du cancer du rein qui est de plus en plus précoce (17).

La survie relative à 5 ans des patients atteints d'un cancer du rein est supérieure à 50%, de même pour la survie relative à 10 ans. Elles sont meilleures chez la femme que chez l'homme et sont plus favorables chez les plus jeunes (15 à 44 ans) que chez les plus âgés (75 ans et plus).

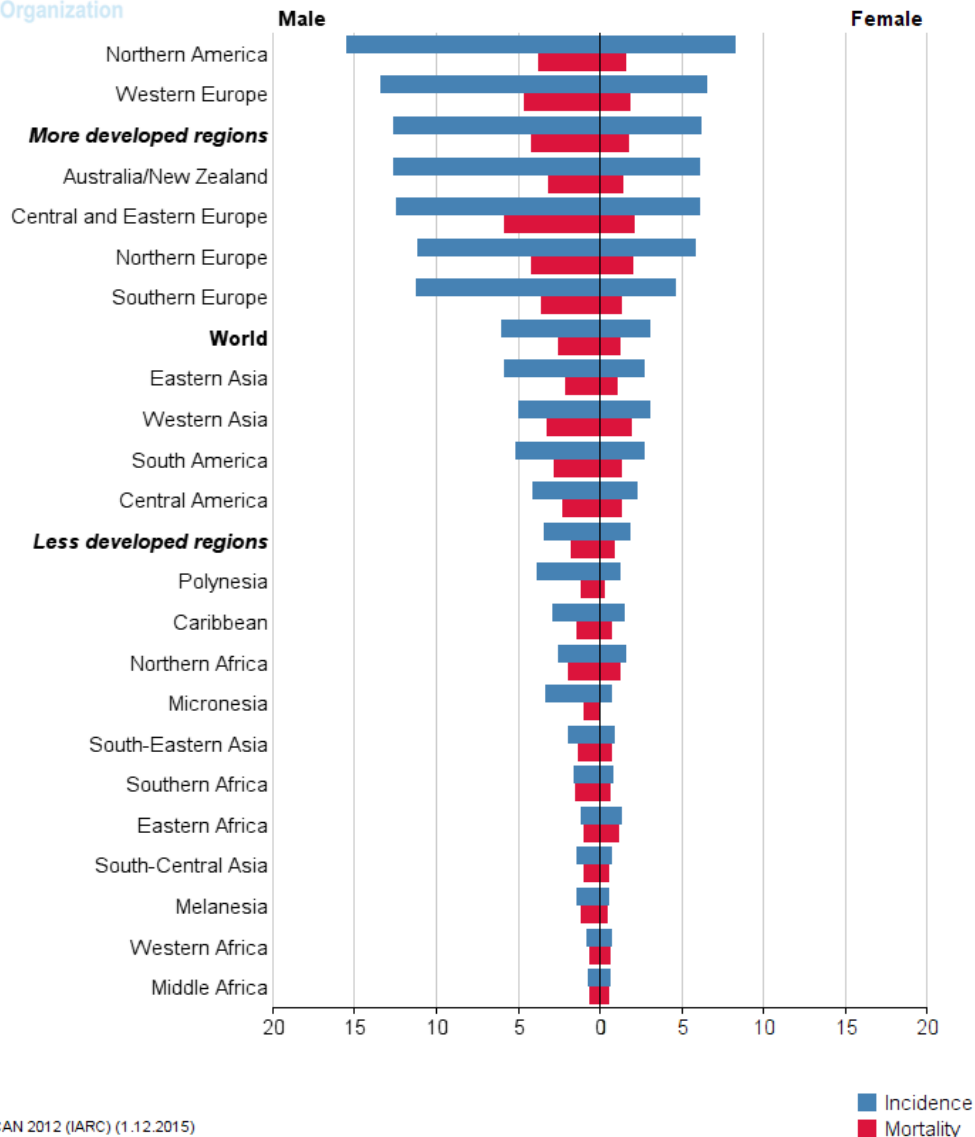
2.3.2 Dans le monde

Les données épidémiologiques présentées ci-dessous sont issues de la base de données GLOBOCAN 2012 publiée par le CIRC (Centre International de Recherche sur le Cancer) (Annexes A, B et C).

2.3.2.1 Mortalité

En 2012, 8 201 575 décès dans le monde étaient dus à un cancer. La mortalité liée au cancer du rein est de 143 406 cas dans le monde dont 52 604 femmes et 90 802 hommes.

La mortalité par cancer du rein est plus élevée dans les pays occidentaux (Amérique du Nord, Europe de l'ouest, Australie) que dans les pays asiatiques et africains.



GLOBOCAN 2012 (IARC) (1.12.2015)

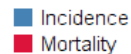


Figure 18 : Répartition géographique des données d'incidence et de mortalité du cancer du rein en 2012

2.3.2.2 Incidence

En 2012, 14 067 894 nouveaux cas de cancer ont été diagnostiqués dans le monde. L'incidence du cancer du rein dans le monde est estimée à 337 860 nouveaux cas dont 123 936 femmes et 213 924 hommes.

L'incidence du cancer du rein était plus élevée dans les pays occidentaux (Amérique du Nord, Europe de l'ouest, Australie) que dans les pays asiatiques et africains. Cette répartition géographique dans le monde peut être expliquée par le nombre plus élevé d'examen d'imagerie réalisés dans les pays occidentaux et donc du nombre plus important de cancers du rein diagnostiqués.

2.4 Facteurs de risque

On distingue, parmi les facteurs de risque identifiés, les facteurs de risque endogènes et exogènes.

2.4.1 Facteurs endogènes

2.4.1.1 L'âge

Le cancer du rein touche principalement les personnes d'un âge avancé. L'âge moyen de survenue est de 60 ans et l'âge moyen au moment du diagnostic est de 65 ans. Mais il peut toucher également des personnes plus jeunes (18).

2.4.1.2 Le sexe

Les hommes sont deux fois plus touchés que les femmes.

2.4.1.3 Les facteurs génétiques

Le cancer est lié à une accumulation d'altérations génétiques acquises au cours de la vie. Cependant, certaines altérations ne peuvent être acquises et sont héritées d'un des deux parents. Dans ce cas toutes les cellules sont touchées, l'altération peut alors être transmise aux descendants. Dans ces familles, la probabilité de développer un cancer est plus importante (18).

Parmi les cancers du rein, 2 à 3% d'entre eux sont liés à des prédispositions héréditaires. Ils touchent le plus souvent des personnes jeunes. Une des altérations génétiques les plus fréquentes est une mutation au niveau du gène VHL, gène suppresseur de tumeurs porté par le bras court du chromosome 3 (19).

2.4.1.4 L'hypertension artérielle

D'après l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), en 2008, environ 40% des personnes âgées de plus de 25 ans dans le monde présentaient une hypertension diagnostiquée. Il est donc difficile d'évaluer le rôle de l'hypertension dans le développement du cancer du rein, cependant de nombreuses études montrent que l'HTA prédispose à cette maladie.

La majorité des études montrent qu'une hypertension évoluant depuis plusieurs années ainsi que des valeurs tensionnelles élevées augmentent le risque de développer un cancer du rein. Le risque

augmente avec les valeurs de la PA mesurées. La diminution de la tension artérielle entraîne une diminution du risque de développer un cancer avec le temps.

Le risque de développer un cancer chez des individus à la fois obèses et hypertendus est augmenté par rapport à un individu ne présentant qu'une des deux pathologies (13). Une explication possible serait une augmentation de la peroxydation lipidique (12).

2.4.1.5 L'obésité

Un des mécanismes responsables serait, comme dans le cas de l'HTA, la peroxydation lipidique des tubules rénaux proximaux. Les produits résultant de ce mécanisme réagiraient avec l'ADN et mèneraient à des mutations de l'ADN cellulaire. Ces mutations peuvent être à l'origine de la formation de cellules malignes. Néanmoins, ce mécanisme n'est pas clairement validé.

2.4.1.6 L'insuffisance rénale avec dialyse

Un traitement par dialyse à long terme (plus de trois ans) favorise l'apparition de kystes dans le(s) rein(s). Cette affection augmente le risque de développer un cancer du rein et plus précisément un cancer tubulo-papillaire. L'incidence est dix fois plus élevée que dans la population générale (14). De même, le risque de cancer du rein est plus important chez les patients transplantés, dans ce cas, le rein d'origine est plus souvent touché que le rein transplanté (15).

Ces risques justifient une surveillance annuelle échographique des reins chez ces patients.

2.4.2 Facteurs exogènes

2.4.2.1 Le tabac

Le tabac joue un rôle clairement établi dans le développement du cancer du rein et en est le principal facteur de risque, en effet, il est classé dans le groupe 1 du classement du CIRC. En effet un homme fumeur a 50% de risque supplémentaire, par rapport à un non-fumeur, de développer un cancer du rein (18). Le risque augmente avec le nombre de cigarettes fumées. L'arrêt du tabac réduit le risque à long terme.

Ceci peut s'expliquer par le rôle du rein dans l'élimination des substances cancérigènes contenues dans le tabac et la fumée de cigarette, qui vont alors activer certaines voies cellulaires contribuant au développement du cancer du rein. De plus, certaines molécules comme les N-nitrosamines

spécifiques du tabac provoquent des dommages sur l'ADN des cellules.

Groupe 1	Agent cancérigène pour l'homme	118 agents
Groupe 2A	Agent probablement cancérigène pour l'homme	79 agents
Groupe 2B	Agent peut-être cancérigène pour l'homme	290 agents
Groupe 3	Agent inclassable quant à sa cancérigénicité pour l'homme	501 agents
Groupe 4	Agent probablement pas cancérigène pour l'homme	1 agent

Tableau 1 : Agents classés par le CIRC (Fev 2016)

2.4.2.2 Pratique professionnelle

Les carcinogènes professionnels qui augmentent le risque de survenue du cancer du rein sont difficiles à étudier. Cependant l'exposition professionnelle à certains produits chimiques (cadmium, trichloroéthylène, ...) semble impliquée, néanmoins aucun lien n'a été clairement établi (20).

2.4.2.3 Alimentation

Il semblerait qu'une alimentation hypercalorique ou une surconsommation de thé ou de café soit impliquées dans l'augmentation du risque de cancer du rein.

En revanche, il semblerait que la pratique régulière d'une activité sportive ainsi qu'une consommation riche en fruits et légumes réduiraient le risque de développer un cancer du rein.

2.4.2.4 Toxiques et xénobiotiques

Le rein est particulièrement sensible à l'action des toxiques en raison de son activité métabolique importante ainsi qu'à ses fonctions d'excrétion et de concentration des xénobiotiques. En effet, le débit sanguin rénal représentant 20% du débit sanguin cardiaque, le rein est fortement exposé par sa filtration glomérulaire élevée et sa forte activité de transport. Certains toxiques peuvent ainsi provoquer des lésions rénales au niveau du glomérule ou encore des tubules, et également provoquer des tumeurs malignes (20).

2.5 Dépistage

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

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

2.6 Diagnostic

Le plus souvent, le cancer du rein est découvert par hasard au cours d'une échographie ou d'un scanner de l'abdomen réalisé pour une autre raison. Le cancer du rein ne provoque pas de symptômes aux premiers stades de développement et c'est seulement pour les formes les plus avancées que des signes apparaissent tels que la triade dans 6 à 10% des cas : hématurie, douleur du flanc, masse palpable abdominale, ou par d'autres signes non spécifiques dans 30% des cas (amaigrissement, fatigue, fièvre, ...), on parle de syndrome paranéoplasique. Dans un tiers des cas, le cancer du rein est diagnostiqué à un stade déjà métastatique, métastases ayant une localisation principalement pulmonaire (75%), osseuse, hépatique ou cérébrale. Le cancer du rein étant découvert avec présence de métastases dans 25% des cas (18,22).

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

2.6.1 L'échographie abdominale

L'échographie abdominale est une méthode non invasive permettant de réaliser des coupes longitudinales, transversales, frontales, sagittales ou obliques. Elle permet de mettre en évidence une masse solide ou kystique, avec parfois des calcifications. L'échographie a une sensibilité de 85% pour les lésions de plus de 3 cm, de 60% pour les tumeurs inférieures à 3 cm, mais une faible spécificité. En cas d'obésité, l'image peut manquer de netteté, ce n'est donc pas un examen de référence. Cependant, son faible coût en fait un très bon examen de routine (23,24).



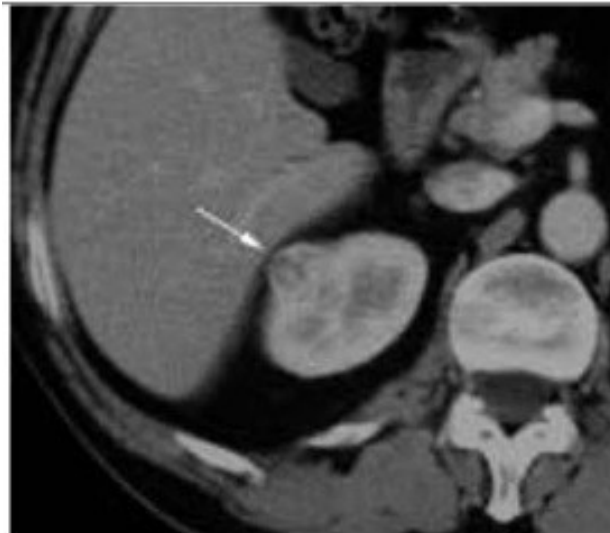
Figure 19 : Carcinome rénal à cellules claires observé par échographie (24)

2.6.2 La tomodensitométrie (TDM) abdominale

La tomodensitométrie, appelée couramment « scanner », consiste à mesurer l'absorption des rayons X par les tissus. Elle permet d'obtenir des images en 2D ou 3D des structures anatomiques, d'étudier en détails la cavité abdominale et ses organes, et de rechercher la présence éventuelle de métastases, d'un envahissement veineux ou des ganglions au contact de la tumeur.

Le protocole suivi dans l'exploration du rein comprend un passage avant et un passage après administration d'un produit de contraste. C'est l'examen de référence pour suivre l'évolution de la maladie (25). L'inconvénient de cette méthode est la dose de rayons X reçue par le patient, en effet, la quantité de rayons X utilisée dans ce protocole correspond à ce que reçoit une personne en trois ans par le rayonnement naturel.

La TDM est contre-indiquée en cas de grossesse, d'insuffisance rénale ou d'allergie aux produits de contraste. Chez les patients atteints de diabète de type 2, ceux traités par metformine doivent arrêter le traitement le jour de l'examen et le reprendre 48h après l'examen, avec un avis médical. En effet, les produits de contraste iodés sont susceptibles de provoquer des néphropathies et de diminuer la fonction rénale. La metformine étant éliminée par voie rénale, on a alors une accumulation de metformine en cas d'administration de produits de contraste iodés, avec un risque élevé d'acidose lactique. L'acidose lactique se caractérisant par des crampes, une asthénie sévère et des douleurs abdominales et thoraciques peut provoquer un coma et la mort (26,27).



*Figure 20 : Carcinome rénal à cellules claires
observé par TDM (24)*

2.6.3 L'imagerie par résonance médicale (IRM)

L'IRM repose sur le principe de la résonance magnétique nucléaire des atomes composant les tissus.

On utilise les IRM dans les cas suivants :

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

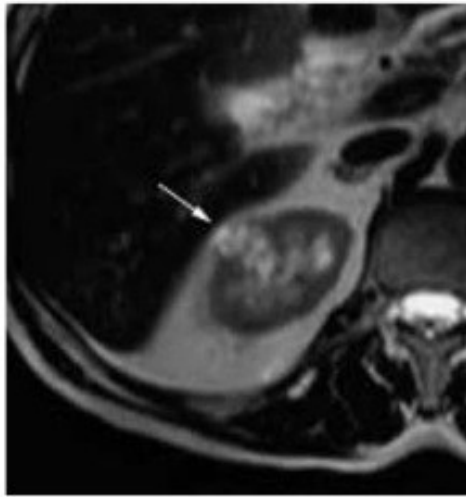


Figure 21 : Carcinome rénal à cellules claires observé par IRM (15)

2.6.4 La biologie

Le bilan biologique inclut obligatoirement deux examens : la numération de formule sanguine (NFS) qui permet de détecter une anémie ou une polyglobulie, et la créatininémie (créatinine plasmatique) qui permet d'évaluer la fonction rénale. On effectue également un contrôle de la vitesse de sédimentation et de la C-Reactive Protein (CRP) qui, quand elles sont élevées, peuvent indiquer un état infectieux lié au cancer (18).

Aujourd'hui il n'y a pas de marqueur biologique spécifique au cancer du rein. Cependant de nombreuses études visent à rechercher des biomarqueurs prédictifs de la réponse aux différents traitements. C'est le cas des études suivantes :

- NEORAD (ARTIC) : Essai de phase 2 visant à rechercher et évaluer des biomarqueurs prédictifs de la réponse au traitement de première ligne par évérolimus, avant et après néphrectomie, chez des patients ayant un carcinome rénal à cellules claires avancé ou en situation métastatique.
- LOC 10-22 (CHU Rennes) : Étude visant à identifier les facteurs cliniques et biologiques prédictifs de la réponse aux thérapies ciblées, chez des patients ayant un cancer du rein.
- CA 9 (CHU Saint-Etienne) : Essai pilote évaluant le biomarqueur sérique CA9 comme marqueur de la réponse au traitement, chez les patients ayant un cancer du rein métastatique.

2.6.5 La biopsie

Dans certains cas, une biopsie percutanée réalisée avant la chirurgie est nécessaire, notamment, lors de tumeurs multiples, chez des patients à haut risque chirurgical, lors de rein unique ou encore d'insuffisance rénale. C'est un geste le plus souvent réalisé, sous TDM ou sous échographie, en ambulatoire et sous anesthésie locale. C'est une technique très bien tolérée mais qui peut être contre-indiquée en raison d'un risque de dissémination tumorale possible ou d'un risque hémorragique lié à la ponction ainsi qu'en présence de masse kystique.

2.6.6 Bilan d'extension

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

- recherche systématique de la présence de métastases pulmonaires par TDM thoracique
- recherche de la présence de métastases osseuses par scintigraphie (quand présence de 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

2.7 Facteurs pronostiques

La prise en charge thérapeutique des patients est déterminée en fonction des différents facteurs pronostiques (anatomiques, histologiques, cliniques et biologiques). Ils permettent également de démontrer l'agressivité de la maladie et son extension, ainsi que d'évaluer l'évolution de la maladie et l'efficacité du traitement. Ils vont servir également de facteurs d'inclusion ou d'exclusion des patients dans les essais cliniques.

2.7.1 Principaux facteurs pronostiques

2.7.1.1 Classification histologique

La classification histologique actuellement recommandée est celle de l'OMS de 2004. Elle différencie les tumeurs épithéliales des tumeurs non épithéliales. Il existe différents types de tumeurs et de nombreux sous-types.

2.7.1.2 Classification et stade TNM

La classification TNM des tumeurs rénales est la classification actuellement recommandée par la Haute Autorité de Santé (HAS). Il s'agit de la 7ème édition publiée en 2009 et mise à jour en 2012 par l'Union Internationale Contre Le Cancer (UICC). Il s'agit d'un classement des cancers en fonction de l'extension anatomique de la tumeur selon trois critères : la taille de la tumeur (**T**), le niveau de propagation dans les ganglions lymphatiques (**N**), et l'existence de métastases à distance (**M**).

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

Tableau 2 : Classification UICC TNM des carcinomes rénaux (2009) (23)

En fonction des critères TNM, différents stades sont définis. Ils permettront de définir le pronostic de la tumeur, le stade IV étant celui du moins bon pronostic. Dès qu'il y a présence de métastases, le stade IV est directement associé.

Stade de la tumeur	Critères TNM
Stade I	T1, N0, M0
Stade II	T2, N0, M0
Stade III	T3, N0, M0 T1-T3, N1, M0
Stade IV	T4, N0-N1, M0 Tous les T, N0-N1, M1

Tableau 3 : Stades TNM 2009 (28)

2.7.1.3 Grade de Fuhrman

Le grade de Fuhrman est un facteur pronostique histologique qui dépend de 4 paramètres :

- la taille des noyaux : 10/15/20 microns
- les contours des noyaux : réguliers/irréguliers
- la présence de nucléole à différents grossissements : x400/x100
- la présence de cellules monstrueuses (grade IV)

Dans ce cas, le type cellulaire et l'architecture tumorale ne sont pas pris en compte. Le grade de Fuhrman comporte 4 grades de I à IV. Le grade IV ayant le plus mauvais pronostic et ayant le plus grand pourcentage de survenue de métastases. De plus, la présence d'une composante sarcomatoïde est un facteur de mauvais pronostic et est associée à un grade IV de Fuhrman. Le grade de Fuhrman est aujourd'hui, avec le stade TNM, le facteur pronostique le plus utilisé par les oncologues, en effet, même si son intérêt est discuté dans les CCR chromophobes et tubulo-papillaires, le grade de Fuhrman est simple, reproductible et a la plus grande valeur pronostique (21,29).

Grade	Noyaux	Nucléoles	Cellules monstreuses	0%	Survie
I	Ronds, réguliers Environ 10 µm	Absents ou imperceptibles	0	28%	5 ans : 84% 10 ans : 69%
II	Ronds, discrètes irrégularités Environ 15µm	Visibles et petits au grossissement x400	0	30%	5 ans : 77% 10 ans : 53%
III	Très irréguliers Environ 20µm	Visibles et proéminents au grossissement x100	0	30%	5 ans : 58% 10 ans : 37%
IV	Environ 20µm	Chromatine irrégulière	Cellules monstreuses multilobées	10%	5 ans : 42% 10 ans : 28%

Tableau 4 : Grades de Fuhrman (29,30)

2.7.2 Autres facteurs pronostiques

Un certain nombre de systèmes pronostiques ont été décrits dans les cancers du rein. Ces systèmes ont en général une meilleure performance pronostique que la classification TNM. 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.

Facteurs cliniques	Performance status, 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	Grade de Fuhrman, sous-type histologique, composante sarcomatoïde, invasion microvasculaire, nécrose tumorale et envahissement du système collecteur.
Facteurs moléculaires	Anhydrase carbonique IX (CaIX), les facteurs de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF), les facteurs induits par l'hypoxie (HIF), p53, PTEN, Cadhérine E, CD44.

Tableau 5 : Principaux facteurs pronostiques dans le cancer du rein (23)

Plusieurs facteurs de risque sont étudiés comme l'état de santé général du patient évalué à l'aide de l'indice de Karnofsky ainsi qu'à travers le statut clinique de l'ECOG-PS (Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status).

Le patient ne présente aucun signe ou symptôme de maladie	100%
Le patient est capable de réaliser les activités normales de la vie quotidienne, symptômes ou signes mineurs de la maladie	90%
Le patient est capable de réaliser les activités normales de la vie quotidienne avec effort, quelques symptômes ou signes mineurs	80%
Le patient est capable de se prendre en charge, mais est incapable de mener une vie 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 particuliers	40%
Le patient est sévèrement handicapé	30%
Le patient, très malade, nécessite un traitement de soutien actif	20%
Le patient est moribond, le processus fatal progressant rapidement	10%

Tableau 6 : Indice de Karnofsky

GRADE	
0	Activité normale
1	Patient restreint dans son activité physique mais restant ambulateur
2	Patient alité moins de 50% du temps
3	Patient complètement alité

Tableau 7 : ECOG – PS

On étudie également les taux d'hémoglobine et de calcium dans le sang, ainsi que le délai entre le diagnostic de la maladie et le début du traitement, cette classification MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Center) est la plus utilisée actuellement pour le cancer du rein (31).

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 13g/dL pour l'homme et 12g/dL pour la femme
Taux sérique élevé de calcium corrigé	Supérieur à 10mg/dL
Nombre de sites métastatiques	Plus d'un site métastatique
Délai entre le diagnostic initial et randomisation	Inférieur à 1 an

Tableau 8 : Facteurs de risques pronostiques selon la classification MSKCC ou groupes pronostiques de Motzer.

Le pronostic des patients est divisé en trois catégories en fonction du nombre de facteurs péjoratifs :

- bon : 0 à 1 facteur péjoratif
- intermédiaire : 2 à 3 facteurs péjoratifs
- mauvais : 4 à 5 facteurs péjoratifs

Partie 2 : Les traitements du cancer du rein

1 Les différents traitements

1.1 Prise en charge des formes localisées

1.1.1 Néphrectomie

1.1.1.1 Néphrectomie totale

Dans le cas d'une tumeur de moins de 4 cm, la néphrectomie totale est très peu réalisée compte tenu de la surmortalité à long terme par rapport à une néphrectomie partielle.

De nos jours, la néphrectomie totale est recommandée pour :

- les tumeurs localisées du rein (stades T1-T2 N0NxM0) pour lesquelles une chirurgie partielle n'est pas réalisable. Dans ce cas, la laparoscopie est devenue la voie de référence.
- les tumeurs du rein localement avancées (stade T3).

1.1.1.2 Néphrectomie partielle

La néphrectomie partielle permet de réaliser une exérèse complète de la tumeur rénale, tout en préservant le parenchyme rénal sain. Elle est aujourd'hui le traitement curatif à privilégier pour toutes les tumeurs T1 (tumeurs < 7 cm) sous réserve de l'obtention de marges saines. La chirurgie ouverte reste la technique de référence dans la néphrectomie partielle, en effet le taux de complications périopératoires et la durée d'ischémie sont supérieurs en chirurgie laparoscopie par rapport à la chirurgie ouverte cependant, ces différences ont tendance à diminuer avec l'expérience de l'opérateur.

La survie globale est supérieure pour la néphrectomie partielle comparé à la néphrectomie totale probablement grâce à la préservation de la fonction rénale. De plus, l'utilisation des molécules anti-angiogéniques en situation néoadjuvante pourrait induire une réduction de taille de la masse

tumorale et ainsi élargir le champ de la néphrectomie partielle (32,33).

1.1.2 Techniques mini-invasives et conservatrices

Pour les personnes âgées ou porteuses de comorbidités, pour lesquelles la chirurgie est déconseillée, les traitements thermo-ablatifs sont recommandés par l'Association française d'urologie pour des tumeurs de moins de 3 cm (17). L'intérêt de ces techniques est représenté par leur caractère mini-invasif, l'épargne néphronique et leurs complications moins fréquentes que le traitement chirurgical.

Les techniques mini-invasives sont indiquées pour :

- les petites tumeurs corticales chez le patient âgé
- les patients avec des comorbidités et un risque chirurgical élevés
- les patients à risque génétique de développement de tumeurs multiples
- les tumeurs bilatérales
- les patients présentant un rein unique

Il existe peu de contre-indications absolues des traitements ablatifs excepté les troubles sévères de la coagulation (23).

1.1.2.1 La cryoablation

La cryothérapie consiste à détruire un volume tumoral en l'exposant à des températures très basses. L'effet biologique de la cryothérapie est lié à deux mécanismes :

- destruction cellulaire immédiate par explosion de la membrane cellulaire liée à un effet osmotique et une dénaturation des protéines cellulaires
- ischémie tissulaire par altération de la microcirculation, entraînant une nécrose puis une fibrose dans le mois qui suit la procédure.

La température létale d'une cellule tumorale est de -20°C , pour obtenir une destruction complète de la tumeur, la totalité de la lésion doit être couverte par l'isotherme -40°C . La marge de sécurité péri-tumorale est de 10 mm.

Deux cycles de refroidissement-réchauffement sont nécessaires pour l'exacerbation des lésions tissulaires. Le refroidissement de la sonde de cryothérapie est effectué grâce à l'argon en phase gazeuse. La cryothérapie se faisant initialement par laparoscopie, suite à la réduction de la taille des

cryosondes, elle peut être maintenant réalisée par voie percutanée sous contrôle de la vue sous échographie, tomodensitométrie ou IRM (34).

1.1.2.2 La radiofréquence

La radiofréquence est une technique ablatrice utilisant la chaleur. Cette méthode consiste en une nécrose de coagulation par exposition de la tumeur à une température supérieure à 60°C induite par conversion de l'onde de radiofréquence en chaleur. Les protéines sont alors dénaturées et les membranes plasmiques cellulaires désintégrées. La température optimale se situe entre 50 et 100°C. L'effet est dépendant de la durée d'application et de la température, la durée recommandée aux marges est de 5 min à une température supérieure à 60°C (34).

1.1.3 Surveillance active

On peut chez des patients âgés de plus de 75 ans présentant des comorbidités élevées, choisir de surveiller régulièrement une petite tumeur du rein (<4 cm) car la plupart d'entre elles évoluent lentement (+2-3 mm/an). La surveillance se fait par échographie ou scanner tous les six mois.

1.2 Prise en charge des formes métastatiques

1.2.1 Traitement chirurgical

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

La résection complète des métastases apporte un bénéfice en termes de survie à 5 ans, pouvant aller jusqu'à 60% en cas de localisation unique. La chirurgie des métastases concerne les groupes à bon pronostic de Motzer, en effet, un patient pouvant bénéficier d'une chirurgie des métastases doit répondre à plusieurs critères (23) :

- un intervalle libre supérieur à 12 mois entre la néphrectomie et l'évolution métastatique
- une métastase unique
- une première métastase
- un bon état général

- un âge inférieur à 60 ans
- un caractère asynchrone de la métastase

1.2.2 Traitement médical

1.2.2.1 Chimiothérapie

Le cancer du rein métastatique a un caractère chimio- et radio-résistant avec des taux de réponses objectives inférieurs à 10% pour les monochimiothérapies (gemcitabine, vinorelbine, capécitabine, 5-fluorouracile, ixabépilone ou les taxanes), et des taux de réponses inférieurs à 15% pour les polychimiothérapie, apportant en plus une toxicité surajoutée.

1.2.2.2 Immunothérapie

Aujourd'hui, deux cytokines ont une autorisation de mise sur le marché (AMM) en France dans le cancer du rein métastatique : l'interleukine-2 et l'interféron-alpha. Les taux de réponses sont de l'ordre de 10 à 15%. L'association des deux cytokines semble un peu plus efficace cependant elle provoque une toxicité vasculo-rénale et immuno-allergique plus importante, sans amélioration significative de la survie médiane.

1.2.2.3 Thérapies ciblées

Les thérapies ciblées utilisées aujourd'hui dans le traitement du cancer du rein ont soit une action inhibitrice de l'angiogenèse via un anticorps monoclonal anti-VEGF ou via un inhibiteur de la protéine tyrosine-kinase (ITK) du récepteur du VEGF, soit une action inhibitrice de la voie de signalisation PI3K/AkT/mTOR ayant alors un impact sur la régulation du métabolisme, la croissance et la survie cellulaire.

2 Les thérapies ciblées

2.1 Définition

L'amélioration de la prise en charge du cancer est liée à la découverte des différentes voies de signalisation. Ces voies vont être impliquées dans la croissance, la survie cellulaire mais aussi dans

le recrutement de nouveaux vaisseaux par les cellules tumorales que l'on appelle angiogénèse. Cette meilleure compréhension des processus tumoraux a permis la mise au point de molécules qui vont, non plus détruire l'ensemble des cellules, mais cibler et moduler l'environnement de la cellule tumorale.

Depuis le début des années 2000, l'apparition des thérapies ciblées est devenue une nouvelle alternative dans le traitement du cancer du rein métastatique. En effet, grâce à son action spécifique sur les cibles cellulaires impliquées dans le développement des tumeurs, les thérapies ciblées limitent les effets secondaires sur les cellules saines. Les thérapies ciblées par voie orale (TCVO) ont également l'avantage de faciliter l'observance et la qualité de vie du patient grâce à leur voie d'administration.

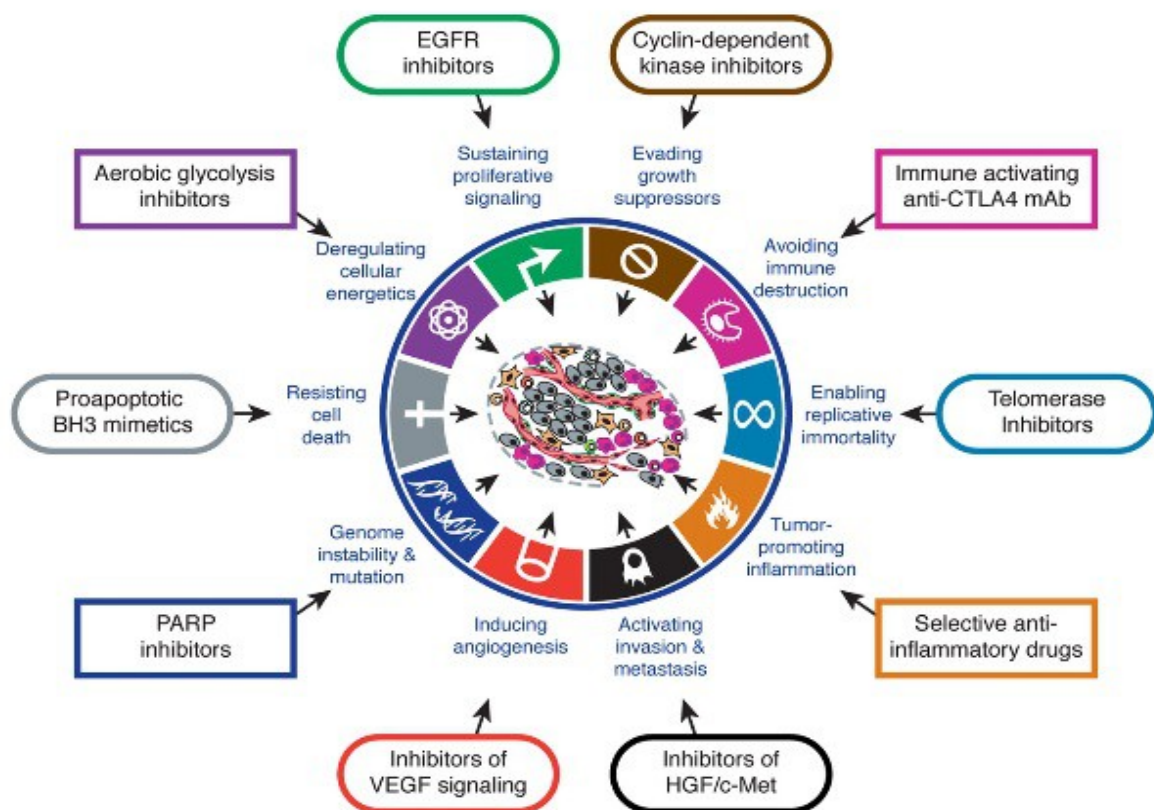


Figure 22 : La cible des thérapies ciblées sur les différents mécanismes de l'oncogénèse (6)

2.2 Les cibles

L'activation de la voie du VEGF/VEGF-R initie une cascade de transduction entraînant les voies effectrices RAS/RAF/MEK/ERK et PI3K/AkT/mTOR.

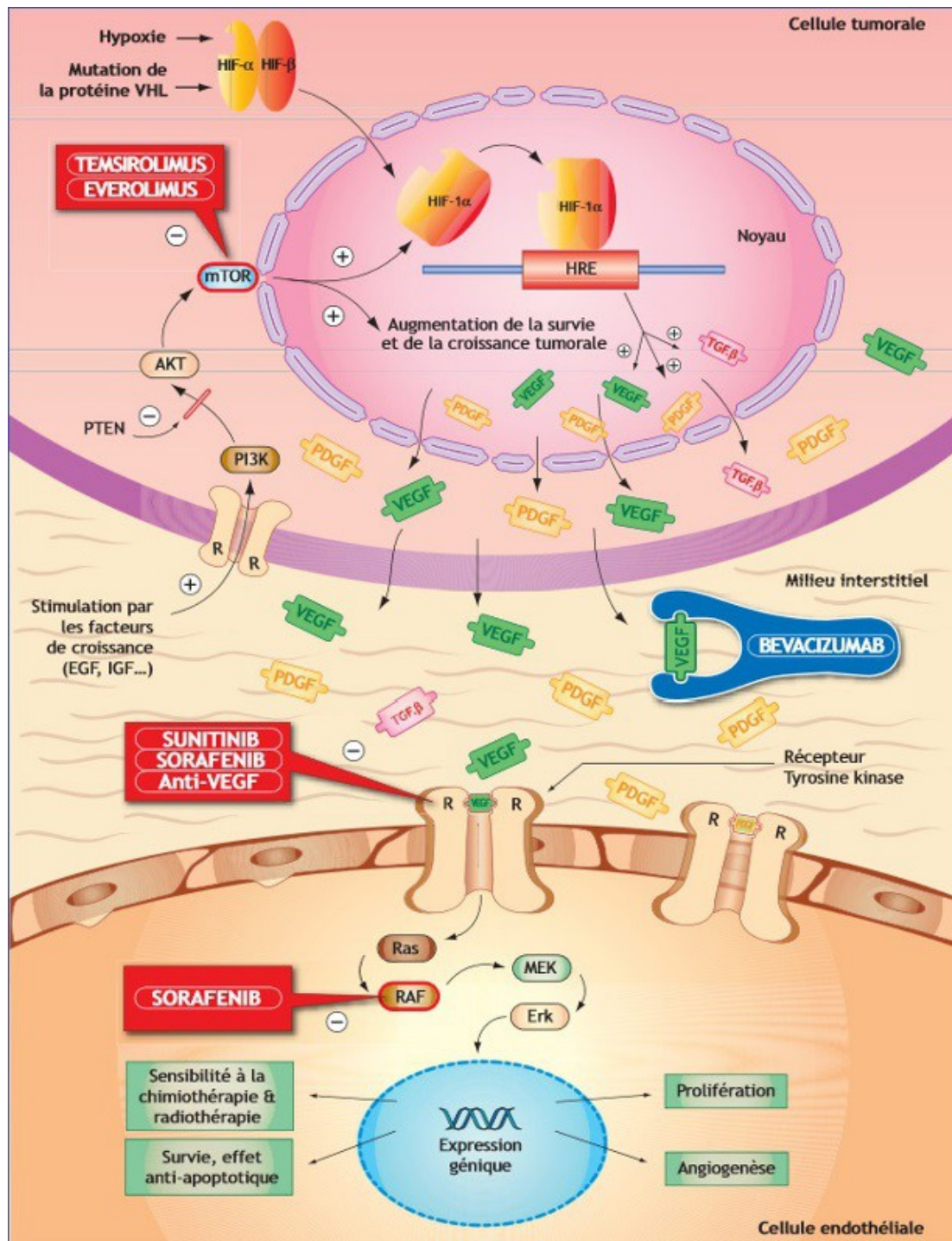


Figure 23 : Site d'action des différentes thérapies ciblées sur les deux voies de signalisation principales impliquées dans le cancer du rein (36)

2.2.1 La voie du VEGF/VEGF-R

2.2.1.1 Le VEGF

Sur le plan protéique, le terme VEGF regroupe une famille de six glycoprotéines. Le principal facteur impliqué dans l'angiogenèse est le VEGF-A, appelé plus communément VEGF, existant sous plusieurs isoformes. Les isoformes diffèrent par le nombre d'acides aminés. L'isoforme le plus exprimé dans les processus tumoraux est l'isoforme 165.

Le VEGF formé va se fixer sur ses récepteurs présents en faible nombre sur les cellules tumorales et en grand nombre sur les cellules endothéliales. Ses récepteurs sont eux-mêmes surexprimés en condition d'hypoxie. Cette liaison va entraîner un changement de conformation du VEGF ainsi que sa dimérisation, on obtient alors une conformation active du VEGF. Le passage à cette conformation va permettre le démasquage du site de fixation de l'ATP, ce qui conduit à l'autophosphorylation du récepteur et à la potentialisation des activités tyrosine-kinases intracellulaires (36).

2.2.1.2 Le VEGF-R : Récepteur tyrosine-kinase (RTK)

Les ITK bloquent l'activité tyrosine-kinase d'un récepteur ou d'une protéine cytoplasmique indispensable à la transduction du signal de prolifération. Les récepteurs tyrosine-kinase constituent une grande famille de récepteurs largement répandus dans les tissus. Ils possèdent un domaine de liaison N-terminal extracellulaire où vient se fixer le ligand, un domaine transmembranaire et un domaine intracellulaire C-terminal formé de deux domaines : un domaine catalytique (activité kinase), qui fixe une molécule d'ATP, lie et phosphoryle la cible, et un domaine de régulation allostérique qui module l'activité catalytique (37).

A l'état physiologique, l'activation d'un RTK par son ligand est éphémère. En effet, après son activation, le récepteur est endocyté puis dégradé dans les lysosomes de la cellule. A l'état de cancer, il n'y a plus de rétrocontrôle négatif par les lysosomes, on a alors une activation constante des RTK.

2.2.2 La voie RAS/RAF/MEK/ERK

2.2.2.1 La voie de signalisation

Cette voie est aussi appelée la voie MAP-kinases (mitogene activated protein kinases).

L'autophosphorylation du récepteur VEGF-R va permettre l'activation de RAS par l'intermédiaire des protéines SHC, GRB2 et SOS1. RAS va entraîner la phosphorylation et donc l'activation de la sérine/thréonine kinase RAF. RAF va ensuite entraîner la phosphorylation et l'activation de MEK, qui va à son tour, entraîner la phosphorylation et l'activation de ERK. La protéine ERK va ensuite passer dans le noyau cellulaire et activer des facteurs de transcription tels que ELK1, C-MYC et C-JUN. Une mutation de la protéine RAS peut provoquer l'activation de plusieurs protéines en aval (RAF/MEK/ERK) permettant ainsi la prolifération cellulaire, l'angiogenèse, la différenciation, l'adhérence et la survie cellulaire (37,38).

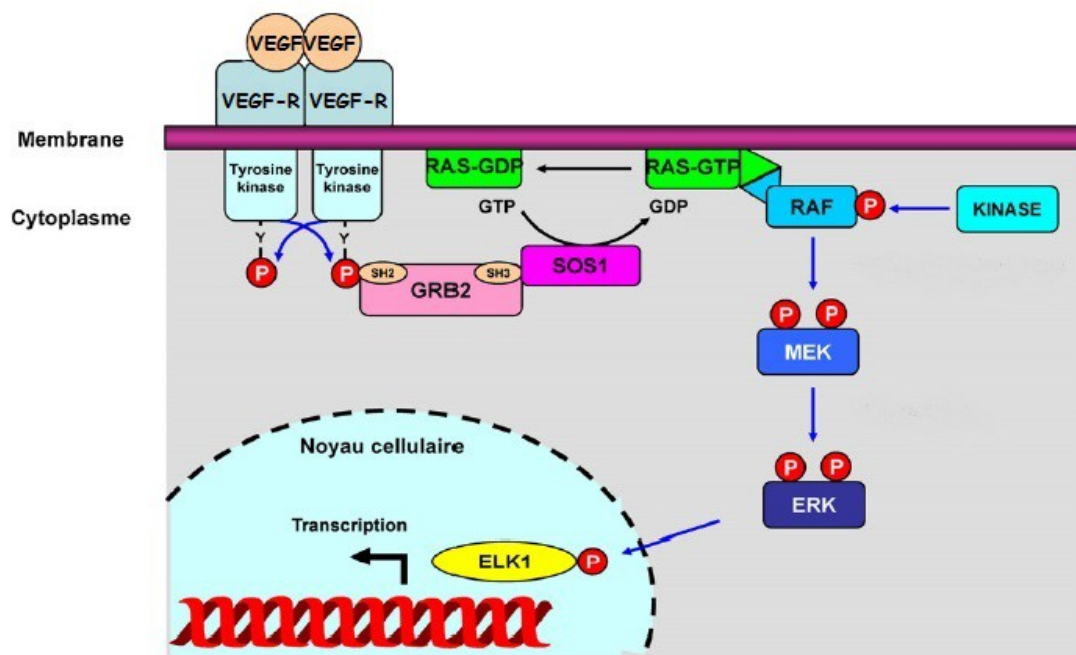


Figure 24 : Voie Ras/Raf/MEK/Er (37)

2.2.2.2 Les ITK

Aujourd'hui, il existe deux familles d'anti-angiogéniques capables d'inhiber la voie du VEGF : les anticorps monoclonaux qui inhibent directement le VEGF et les ITK qui agissent au niveau du domaine tyrosine-kinase intracellulaire du récepteur VEGFR. A l'heure actuelle, il existe un seul anticorps monoclonal indiqué dans la prise en charge du cancer du rein en France, il s'agit du bévacizumab (Avastin®). Administré par voie injectable, il ne sera pas détaillé ici. On détaillera les ITK actuellement utilisés dans le traitement du cancer du rein en France et administrés par voie orale tels que le sunitinib (Sutent®), le sorafénib (Nexavar®), le pazopanib (Votrient®) et l'axitinib (Inlyta®).

Les ITK pénètrent dans la cellule et bloquent de façon spécifique l'activité tyrosine-kinase en rentrant en compétition directement ou indirectement avec l'ATP, on les appelle des ATP-mimétiques. Ainsi, ils empêchent la phosphorylation des tyrosine-kinases bloquant ainsi la transduction du signal.

Les ITK présentent différents modes de liaison à la protéine kinase :

- Les ITK de type I

Ces molécules reconnaissent la conformation active de la kinase. Elles se lient au site de liaison de l'ATP en présentant un à trois atomes d'hydrogène. Sa fixation est possible grâce à son noyau oxindole qui prend la place de l'adénine. C'est le cas du sunitinib (36).

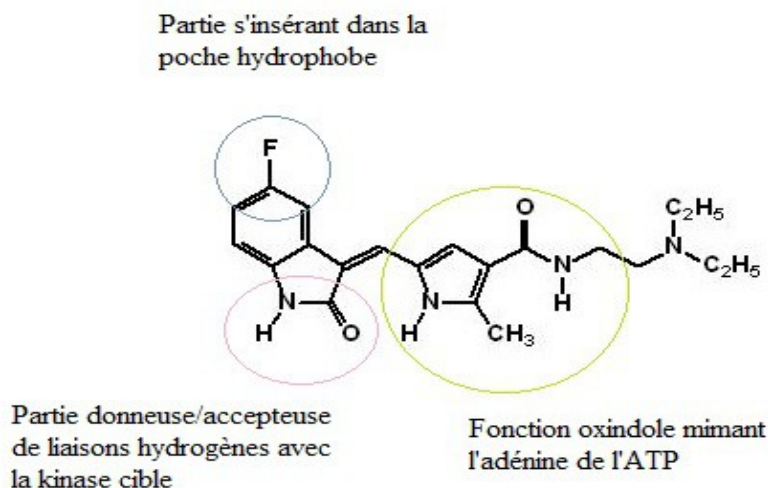


Figure 25 : Relation structure-activité du sunitinib

- Les ITK de type II

Ces molécules vont interagir avec la conformation inactive de la kinase. Elles vont être en compétition indirecte avec l'ATP en occupant la poche hydrophobe adjacente au site de liaison de l'ATP. Elle établit des liaisons hydrogènes avec sa cible grâce à sa fonction urée. Son cycle pyridyle occupe la partie adénine du site de l'ATP. C'est le cas du sorafénib (36).

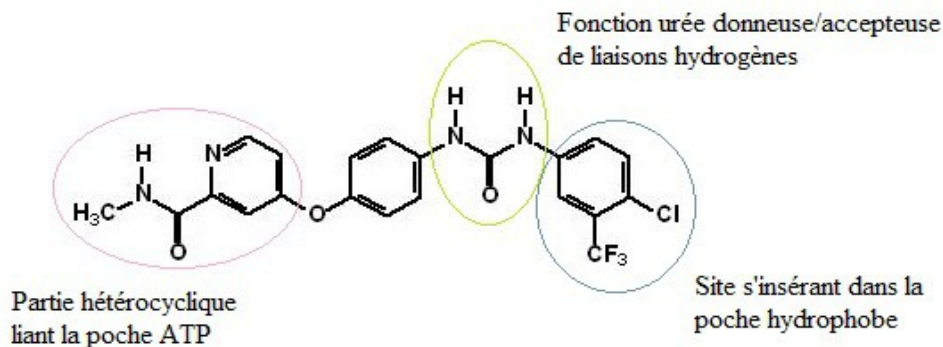


Figure 26 : Relation structure-activité du sorafénib

- Les ITK covalents

L'inhibition se fait par liaisons covalentes aux atomes de soufre présents sur les cystéines de la protéine kinase. La molécule inhibitrice se lie de manière irréversible à différents domaines de la protéine kinase. Cette liaison empêche l'ATP de se lier à la protéine kinase et de l'activer. Aucune molécule indiquée dans le cancer du rein appartient à cette catégorie (36).

Les thérapies ciblées indiquées dans le traitement du cancer du rein présentent des similarités mais aussi des différences en termes d'efficacité et de tolérance en raison de leurs différentes cibles et mode d'action. Un ITK multicible a probablement une plus grande efficacité qu'un ITK plus ciblé lorsque plusieurs cibles sont impliquées dans le mécanisme à inhiber. Cependant lorsqu'on utilise un ITK multicible, certains effets secondaires peuvent être provoqués par inhibition de cibles n'étant pas impliquées dans le mécanisme à inhiber.

2.2.3 La voie PI3K/AkT/mTOR

2.2.3.1 La voie de signalisation

Cette voie se situe en aval des récepteurs à activité tyrosine-kinase, en parallèle avec la voie MAP-kinases. Elle peut être activée par la fixation de ligands spécifiques tels que des facteurs de croissance (IGF-1, PDGF, VEGF) ou des interleukines sur des récepteurs à activité tyrosine-kinase.

La PI3K est une enzyme composée de deux sous-unités : la p110 qui est catalytique et la p85 qui est régulatrice. Cette enzyme peut être activée de deux façons : soit directement par la liaison récepteur-p85 soit par l'intermédiaire de RAS qui a une liaison avec sa protéine p110. La PI3K va ensuite phosphoryler le phosphatidyl-inositol-di-phosphate (PIP₂) en phosphatidyl-inositol-

triphosphate (PIP3) ce qui va activer la protéine Akt. Akt est un puissant anti-apoptotique qui va ensuite activer la protéine mTOR (mammalian target of rapamycin), sérine-thréonine kinase jouant un rôle majeur dans l'apoptose, la croissance cellulaire et la prolifération tumorale en régulant le catabolisme et l'anabolisme cellulaire. Cette protéine s'adapte à l'état de la cellule selon la disponibilité des acides aminés, de l'oxygène et de l'énergie afin d'agir au niveau de la synthèse protéique (38–40).

Le PTEN est un suppresseur de tumeur qui régule négativement la voie PI3K/Akt. Une inhibition de la PTEN favorise l'activité de la protéine mTOR (41).

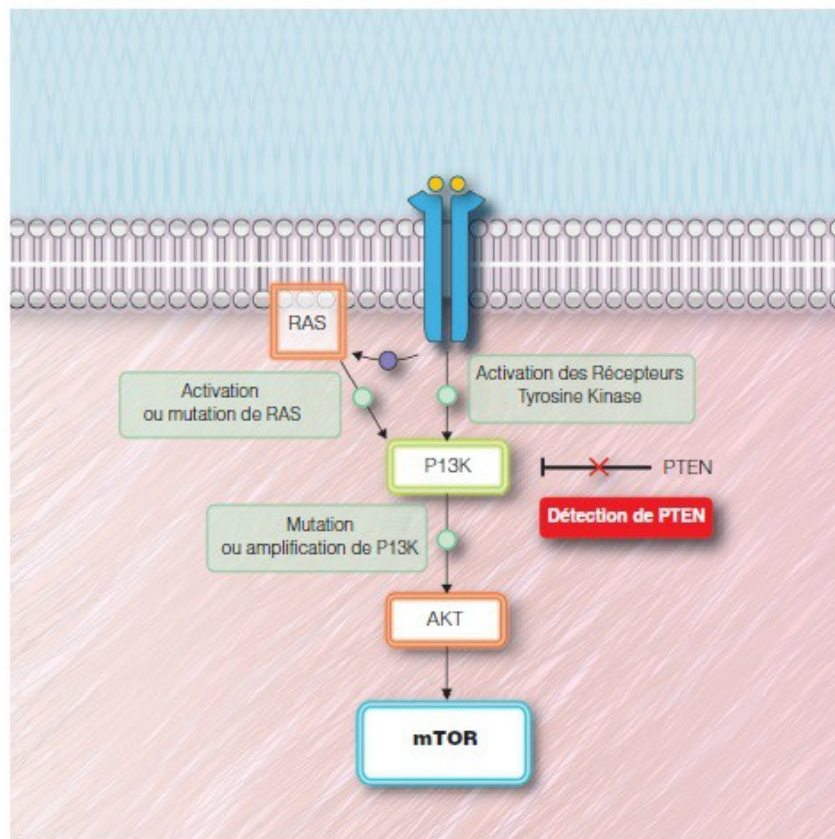


Figure 27 : Activation de la voie Pi3k/Akt/mTOR (41)

2.2.3.2 Les inhibiteurs du mTOR

Une activation pathologique de la voie de signalisation dépendante de mTOR serait retrouvée dans environ 50% des cas de cancers. Les inhibiteurs du mTOR sont des dérivés de la rapamycine, un antibiotique de la famille des macrolides. Utilisée d'abord comme antifongique, elle présente également des propriétés immunosuppressives et antiprolifératives. Deux dérivés de la rapamycine sont utilisés dans le traitement du cancer du rein : l'évérolimus (Afinitor®) et le temsirolimus (Torisel®). Ce dernier, administré par voie injectable et réservé à l'usage hospitalier ne sera pas

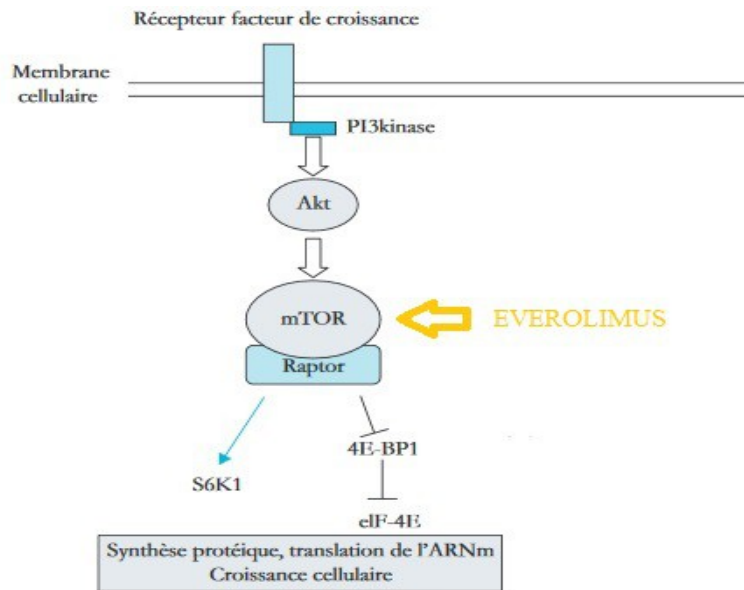


Figure 29 : Mécanisme d'action de l'évérolimus (42)

2.2.4 Autres voies de signalisation

D'autres voies de signalisation ont également été identifiées dans le cancer du rein (27) :

- Epidermal growth factor ou EGF : le récepteur EGF se situe en amont de deux voies de signalisation jouant un rôle dans la prolifération tumorale (voie des MAP kinases) ainsi que dans la survie et la croissance cellulaire (PI3K/Akt/mTOR). EGFR apparaît surexprimé dans le cancer du rein (43).
- C-MET (cancers papillaires sous-type 1) : MET est l'initiateur d'une signalisation intracellulaire qui intervient dans la prolifération (voie des MAP kinases), la survie cellulaire (voie PI3K/Akt/mTOR), la mobilité, l'invasion et l'angiogenèse. Le récepteur MET à activité tyrosine-kinase paraît dysrégulé dans de nombreuses tumeurs primitives ou secondaires (44).
- Fumarate hydratase ou FH : le gène FH code pour une enzyme du cycle de Krebs, le fumarate hydratase, transformant le fumarate en malate. L'anomalie de ce gène entraîne une diminution de l'activité enzymatique et donc une accumulation en fumarate et en amont, une augmentation de la teneur en succinate. La teneur élevée en succinate inhibe l'action de l'EGLN, enzyme jouant un rôle dans la stabilisation de HIF. Cette mutation germinale est observée dans les cancers tubulo-papillaires de sous-type 2 (43).
- BHD = Bird-Hogg-Dubé : gène impliqué dans la maladie de Birt-Hogg-Dubé dont 15 à 30% des patients atteints présentent une tumeur rénale (43).

2.3 Les traitements

2.3.1 Recommandations thérapeutiques

En fonction des groupes à risque et en fonction du type de tumeur, les différents traitements sont recommandés par l'European Association of Urology (EAU) et le Comité de cancérologie de l'Association française d'Urologie (CCAFU).

Situation	Type de tumeur	Situation clinique	Traitement de choix
Première ligne	Cellules claires Papillaire	Bon pronostic et pronostic intermédiaire	Sunitinib Bévacizumab + Interféron Pazopanib
		Mauvais pronostic	Temsirolimus
		Tous risques	Temsirolimus Sorafénib
Seconde ligne	Cellules claires	Après échec de l'immunothérapie	Sorafénib Pazopanib Axitinib
		Après échec des antiangiogéniques	Évérolimus Axitinib
		Après échec des inhibiteurs de mTOR	Essais cliniques
	Papillaire	Après échec	Essais cliniques

Tableau 9 : Recommandations thérapeutiques contre le cancer du rein

2.3.2 Les molécules

Il existe aujourd'hui cinq thérapies ciblées par voie orale (TCVO) ayant l'AMM dans le traitement du cancer du rein :

- Sunitinib : AMM en juillet 2006
- Sorafénib : AMM en juillet 2006
- Pazopanib : AMM en juin 2010
- Axitinib : AMM en septembre 2012
- Évérolimus : AMM en août 2009

Sunitinib - SUTENT®		
Dosages existants	12,5 mg, 25 mg et 50 mg	
Prescription et délivrance	Prescription hospitalière réservée aux spécialistes en oncologie, en hématologie ou aux médecins compétents en cancérologie. Liste I – Remboursement à 100% par la sécurité sociale	
Indications	Tumeurs stromales gastro-intestinales malignes non résecables et/ou métastatiques Cancer du rein avancé/métastatique Tumeurs neuroendocrines du pancréas non résecables ou métastatiques	
Mécanisme d'action	Blocage de différents récepteurs : PDGFR α et PDGFR β , VEGFR1, VEGFR2 et VEGFR3, KIT, FLT3, CSF-1R et RET.	
Cinétique	<i>Absorption</i> : pic de concentration entre 6 à 12 heures <i>Distribution</i> : forte fixation aux protéines plasmatiques <i>Métabolisme</i> : métabolisé par le CYP 3A4 <i>Elimination</i> : selles (61%) et urines (16%) ; demi-vie = 40 à 60 heures	
Posologie	Cycle de 4 semaines à dose initiale de 50mg/jour puis 2 semaines d'arrêt. Dose min : 25mg/jour - Dose max : 75mg/jour - Ajustement par palier de 12,5mg Les gélules ne doivent pas être sucées, mâchées, croquées ou ouvertes.	
Interactions	Inhibiteurs CYP 3A4 = Toxicité	Inducteurs CYP 3A4 = efficacité
	Pamplémousse, Amiodarone, Diltiazem, Vérapamil, Antifongiques azolés, Antiviraux, Macrolides, Inhibiteurs de protéases	Millepertuis, Anticonvulsivants (carbamazépine, phénobarbital), Anti-infectieux (rifampicine, efavirenz)
Contre-indications	Hypersensibilité HTA ou cardiopathie non stabilisée	
Effets indésirables	Asthénie, dépigmentation cutanée, nausées, vomissements, diarrhée, syndrome mains-pieds, mucites, HTA (paramètre d'efficacité du traitement), protéinurie, œdèmes, hypothyroïdie, lympho-neutropénie et anémie.	

Tableau 10 : RCP du sunitinib

Sorafénib - NEXAVAR®		
Dosage existant	200 mg	
Prescription et délivrance	Prescription hospitalière réservée aux spécialistes en oncologie, en hématologie ou aux médecins compétents en cancérologie. Liste I – Remboursement à 100% par la sécurité sociale	
Indications	Carcinome hépatocellulaire Cancer du rein avancé après échec d'un traitement préalable à base d'interféron alfa ou d'interleukine 2 ou chez des patients pour lesquels ces traitements sont considérés comme inadaptés Carcinome thyroïdien différencié	
Mécanisme d'action	Blocage de différentes cibles : CRAF, BRAF, c-KIT, VEGFR2, VEGFR3, PDGFRβ.	
Cinétique	<i>Absorption</i> : pic de concentration à 3 heures <i>Distribution</i> : forte fixation aux protéines plasmatiques <i>Métabolisme</i> : métabolisé par le CYP 3A4 et par glucuroconjugaison <i>Élimination</i> : selles (77%) et urines (19%) ; demi-vie = 25 à 48 heures	
Posologie	400mg matin et soir avec 12 heures entre chaque prise et à distance des repas Dose min : 400mg en une prise Les comprimés ne doivent pas être écrasés, coupés ou croqués.	
Interactions	Inhibiteurs CYP 3A4 = Toxicité	Inducteurs CYP 3A4 = efficacité
	Pamplemousse, Amiodarone, Diltiazem, Vérapamil, Antifongiques azolés, Antiviraux, Macrolides, Inhibiteurs de protéases	Millepertuis, Anticonvulsivants (carbamazépine, phénobarbital), Anti-infectieux (rifampicine, efavirenz)
Contre-indications	Hypersensibilité Insuffisance cardiaque	
Effets indésirables	Asthénie, syndrome main-pied, rash cutané et diarrhée.	

Tableau 11 : RCP du Sorafénib

Pazopanib - VOTRIENT®		
Dosage existant	200 mg et 400 mg	
Prescription et délivrance	Prescription hospitalière réservée aux spécialistes en oncologie, en hématologie ou aux médecins compétents en cancérologie. Liste I – Remboursement à 100% par la sécurité sociale	
Indications	Cancer du rein avancé Sarcome des tissus mous	
Mécanisme d'action	Blocage de différents récepteurs : c-KIT, VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3, PDGFR α , PDGFR β .	
Cinétique	<i>Absorption</i> : pic de concentration entre 1 à 12 heures <i>Distribution</i> : forte fixation aux protéines plasmatiques <i>Métabolisme</i> : métabolisé par le CYP 3A4 et P-gp <i>Élimination</i> : selles (96%) ; demi-vie = 30,9 heures	
Posologie	800 mg en une prise à distance des repas chaque jour à la même heure Dose max : 800mg/jour – Ajustement par palier de 200 mg Les comprimés ne doivent pas être écrasés, coupés ou croqués.	
Interactions	Inhibiteurs CYP 3A4 = Toxicité	Inducteurs CYP 3A4 = efficacité
	Pamplemousse, Amiodarone, Diltiazem, Vérapamil, Antifongiques azolés, Antiviraux, Macrolides, Inhibiteurs de protéases	Millepertuis, Anticonvulsivants (carbamazépine, phénobarbital), Anti-infectieux (rifampicine, efavirenz)
Contre-indications	Hypersensibilité	
Effets indésirables	Troubles gastro-intestinaux, HTA, fatigue et affections de la peau	

Tableau 12 : RCP du Pazopanib

Axitinib - INLYTA®		
Dosage existant	1 mg, 3 mg, 5 mg et 7 mg	
Prescription et délivrance	Prescription hospitalière réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie. Liste I – Remboursement à 100% par la sécurité sociale	
Indications	Cancer du rein avancé après échec d'un traitement par sunitinib ou cytokine	
Mécanisme d'action	Blocage de différents récepteurs : VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3	
Cinétique	<i>Absorption</i> : pic de concentration à 4 heures <i>Distribution</i> : forte fixation aux protéines plasmatiques <i>Métabolisme</i> : métabolisé par le CYP 3A4 en majorité et par CYP 1A2 et 2C19 <i>Elimination</i> : selles (30 à 60%) et urines (23%) ; demi-vie = 2,5 à 6,1 heures	
Posologie	5mg matin et soir avec 12 heures entre chaque prise Dose min : 2mg 2 fois/jour – Dose max : 10mg 2 fois/jour Les comprimés ne doivent pas être écrasés, coupés ou croqués.	
Interactions	Inhibiteurs CYP 3A4 = Toxicité	Inducteurs CYP 3A4 = efficacité
	Pamplemousse, Amiodarone, Diltiazem, Vérapamil, Antifongiques azolés, Antiviraux, Macrolides, Inhibiteurs de protéases	Millepertuis, Anticonvulsivants (carbamazépine, phénobarbital), Anti-infectieux (rifampicine, efavirenz)
Contre-indications	Hypersensibilité	
Effets indésirables	Diarrhée, hypertension, fatigue, dysphonie, nausées et syndrome main-pied.	

Tableau 13 : RCP de l'axitinib

Évérolimus - AFINITOR®		
Dosage existant	2,5 mg, 5 mg et 10 mg	
Prescription et délivrance	Prescription hospitalière réservée aux spécialistes en oncologie, en hématologie ou aux médecins compétents en cancérologie. Liste I – Remboursement à 100% par la sécurité sociale	
Indications	Cancer du rein avancé Cancer du sein avancé avec récepteurs hormonaux positifs Tumeurs neuroendocrines du pancréas non résécables ou métastatiques	
Mécanisme d'action	Inhibition du mTOR par fixation à la protéine intracellulaire FKBP-12	
Cinétique	<i>Absorption</i> : pic de concentration à 1 heure <i>Distribution</i> : fixation aux protéines plasmatiques à 74% <i>Métabolisme</i> : métabolisé par le CYP 3A4 et P-gp <i>Élimination</i> : demi-vie = 30 heures	
Posologie	10 mg en une prise chaque jour à la même heure Dose min : 5mg/jour – Ajustement par palier de 2,5 mg Les comprimés ne doivent pas être écrasés, coupés ou croqués.	
Interactions	Inhibiteurs CYP 3A4 = Toxicité	Inducteurs CYP 3A4 = efficacité
	Pamplémousse, Amiodarone, Diltiazem, Vérapamil, Antifongiques azolés, Antiviraux, Macrolides, Inhibiteurs de protéases	Millepertuis, Anticonvulsivants (carbamazépine, phénobarbital), Anti-infectieux (rifampicine, efavirenz)
Contre-indications	Hypersensibilité	
Effets indésirables	Stomatites, pneumopathie non infectieuse, hyperglycémies, dyslipidémies ou toxicités cutanées	

Tableau 14 : RCP de l'évérolimus

2.3.3 Essais cliniques en cours

Bien que les thérapies ciblées soient aujourd'hui la base du traitement contre le cancer du rein, elles ne sont pas dépourvues d'effets indésirables dont l'intensité nécessite parfois la diminution du dosage ou l'arrêt du traitement.

La toxicité des thérapies ciblées est liée au manque de spécificité sur leurs sites d'action. C'est pourquoi de nouvelles thérapies ciblées sont à l'étude, afin d'obtenir des molécules ayant des sites d'action plus spécifiques, ce qui permettrait d'augmenter l'activité anti-tumorale et de diminuer la survenue d'effets secondaires.

- Dovitinib

Le dovitinib est un ITK inhibant les récepteurs VEGFR, PDGFR et c-KIT mais également, les récepteurs du Fibroblast Growth Factor (FGF). Grâce à son mécanisme d'action, le dovitinib pourrait être une alternative pour les patients résistants aux ITK et inhibiteurs du mTOR. En effet, la résistance à ces traitements serait liée à l'activation de la voie du FGF (45).

Dans une étude de phase II, le dovitinib a montré des résultats prometteurs notamment chez des patients ayant déjà été traités avec un ITK ou un inhibiteur de mTOR et se trouvant en situation d'échappement thérapeutique.

CTKI258A2302 (Novartis Pharma) : Essai de phase 3 randomisé comparant l'efficacité et la tolérance du dovitinib (TKI258) et du sorafénib, chez des patients ayant un carcinome à cellules rénales métastatiques et ne répondant pas aux traitements anti-angiogéniques.

Cette étude a été réalisée sur 570 patients au total, 284 patients ont été traités par dovitinib et 286 ont été traités par sorafénib. Les survies sans progression* (SSP) sous dovitinib et sous sorafénib sont presque égales (3,7 mois vs 3,6 mois). Les principaux effets indésirables obtenus sous dovitinib sont l'hypertriglycémie, la fatigue, l'hypertension et les diarrhées, alors que ceux obtenus sous sorafénib sont l'hypertension, la fatigue, une dyspnée et le syndrome main-pied (45).

- Tivozanib

Le tivozanib est un ITK de deuxième génération inhibant sélectivement les VEGFR-1, VEGFR-2 et VEGFR-3. Il possède une faible affinité pour le PDGFR et c-KIT.

AV-951-09-301 (AVEO Pharmaceuticals Inc) : Essai de phase 3 randomisé comparant l'efficacité

* Intervalle de temps entre la date de début d'un essai thérapeutique et la date de première progression ou le décès, quelle que soit sa cause

du tivozanib à celle du sorafénib, chez des patients ayant un carcinome rénal avancé.

Cette étude a été réalisée sur 517 patients au total, 260 patients ont été traités par tivozanib et 257 ont été traités par sorafénib. La SSP est plus longue sous tivozanib (11,9 mois) que sous sorafénib (9,1 mois). Les effets indésirables plus fréquemment obtenus sous tivozanib sont l'hypertension et la dysphonie, alors que ceux plus fréquemment obtenus sous sorafénib sont le syndrome main-pied et des diarrhées (46).

Le tivozanib pourrait être utilisé en traitement de première et deuxième ligne dans le traitement du cancer du rein.

- Régorafénib

Régorafénib est un ITK inhibiteur des VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3 et PDGFR. Il inhibe également les récepteurs de KIT, RET, BRAF, FGF et TIE2 dont l'activité kinase joue un rôle important dans le mécanisme d'échappement tumoral (47).

Une étude de phase I a permis de définir la posologie et le rythme d'administration du régorafénib. Cet ITK est administré par voie orale à la dose de 160 mg/jour en une prise pendant 3 semaines suivie d'une semaine d'arrêt.

Bayer 11726 (Bayer) : Essai de phase 2 évaluant l'efficacité d'un traitement par BAY 73-4506 chez des patients ayant un cancer des cellules rénales, métastatique non résécable.

Sur 64 patients inclus dans cette étude, la proportion de patients ayant obtenu une réponse significative dans l'étude est la même que celle des autres médicaments de première ligne, y compris le sunitinib, le bevacizumab (en combinaison avec l'interféron), et le pazopanib. La SSP du régorafénib (11 mois) est similaire à celle du sunitinib (11 mois) et du pazopanib (11,1 mois). Cependant, la survenue d'effets indésirables de grade 3-4 est élevée (47).

Le régorafénib, aujourd'hui utilisé dans la prise en charge de cancers colorectaux métastatiques et des tumeurs stromales gastro-intestinales, fait l'objet d'une évaluation plus poussée qui permettrait de développer ce médicament dans la prise en charge du cancer du rein.

2.4 Les principaux effets indésirables des thérapies ciblées

D'après la définition de l'OMS, un effet indésirable est « une réaction nocive et non voulue, se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'homme pour la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d'une maladie ou la modification d'une fonction physiologique ».

Pour chaque effet secondaire, il existe un classement en différents grades définis selon la classification CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events).

2.4.1 Effets secondaires néphrologiques

2.4.1.1 Hypertension artérielle

Fréquence

Un des effets secondaires les plus fréquents au cours d'un traitement anti-angiogénique est l'hypertension artérielle (HTA). En effet, 80% des patients sous anti-angiogéniques initialement hypertendus seraient atteints d'HTA alors que 20% des patients initialement normotendus développeraient une HTA (48).

C'est un effet indésirable classe-dépendant, dose-dépendant et réversible (49). L'HTA serait un signe potentiel de l'efficacité du sunitinib et de l'axitinib (48).

De rares cas (<1%) d'encéphalopathies postérieures conséquentes à l'HTA ont été rapportés chez des patients traités sous anti-VEGF (50).

Grade 1	Hypertension légère (PAS : 120-139 mmHg ou PAD : 80-89 mmHg)
Grade 2	Hypertension modérée (PAS : 140-159 mmHg ou PAD : 90-99 mmHg) ; Augmentation récidivante ou persistante (\geq 24 heures) ou symptomatique de > 20 mmHg (PAD) ou > 140/90 mmHg (PAS) si auparavant normale ; Monothérapie indiquée.
Grade 3	Hypertension sévère (PAS \geq 160 mmHg ou PAD \geq 100 mmHg) ; Plus d'un médicament ou traitement plus intensif
Grade 4	Hypertension très sévère ; Pronostic vital engagé

Tableau 15 : Grades de sévérité de l'HTA selon la CTCAE 5.0

On constate la survenue d'une hypertension (tous grades) dans environ 22% des cas avec le sunitinib, 23,5% avec le sorafénib, 35,5% avec le pazopanib et 40% avec l'axitinib.

Les grades 3 et 4 concernent environ 6,8% des cas avec le sunitinib, 5,7% avec le sorafénib, 6,5% avec le pazopanib et 13% avec l'axitinib (51).

Mécanisme

Dans le glomérule et sous des conditions normales, le VEGF, produit dans les cellules épithéliales, diffuse à travers la membrane basale et arrive dans la lumière des capillaires glomérulaires où se trouve le récepteur VEGFR. La liaison ligand-récepteur favorise la vasodilatation par augmentation de la production endogène de monoxyde d'azote (NO) (50,52).

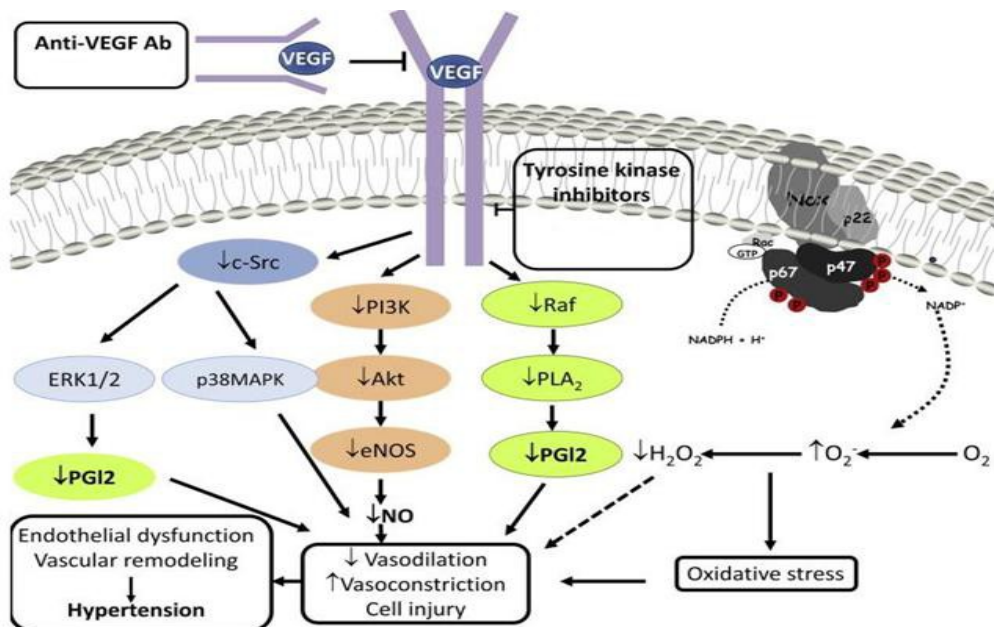


Figure 30 : Mécanisme de l'hypertension induite par les anti-VEGF (50)

Une des principales théories pour expliquer ce phénomène est la diminution ou la perte de stimulation de la voie du monoxyde d'azote. En effet, une diminution de l'activité VEGF entraîne l'inhibition de la NO synthase (VEGF dépendante) entraînant une perte de vasodilatation vasculaire. La deuxième hypothèse est celle de la raréfaction capillaire induisant une augmentation de la résistance vasculaire (49).

Le mécanisme de survenue de l'encéphalopathie postérieure n'est à ce jour pas connu.

Sémiologie

L'HTA est définie lorsque la pression artérielle est supérieure à 140/90 mmHg.

La pression systolique est plus touchée que la pression diastolique.

Les signaux d'alerte de l'HTA sont des céphalées, des troubles visuels, des bourdonnements d'oreille, des épistaxis ou une pollakiurie. Les symptômes apparaissent quelques heures à quelques jours suivant le début du traitement anticancéreux (50).

Les symptômes d'une encéphalopathie postérieure sont des céphalées, une confusion, des troubles visuels ou des convulsions. Cette complication peut être confirmée par IRM en observant un œdème postérieur. Elle est réversible et disparaît généralement à l'arrêt du traitement (48).

2.4.1.2 Protéinurie

Fréquence

8 à 63% des patients recevant un traitement anti-VEGF présentent des signes de protéinurie. Celle-ci apparaît à n'importe quel moment du traitement. Le plus souvent, elle est réversible à l'arrêt du traitement (48).

Grade 1	Bande urinaire : +1 ; Protéinurie : < 1g/24h
Grade 2	Bande urinaire : +2 et +3 ; Proteinurie : 1-3,5g/24h
Grade 3	Bande urinaire : +4 ; Proteinurie : > 3,5g/24h

Tableau 16 : Grades de sévérité de la protéinurie selon la CTCAE 5.0

Sous axitinib, on constate la survenue de protéinurie de tous grades dans 13,4% des cas et de grade 3 dans 3,1% des cas (48).

Mécanisme

La protéinurie correspond à la survenue d'une fuite urinaire massive des protéines due à une augmentation de la perméabilité de la membrane basale des glomérules. L'inhibition de la voie du VEGF induit une diminution voire une suppression de l'expression de la néphrine, protéine majeure dans le maintien du diaphragme de la fente glomérulaire, pouvant conduire à un syndrome néphrotique pouvant être à l'origine d'hypoprotidémie, d'hypovolémie et d'œdèmes (48).

Sémiologie

La protéinurie physiologique est de 100 à 150 mg/urines de 24h. La protéinurie n'a pas de symptomatologie particulière excepté des urines mousseuses et de l'œdème.

2.4.2 Effets secondaires dermatologiques

2.4.2.1 Syndrome main-pied

Fréquence

Le syndrome main-pied (SMP), appelé également érythrodysesthésie palmo-plantaire, est la toxicité la plus caractéristique des ITK. En effet, il apparaît dans 14 à 62% des patients traités par ITK, cependant il s'observe très peu avec les inhibiteurs de mTOR.

Le SMP apparaît dans les 2 à 4 premières semaines de traitement, excepté sous sunitinib où il apparaît plus tardivement en raison du rythme d'administration de la molécule. C'est un effet dose-dépendant (53).

Grade 1	Modifications cutanées ou inflammations cutanées minimales (érythème, œdème ou hyperkératose...) sans douleur
Grade 2	Modifications cutanées (desquamation, bulles, saignement, œdème ou hyperkératose...) avec douleur ; Limitation des activités quotidiennes
Grade 3	Modifications cutanées sévères (desquamation, bulles, saignement, œdème ou hyperkératose...) avec douleur ; Limitation des activités en rapport avec soi-même

Tableau 17 : Grades de sévérité du Syndrome Main-pied selon la CTCAE 5.0

On constate la survenue d'un SMP de tous grades dans environ 29% des cas avec le sunitinib (dont 9% de grade 3), 33% avec le sorafénib (dont 6% de grade 3) et 29% avec le pazopanib (dont 6% de grade 3) (54). Sous axitinib, le SMP de tous grades survient dans 27,9% des cas dont 5,6% concernent le grade 3 (48).

Mécanisme

La physiopathologie exacte du SMP reste encore inconnue, cependant, plusieurs théories sont évoquées :

- un effet toxique direct sur les kératinocytes
- un taux de renouvellement élevé des kératinocytes basaux (48)
- les activités anti-VEGF et anti-PDGF des molécules limitant les mécanismes réparateurs des vaisseaux dermiques chroniquement endommagés par la répétition de ces micro

pressions (53).

Sémiologie

Même si cet effet indésirable n'engage pas le pronostic vital, le SMP peut avoir un impact majeur sur le confort et la qualité de vie du patient.

Le SMP se caractérise par des lésions érythémateuses, parfois bulleuses et souvent rapidement hyperkératosiques, épaisses, bien limitées et jaunâtres. Les lésions peuvent également être œdémateuses au niveau des zones de pression et de frottement palmaires et plantaires, et s'aggraver avec apparition de fissures, d'une desquamation ou devenir inflammatoires. Aux grades 2 et 3, des douleurs intenses à type de paresthésies ou de dysesthésies accompagnent les lésions, ainsi que des sensations de brûlure. L'intensité des douleurs peut conduire à des difficultés à la marche et à la préhension des objets (34,52–54).



Figure 31 : Lésions hyperkératosiques du Syndrome Main-Pied (57)

2.4.2.2 Alopecie et dépigmentation

Fréquence

L'alopecie est un effet indésirable peu fréquent sous ITK mais toujours réversible. Elle se développe 3 à 15 semaines après l'initiation du traitement (57).

La dépigmentation est principalement observée chez les patients traités par le sunitinib au niveau des phanères. Elle concerne environ 10% de ces patients. La dépigmentation est réversible à l'arrêt du traitement et peut être le signe d'une bonne compliance au traitement. Elle apparaît dans les 5 à 6 semaines après avoir commencé le traitement (57). La survenue d'une dépigmentation cutanée (avec

ou sans dépigmentation des phanères) est aussi retrouvée chez les patients traités sous pazopanib dans 32 à 38% des cas (53,58).

Grade 1	Perte de moins de 50% des cheveux : ne se voit que de près et pouvant être camouflé par un changement de coiffure (pas besoin de perruque)
Grade 2	Perte de plus de 50% des cheveux : visible par l'entourage, nécessitant le port d'une perruque ; associé à un impact psychosocial.

Tableau 18 : Grades de sévérité de l'alopecie selon la CTCAE 5.0

Une alopecie survient dans 27 à 44% des cas chez les patients traités sous sorafénib. L'alopecie de grade 1 survient chez 5 à 10% des patients traités par sunitinib (56). L'alopecie de tous grades touche 5% des patients sous axitinib (48).

Mécanisme

La principale voie de signalisation impliquée dans le cycle de formation du cheveu est la voie du EGF. Les ITK vont bloquer cette voie et conduire à l'arrêt de propagation du cycle du cheveu et à la désorganisation de la formation du follicule pileux (59).

La cause de la dépigmentation serait l'inhibition de la mélanogenèse *via* l'inhibition de la voie c-KIT par l'ITK. En effet, suite à la fixation du facteur de croissance sur son récepteur, la voie c-KIT joue un rôle important dans la prolifération et la différenciation des mélanocytes ainsi que dans la production des pigments (60).

Sémiologie

Sous sorafénib, l'alopecie est souvent précédée d'une hypersensibilité du cuir chevelu et suivie d'une modification de la texture des cheveux lors de la repousse, ils sont souvent plus frisés qu'avant le traitement. L'alopecie est rarement totale (36,56). La dépigmentation peut apparaître 5 à 6 semaines après le début du traitement. Cette décoloration peut se traduire au niveau des cheveux par des bandes alternées liées au rythme d'administration de la molécule. La décoloration peut toucher également les cils et les sourcils (36).



Figure 32 : Dépigmentation des cheveux liée au Pazopanib (58)

2.4.2.3 Rash cutané

Fréquence

Il existe deux sortes de rashes ou éruptions cutanées : une éruption maculo-papuleuse et une éruption acnéiforme. Les éruptions acnéiformes apparaissent en particulier avec les inhibiteurs de mTOR.

Les lésions apparaissent en général dans les 8 à 21 jours suivant le début du traitement. Elles sont le plus souvent réversibles à l'arrêt du traitement, mais peuvent disparaître spontanément malgré la poursuite de celui-ci. Il s'agit d'un effet dose-dépendant (48,61).

L'apparition du rash cutané n'est pas une réponse à l'efficacité du traitement (57).

Eruption maculopapuleuse	
Grade 1	Macules/papules couvrant moins de 10% de la surface corporelle, avec ou sans symptôme (ex : prurit, sensation de brûlure ou de tension cutanée)
Grade 2	Macules/papules couvrant 10 à 30% de la surface corporelle avec ou sans symptôme (ex : prurit, sensation de brûlure ou de tension cutanée) ; Limitation des activités quotidiennes
Grade 3	Macules/papules couvrant plus de 30% de la surface corporelle avec ou sans symptôme (ex : prurit, sensation de brûlure ou de tension cutanée) ; Limitation des activités en rapport avec soi-même
Eruption papulopustuleuse ou « acnéiforme »	
Grade 1	Papules et/ou pustules couvrant moins de 10% de la surface corporelle, avec ou sans symptôme de prurit ou de douleur cutanée
Grade 2	Papules et/ou pustules couvrant 10 à 30% de la surface corporelle, avec ou sans symptôme de prurit ou de douleur cutanée ; Associées à un impact psychosocial ; Limitation des activités quotidiennes
Grade 3	Papules et/ou pustules couvrant plus de 30% de la surface corporelle, avec ou sans symptôme de prurit ou de douleur cutanée ; Limitation des activités en rapport avec soi-même ; Associées à une surinfection locale nécessitant une antibiothérapie orale.
Grade 4	Papules et/ou pustules couvrant moins de 10% de la surface corporelle, avec ou sans symptôme de prurit ou de douleur cutanée et associées à une surinfection étendue nécessitant une antibiothérapie intraveineuse ; Pronostic vital engagé.

Tableau 19 : Grades de sévérité des rashes cutanés selon la CTCAE 5.0

Le rash cutané de tous grades concerne 25% des patients sous évérolimus dont 1% de grade 3, 24% des patients sous sunitinib dont 1% de grades 3-4, 41% des patients sous sorafénib dont 1% de grades 3-4 et 13,9% des patients sous axitinib dont 0,3% de grade 3 (42,48,54).

Mécanisme

Le mécanisme physiopathologique de ces éruptions cutanées n'est pas encore élucidé (61). Des lymphocytes infiltrés au niveau de la jonction dermo-épidermique ont cependant été décrits (57).

Sémiologie

Une éruption acnéiforme apparaît généralement sur des zones séborrhéiques telles que le visage, le cuir chevelu, le torse et le dos. Elle peut également toucher la nuque ou la zone derrière les oreilles.

Elle correspond à des lésions papuleuses ou pustuleuses, folliculaires mais sans comédon (61).

2.4.3 Troubles endocriniens et métaboliques

2.4.3.1 Hypothyroïdie

Fréquence

On observe régulièrement des dysthyroïdies chez les patients traités par ITK. Dans la plupart des cas, il s'agit d'hypothyroïdie. L'hypothyroïdie est plus fréquente sous sunitinib ou axitinib que sous sorafénib ou pazopanib. Elle est d'apparition soudaine et parfois précoce.

Grade 1	Asymptomatique ; Observations cliniques ou diagnostiques seulement ; Pas de prise en charge nécessaire
Grade 2	Symptomatique ; Prise en charge médicale ; Limitation des activités quotidiennes
Grade 3	Symptômes sévères ; Limitation des activités en rapport avec soi-même ; Hospitalisation
Grade 4	Pronostic vital engagé ; Intervention en urgence indiquée

Tableau 20 : Grades de sévérité de l'hypothyroïdie selon la CTCAE 5.0

La survenue d'hypothyroïdie de tous grades concerne 14% des patients traités par sunitinib et 12% des patients traités par pazopanib. Sous axitinib, on observe une hypothyroïdie dans 20,9% des cas dont 0,3% de grade 3 (48,54).

Mécanisme

Même si le mécanisme exact n'est pas parfaitement connu, on évoque une inhibition de l'expression du symporteur de l'iode, une inhibition de la thyroperoxydase ou encore une atteinte vasculaire, par inhibition de la fixation du VEGF sur les cellules thyroïdiennes, qui serait responsable d'une atrophie de la glande, organe très vascularisé. La dernière hypothèse étant la plus rapportée dans les différents articles (48).

Sémiologie

Les valeurs usuelles sont : TSH 0,15 à 5,0 μ U/mL et T4 libre 7,5-23ng/L.

On peut parler d'hypothyroïdie subclinique caractérisée par une T4 libre à la limite de la normale et une TSH supérieure à la normale ainsi que par l'absence de signes cliniques d'hypométabolisme, mais aussi d'hypothyroïdie clinique caractérisée par une T4 libre inférieure à la normale et une TSH supérieure à la normale, ainsi que la présence de signes cliniques d'hypométabolisme.

Les principaux signes cliniques de l'hypométabolisme sont l'asthénie, la fatigue, la constipation, l'anorexie ou encore un oedème périorbitaire.

2.4.3.2 Hyperglycémie

Fréquence

L'hyperglycémie apparaît plus fréquemment chez les patients traités par un inhibiteur du mTOR que par un ITK, en effet, la survenue d'hyperglycémie est de 18 à 58% avec les inhibiteurs de mTOR dont 8 à 16% pour les grades 3-4, et de 10 à 41% avec les ITK dont 2 à 4% pour les grades 3-4 (62).

Grade 1	Glycémie à jeun comprise entre 126 - 160 mg/dL et 7 – 8,9 mmol/L
Grade 2	Glycémie à jeun comprise entre 160 - 250 mg/dL et 8,9 – 13,9 mmol/L
Grade 3	Glycémie à jeun comprise entre 250 - 500 mg/dL et 13,9 – 27,8 mmol/L Hospitalisation indiquée
Grade 4	Glycémie à jeun comprise supérieure à 500 mg/dL et à 27,8 mmol/L Pronostic vital engagé

Tableau 21 : Grades de sévérité de l'hyperglycémie selon la CTCAE 5.0

Une hyperglycémie survient chez 50% des patients sous évérolimus dont 12% de grades 3-4 (42). Sous axitinib, l'hyperglycémie survient dans 28% des cas dont 2% de grade 3 (48).

Mécanisme

L'hyperglycémie est liée à l'action directe des ITK sur le récepteur à l'insuline. En effet, il s'agit d'un récepteur appartenant à la famille des récepteurs de facteurs de croissance qui possèdent une activité tyrosine-kinase dans leur domaine intracellulaire. L'inhibition de ces récepteurs est donc à l'origine de l'hyperglycémie (48).

L'hyperglycémie induite par les inhibiteurs de mTOR peut s'expliquer par une inhibition de l'activité de la protéine mTOR dans la régulation du métabolisme cellulaire. En effet la voie Pi3K/AkT/mTOR joue un rôle important dans la voie de signalisation de l'insuline, ainsi que dans la

fonction de la cellule β -pancréatique. Les inhibiteurs du mTOR entraîneraient une diminution du transport de glucose au niveau du tissu adipeux ainsi que de la fonction β -cellulaire, ce qui conduirait à une aggravation de l'hyperglycémie (40,63).

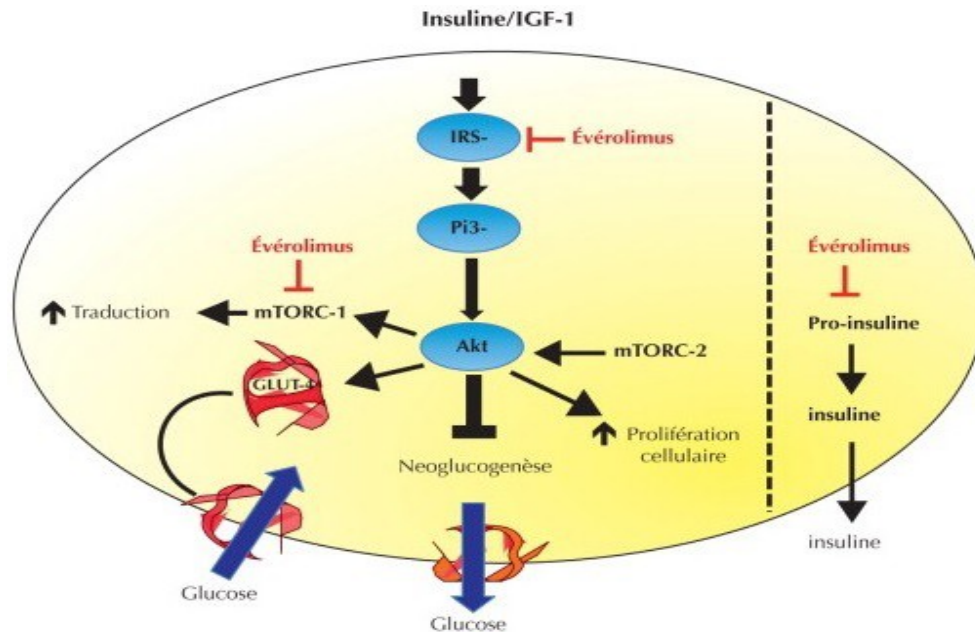


Figure 33 : Mécanisme de l'hyperglycémie sous évérolimus (63)

Sémiologie

On parle d'hyperglycémie après avoir obtenu deux valeurs de glycémie à jeun supérieures ou égales à 1,26g/L. L'hyperglycémie est longtemps asymptomatique, cependant on peut observer certains signaux d'alerte tels qu'un surpoids ou une obésité, une HTA et une dyslipidémie.

La survenue d'une complication peut parfois orienter le diagnostique comme une rétinopathie, une lésion du pied ou une neuropathie périphérique.

2.4.3.3 Dyslipidémie

Fréquence

Les hypercholestérolémies et hypertriglycéridémies sont fréquemment rapportées chez des patients sous inhibiteurs de mTOR. Aucune modification du bilan lipidique n'a été rapportée sous axitinib (48,64). En effet, on observe une hypercholestérolémie et une hypertriglycéridémie chez respectivement 76% et 71% des patients traités par évérolimus (42).

Hypercholestérolémie	
Grade 1	Cholestérolémie : 250 – 300 mg/dL
Grade 2	Cholestérolémie : 300 – 400 mg/dL
Grade 3	Cholestérolémie : 400 – 500 mg/dL
Grade 4	Cholestérolémie > 500 mg/dL
Hypertriglycéridémie	
Grade 1	Triglycéridémie : 150 – 300 mg/dL
Grade 2	Triglycéridémie : 300 – 500 mg/dL
Grade 3	Triglycéridémie : 500 – 1000 mg/dL
Grade 4	Triglycéridémie > 1000 mg/dL

Tableau 22 : Grades de sévérité des dyslipidémies selon la CTCAE 5.0

Mécanisme

Les dyslipidémies induites par les inhibiteurs de mTOR peuvent s'expliquer par une inhibition de l'activité de la protéine mTOR dans la régulation du métabolisme cellulaire (40).

Sémiologie

Les valeurs biologiques usuelles sont :

- cholestérol total : 1,6-2 g/L
- cholestérol LDL < 1,6 g/L sans autres facteurs de risque
- cholestérol HDL > 0,40 g/L
- triglycérides : 0,35 – 1,50 g/L

2.4.4 Effets secondaires digestifs

2.4.4.1 Fréquence

Les nausées et vomissements sont peu fréquents avec les thérapies ciblées par rapport aux chimiothérapies conventionnelles.

Les diarrhées surviennent le plus souvent entre la troisième et la huitième semaine de traitement, cependant elles peuvent se manifester durant toute la durée du traitement. Les diarrhées sont réversibles à l'arrêt du traitement anticancéreux. La diarrhée est plus fréquente sous ITK qu'avec les inhibiteurs de mTOR (48).

Diarrhée	
Grade 1	Augmentation jusqu'à 4 selles/jour par rapport à l'habitude journalière ; Augmentation légère du débit de sortie de la stomie par rapport à l'habitude
Grade 2	Augmentation de 4 à 6 selles/jour par rapport à d'habitude ; Augmentation modérée du débit de sortie de la stomie par rapport à l'habitude
Grade 3	Augmentation d'au minimum 7 selles/jour par rapport à l'habitude journalière ; Incontinence ; Indication d'hospitalisation ; Augmentation importante du débit sortie de la stomie par rapport à l'habitude ; Limitation des activités en rapport avec soi-même
Grade 4	Pronostic vital engagé ; Intervention en urgence indiquée

Tableau 23 : Grades de sévérité des diarrhées selon la CTCAE 5.0

La diarrhée concerne 17% des patients sous évérolimus, 58% des patients sous sunitinib et 43% des patients sous sorafénib (36,42). Sous pazopanib, 52% des patients sont concernés dont 3% par des diarrhées de grade 3 (65). Sous axitinib, des diarrhées de tous grades surviennent dans 57,9% des cas dont 12% de grades 3-4 (48).

Nausées	
Grade 1	Perte d'appétit sans modification des habitudes alimentaires
Grade 2	Diminution des apports alimentaires par voie orale sans perte de poids significative ou déshydratation ou dénutrition significatives
Grade 3	Apport calorique ou hydrique par voie orale insuffisants ; Nutrition par sonde, nutrition parentérale totale ou hospitalisation indiquée
Vomissements	
Grade 1	1 à 2 épisode(s) (séparé(s) de 5 minutes) par 24 heures
Grade 2	3 à 5 épisodes (séparés de 5 minutes) par 24 heures
Grade 3	Plus de 6 épisodes (séparés de 5 minutes) par 24 heures ; Nutrition par sonde, nutrition parentérale totale ou hospitalisation indiquée
Grade 4	Pronostic vital engagé ; Intervention en urgence indiquée

Tableau 24 : Grades de sévérité des nausées et vomissements selon la CTCAE 5.0

Les nausées et vomissements surviennent chez 12 à 15% des patients sous évérolimus sans épisodes de grades 3-4 (42). Les nausées concernent 52% des patients sous sunitinib (dont 5% de grade 3), 23% des patients sous sorafénib (dont <1% de grade 3), 26% des patients sous pazopanib (dont <1% de grade 3) et 32% des patients sous axitinib (dont 3% de grade 3).

Les vomissements concernent 31% des patients sous sunitinib (dont 4% de grade 3), 16% des patients sous sorafénib (dont 1% de grades 3-4), 21% des patients sous pazopanib (dont 2% de grade 3) et 24% des patients sous axitinib (dont 3% de grades 3-4) (65).

2.4.4.2 Mécanisme

Le vomissement est un mécanisme réflexe de protection de l'organisme contre un poison ingéré. Différentes zones neuronales sont responsables du réflexe émétique, elles forment le Central Pattern Generator (CPG). Ce CPG est stimulé par deux voies principales, une d'origine périphérique constituée de neurones vagues abdominaux, et une d'origine centrale issue de l'*area postrema*.

Le mécanisme de survenue des nausées et vomissements suite à la prise d'un traitement anticancéreux est partiellement connu. Il semblerait que la stimulation du CPG d'origine périphérique soit liée au relargage de neurotransmetteurs émetteurs, comme la sérotonine, par action directe des anticancéreux sur les cellules entéro-chromaffines de l'intestin grêle supérieur. La sérotonine se lierait ensuite à ses récepteurs respectifs sur les terminaisons vagues.

La stimulation du CPG d'origine centrale serait liée au passage des anticancéreux à travers la barrière hémato-méningée, qui iraient stimuler directement les neurones libérant ainsi la sérotonine, la dopamine (activant les récepteurs D2) et la substance P (activant les récepteurs NK1) (66).

Différents mécanismes semblent impliqués dans la survenue de la diarrhée tels qu'une sécrétion hydro-électrolytique accrue, une altération de la flore intestinale, une modification des mucines ainsi qu'une modification de la synthèse des prostaglandines (48).

2.4.4.3 Sémiologie

Le vomissement est caractérisé par l'expulsion du contenu gastrique par la bouche. La nausée est la sensation qui précède les vomissements. Ceux-ci peuvent être accompagnés de pâleur, de sudation, d'hypotension artérielle et de bradycardie.

La diarrhée se caractérise par l'augmentation de la fréquence des selles et la modification de leur consistance (48).

Les signes de gravité sont la fièvre, la sensation de soif ou une perte de poids rapide (62).

2.4.5 Effets secondaires iatrogéniques

2.4.5.1 Asthénie

Fréquence

La fatigue est plus fortement ressentie trois à quatre semaines après l'initiation du traitement (59).

Grade 1	Fatigue soulagée par le repos
Grade 2	Fatigue non soulagée par le repos ; Limitation des activités quotidiennes
Grade 3	Fatigue non soulagée par le repos ; Limitation des activités en rapport avec soi-même

Tableau 25 : Grades de sévérité de la fatigue selon la CTCAE 5.0

La fatigue concerne 20 à 38% des patients sous évérolimus (dont 1 à 3% de grade 3) (42). La fatigue concerne 54% des patients sous sunitinib (dont 11% de grade 3), 37% des patients sous sorafénib (dont 5% de grade 3), 19% des patients sous pazopanib (dont 2% de grade 3) et 39% des patients sous axitinib (dont 11% de grade 3).

L'asthénie concerne 20% des patients sous sunitinib (dont 7% de grade 3), 14% des patients sous pazopanib (dont 3% de grade 3) et 21% des patients sous axitinib (dont 5% de grade 3) (65).

Mécanisme

Il est souvent difficile de déterminer si la fatigue est liée à la maladie ou au traitement. En effet, la fatigue peut avoir différentes origines : la maladie, le traitement, une anémie, une hypothyroïdie, une dépression ou une dénutrition.

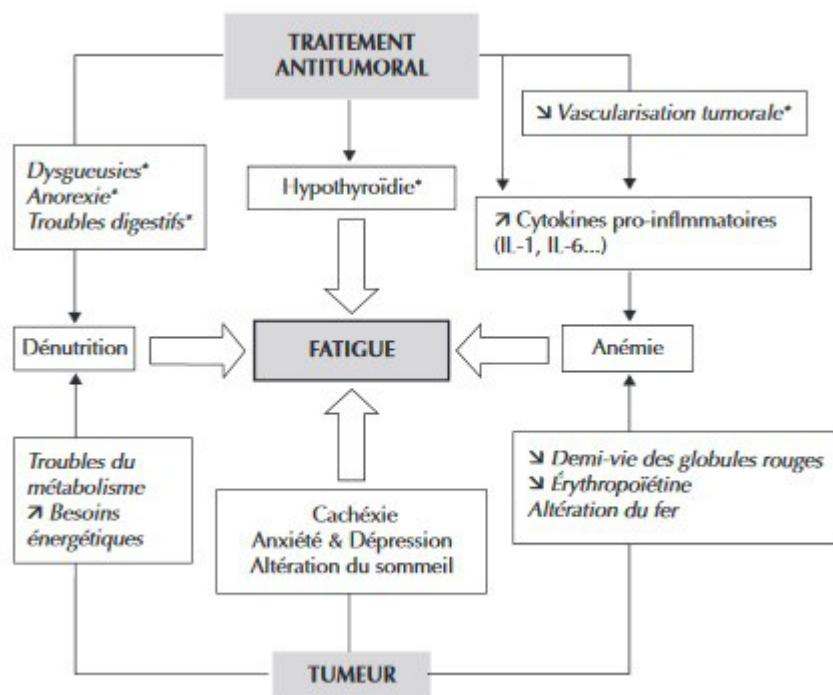


Figure 34 : Causes potentielles de la fatigue (68)

Sémiologie

L'asthénie se caractérise par une altération des activités physiques, psychiques et sociales, ayant ainsi un impact important sur la qualité de vie des patients. Contrairement à la fatigue classique, celle-ci n'est pas corrigée par le sommeil ou le repos (68).

Suivant les individus, la fatigue s'exprime par un manque d'énergie, une diminution des forces, une incapacité de maintenir un effort physique ou intellectuel prolongé, une somnolence diurne ou encore des troubles du sommeil la nuit.

2.4.5.2 Anémie

Fréquence

Grade 1	Hémoglobine entre 100 – 130 g/L pour les hommes et 100 – 120 g/L pour les femmes
Grade 2	Hémoglobine entre 80 – 100 g/L
Grade 3	Hémoglobine < 80 g/L ; Transfusion indiquée
Grade 4	Pronostic vital engagé ; Intervention en urgence indiquée

Tableau 26 : Grades de sévérité de l'anémie selon la CTCAE 5.0

On observe une anémie chez 79% des patients sous sunitinib (dont 6% de grade 3), 8% des patients sous sorafénib (dont 3% de grades 3-4) et chez 35% des patients sous axitinib (dont <1% de grades 3-4) (65).

Mécanisme

L'anémie a une origine multifactorielle, elle peut être due à la tumeur elle-même, à un syndrome inflammatoire, à une hémolyse ou à un déficit nutritionnel en fer et en vitamines.

Chez le patient cancéreux, la synthèse d'EPO est inhibée par les cytokines pro-inflammatoires qui vont favoriser l'apoptose des progéniteurs de la lignée érythroïde (69).

Sémiologie

Biologiquement, l'anémie par carence martiale se caractérise par un taux de fer sérique normal à diminué, une transferrine augmentée, ainsi qu'un coefficient de saturation de la transferrine (CsTRF) et une ferritinémie diminués. L'anémie inflammatoire se caractérise par un taux de fer sérique et un CsTRF normaux à diminués, une transferrine diminuée et une ferritinémie augmentée.

L'anémie peut être bien tolérée, mais elle peut se caractériser par une fatigue, une tachycardie, une difficulté de concentration, une dyspnée d'effort, une pâleur et froideur ou encore une baisse de la libido (70,71).

2.4.5.3 Neutropénie et Lymphopénie

Fréquence

Neutropénie	
Grade 1	Neutrophiles entre 1500 - 2000/mm ³
Grade 2	Neutrophiles entre 1000 – 1500/mm ³
Grade 3	Neutrophiles entre 500 – 1000/mm ³
Grade 4	Neutrophiles < 500/mm ³
Lymphopénie	
Grade 1	Lymphocytes entre 800 et 1500/mm ³
Grade 2	Lymphocytes entre 500 et 800/mm ³
Grade 3	Lymphocytes entre 200 et 500/mm ³
Grade 4	Lymphocytes < 200/mm ³

Tableau 27 : Grades de sévérité de la neutropénie et de la lymphopénie selon la CTCAE 5.0

On constate la survenue d'une neutropénie dans environ 77% des cas avec le sunitinib (dont 16% de grade 3), 37% avec le pazopanib (dont 4% de grade 3) et 6% avec l'axitinib (dont 4% de grade 3). La survenue d'une lymphopénie concerne 68% des patients sous sunitinib (dont 16% de grades 3-4), 38% des patients sous pazopanib (dont 5% de grade 5) et 33% des patients sous axitinib (dont 3% de grades 3-4) (54).

Mécanisme

Lors d'une étude, une biopsie médullaire d'un patient sous sunitinib a montré une hypocellularité de la moelle osseuse affectant les trois lignées cellulaires (72).

Sémiologie

La neutropénie et la lymphopénie sont rarement cliniquement symptomatiques. Cependant elles augmentent le risque d'infection dont les principaux symptômes sont la fièvre, la toux et les frissons (64). Les patients atteints de neutropénie fébrile ont un risque de développer des complications telles que le sepsis sévère, le choc septique voire le décès (73).

2.4.6 Autres effets secondaires fréquents

2.4.6.1 Dysphonie

Fréquence

On observe une dysphonie chez plus de 30% des patients traités sous axitinib. Elle est dans l'ensemble bien tolérée et est réversible à l'arrêt du traitement (48).

Mécanisme

La dysphonie serait liée à l'effet anti-angiogénique de l'axitinib qui conduirait à une raréfaction des capillaires au niveau des cordes vocales. Cette modification du réseau de capillaires provoquerait une altération des propriétés vibratoires de la muqueuse, voire une atrophie partielle de certaines sous-structures au niveau glottique (48).

Sémiologie

La dysphonie est associée à une voix roque et parfois à une aphonie (48).

2.4.6.2 Pneumopathie non infectieuse

Fréquence

Une pneumopathie non infectieuse (PNI) concerne avant tout les inhibiteurs de mTOR. Cet effet peut survenir dans les six premiers mois de traitement. Cependant, la fréquence des pneumonies attribuées à l'évérolimus dépend des études, en effet, elle est liée au type de surveillance pneumologique effectuée.

Grade 1	Asymptomatique ; Observations cliniques ou diagnostiques seulement ; Pas de prise en charge nécessaire
Grade 2	Symptomatique ; Prise en charge médicale ; Limitation des activités quotidiennes
Grade 3	Symptômes sévères ; Limitation des activités en rapport avec soi-même ; Oxygénothérapie indiquée
Grade 4	Pronostic vital engagé ; Intervention en urgence indiquée (ex : trachéotomie ou intubation)

Tableau 28 : Grades de sévérité des pneumopathies selon la CTCAE 5.0

Mécanisme

La survenue d'une PNI pourrait être liée à une toxicité directe des inhibiteurs du mTOR sur les pneumocytes, à une réaction auto-immune ou à un phénomène d'hypersensibilité retardée. Cependant, le mécanisme impliqué n'est pas clairement établi et compris (36).

Sémiologie

Les manifestations cliniques sont peu spécifiques (toux, dyspnée, hypoxie, fièvre) voire asymptomatiques. La symptomatologie peut aussi s'accompagner d'un épanchement pleural. La radiographie montre une opacité en verre dépoli et parfois une opacité réticulaire, ou une zone de consolidation focale du parenchyme pulmonaire (36,40,74).



Figure 35 : Opacité en verre dépoli chez un patient traité sous évérolimus (74)

2.4.6.3 Stomatites

Fréquence

Les stomatites sont le principal effet indésirable des inhibiteurs de mTOR. Cet effet apparaît au cours des deux premiers mois de traitement avec un pic de sévérité dans les cinq premiers jours. Si les stomatites sont assez fréquentes chez les patients sous sunitinib, elles sont néanmoins plus rares chez les patients sous pazopanib ou sorafénib (36,40,75).

Grade 1	Asymptomatique ou symptômes légers ; Pas de prise en charge nécessaire
Grade 2	Douleur modérée ; Absence d'interférence lors d'une prise orale ; Adaptation du régime alimentaire indiquée
Grade 3	Douleur sévère ; Interférence lors d'une prise orale
Grade 4	Pronostic vital engagé ; Intervention en urgence indiquée

Tableau 29 : Grades de sévérité des stomatites selon la CTCAE 5.0

Tous grades confondus, les stomatites surviennent chez 40% des patients sous évérolimus (dont 9% de grades 3-4), chez 45% des patients sous sunitinib (dont 3% de grades 3-4), chez 21% des patients

sous sorafénib (dont 6% de grades 3-4) et chez moins de 10% des patients sous pazopanib (dont moins de 1% de grades 3-4) (76). Sous axitinib, la survenue de stomatites de tous grades a lieu dans 16,2% des cas dont 1,4% concernant les grades 3-4 (48).

Mécanisme

Le mécanisme de survenue de stomatites n'est pas encore clairement défini. Les inhibiteurs de mTOR auraient un effet toxique direct sur les muqueuses buccales (77).

Sémiologie

Les stomatites se caractérisent par une inflammation et une ulcération de la muqueuse buccale de type aphtoïde. Ce sont des lésions ovoïdes avec une zone centrale blanche bien délimitée par une marge rouge inflammatoire. Une stomatite peut être associée à des douleurs et à des difficultés de mastication. Les lésions d'ulcération sont sujettes à la colonisation bactérienne (40,48,59).

Partie 3 : Etude de cas

1 Objectifs et méthode

L'augmentation de la mise sur le marché de thérapies ciblées par voie orale, ainsi que l'augmentation de leur dispensation en pharmacie de ville ont permis d'améliorer la qualité de vie des patients atteints d'un cancer. En effet, celles-ci permettent aux patients de suivre leur traitement à domicile tout en maintenant une autonomie et un lien social, et en évitant de nombreux déplacements à l'hôpital ou des traitements administrés par voie intra-veineuse ou sous-cutanée.

Les thérapies ciblées sont des médicaments au coût élevé qui requièrent une bonne connaissance et une bonne observance afin de limiter la survenue d'effets secondaires et d'obtenir une efficacité optimale. En effet, les thérapies ciblées ont un schéma thérapeutique spécifique et une biodisponibilité fortement influencée par l'alimentation ou d'autres médicaments.

Le pharmacien d'officine a donc un rôle important à jouer dans l'écoute, le suivi et l'accompagnement du patient. Les thérapies ciblées sont cependant des molécules récentes, peu prescrites et donc peu connues des équipes officinales.

Les rencontres ont eu lieu en mai 2015 lors d'une matinée passée en consultations aux côtés du Docteur C., médecin oncologue au Centre Hospitalier de Bretagne Sud de Lorient. Sur cinq patients vus en consultation, seuls deux correspondaient au profil recherché : patient atteint d'un carcinome rénal et traité par une thérapie ciblée.

Ces entretiens ont permis d'évaluer les différents effets indésirables des traitements mis en place, ainsi que l'impact du pharmacien d'officine dans la prise en charge de ces effets secondaires. Afin de réaliser cette enquête, un questionnaire a été réalisé pour faciliter le discours avec le patient (Annexes D, E et F).

2 Résultat

2.1 Premier patient

2.1.1 Le patient et sa maladie

Le premier patient est un homme né en juin 1950.

Son cancer a été diagnostiqué en 2007, il s'agit d'un carcinome rénal avec des métastases pulmonaires et osseuses.

2.1.2 Ses traitements

L'instauration du traitement a lieu en janvier 2008 avec du sunitinib. En l'absence d'amélioration, le sunitinib est remplacé par le sorafénib en 2010. Suite à d'importants effets indésirables, le sorafénib est remplacé par l'axitinib en novembre 2013. Depuis, le patient est stable et supporte bien le traitement.

Le patient n'a pas d'autre traitement.

2.1.3 Ses effets indésirables

Sous sunitinib, le patient a eu de nombreux vomissements et a développé un syndrome main-pied. Sous sorafénib, le patient était très fatigué, il a également développé une HTA qui s'est compliquée en leuco-encéphalopathie postérieure, ce qui est à l'origine du changement de traitement. Cette dernière s'est caractérisée par une grande confusion, un comportement violent, il ne savait plus où il était et ce qui lui arrivait. Ensuite, sous axitinib, le patient a eu des diarrhées.

2.1.4 Le patient et le pharmacien d'officine

C'est le médecin oncologue qui a eu le plus grand rôle dans la compréhension de la maladie et de son traitement. Les infirmières du pôle de cancérologie de l'hôpital ont été prépondérantes dans l'accompagnement du patient avec sa maladie et dans l'observance de son traitement.

Pour la plupart des effets indésirables, le patient allait consulter son médecin généraliste (vomissements, SMP). Il est allé voir son pharmacien d'officine pour des ballonnements, celui-ci lui a donné des conseils hygiéno-diététiques et lui a conseillé un médicament à base de siméticone. L'HTA a été suivie et traitée par le médecin oncologue, ainsi que la leucoencéphalopathie.

Le patient indique ne pas aller voir son pharmacien pour des questions en rapport avec sa maladie et son traitement anticancéreux, il pense que ce n'est pas le plus qualifié dans ce domaine. Il va le voir quand il a des « petits » effets indésirables.

2.2 Second patient

2.2.1 Le patient et sa maladie

Le deuxième patient est une femme née en juin 1940.

Son cancer a été diagnostiqué en 2013 suite à un nodule sur son épaule. Il s'agit d'un carcinome rénal à cellules claires.

2.2.2 Ses traitements

En janvier 2014, la patiente commence son traitement sous sunitinib, la posologie sera diminuée en juillet 2014 avec un cycle de 2 semaines sur 3 au lieu de 4 semaines sur 6 en raison de toxicités hématologiques. Suite à des effets indésirables trop importants, le sunitinib est remplacé en Novembre 2014 par le pazopanib.

La patiente est traitée également par Levothyrox[®] pour une hypothyroïdie déjà présente avant la découverte du cancer.

2.2.3 Ses effets indésirables

Le sunitinib a tout d'abord provoqué chez la patiente une diminution de son taux de plaquettes. Le cycle d'administration du sunitinib a alors été modifié et diminué à 2 semaines sur 3. Il est également à l'origine d'une dépigmentation des cheveux, de fatigue et d'une diminution de l'appétit, d'une HTA, ainsi que d'un SMP important qui imposa l'arrêt du sunitinib.

Même si la patiente avait un meilleur appétit sous sorafénib, elle a eu aussi beaucoup de problèmes digestifs et gastriques (nausées, diarrhée, constipation), mais jamais à des grades sévères. Le sorafénib a également déclenché un échauffement des pieds.

2.2.4 Le patient et le pharmacien d'officine

Comme pour le premier patient, ce sont le médecin oncologue et les infirmières du centre qui ont joué un rôle important dans l'explication de la maladie et de son traitement. La patiente se dirige plus facilement vers son médecin généraliste pour la survenue d'un effet indésirable. Cependant,

l'équipe officinale a joué un rôle important dans l'écoute et la prise en charge de la fatigue ainsi que du SMP en conseillant des crèmes hydratantes adaptées.

3 Prise en charge des effets indésirables de ces patients

A chaque renouvellement de traitement, le pharmacien d'officine est en première ligne pour détecter la survenue d'éventuels effets indésirables. Il doit être capable d'apporter les informations et les conseils nécessaires au patient pour les prévenir et les traiter. Le pharmacien a également son rôle de professionnel de santé à jouer en les déclarant aux centres de pharmacovigilance.

3.1 Hypertension artérielle

3.1.1 Prévention

Un dépistage de l'HTA doit être réalisé avant l'instauration du traitement par thérapie ciblée. Si la PA est supérieure à la normale, elle doit être traitée avant l'introduction de l'anticancéreux (52).

L'automesure de la PA est recommandée au patient. Pour que la valeur de la PA soit correcte, il faut prendre la moyenne des mesures prises par un patient en ambulatoire, assis et au repos depuis cinq minutes à trois reprises le matin et le soir, pendant trois jours consécutifs. Il est également conseillé d'utiliser le même appareil pour un même patient pour éviter les variations instrumentales. Le patient peut noter la PA dans un carnet de suivi. Une surveillance plus accrue est conseillée pour les patients âgés de plus de 75 ans (36).

3.1.2 Prise en charge

Un traitement antihypertenseur doit être instauré dès le grade 2 de l'HTA.

Les antihypertenseurs utilisés en première intention sont les inhibiteurs de l'enzyme de conversion et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II. Si la tension n'est pas contrôlée avec ces deux classes thérapeutiques, un inhibiteur calcique dihydropyridique peut être ajouté (52). Les diurétiques et les bêta-bloquants sont dans ce cas peu utilisés, en effet, ils n'induisent pas de dilatation de l'artériole efférente et donc ne corrigent pas l'hypertension intra-glomérulaire et sont donc moins néphroprotecteurs. Les inhibiteurs calciques non dihydropyridiques (vérapamil et diltiazem) sont contre-indiqués car ce sont des inhibiteurs du CYP 3A4, ils peuvent donc augmenter la dose plasmatique des thérapies ciblées par inhibition de leur métabolisme (52).

En cas de traitement discontinu, comme pour le sunitinib, le traitement antihypertenseur peut être diminué lors de la pause thérapeutique de l'ITK.

Après l'arrêt du traitement, la mesure et le traitement antihypertenseur doivent être adaptés à l'évolution tensionnelle du patient.

3.1.3 Conseils associés à l'officine

Les principales recommandations pour limiter les risques d'hypertension artérielle sont des règles hygiéno-diététiques telles que :

- pratiquer une activité physique régulière et adaptée, d'au moins 30 minutes, environ 3 fois par semaine
- contrôler son poids pour maintenir un indice de masse corporel inférieur à 25kg/m²
- limiter la consommation d'alcool
- adopter un régime alimentaire riche en légumes et en fruits, et pauvre en graisses saturées (d'origine animale)
- limiter la consommation en sel
- arrêter le tabac et associer si besoin un accompagnement du sevrage tabagique.

3.2 Syndrome main-pied

3.2.1 Prévention

La prévention est la meilleure prise en charge de cet effet indésirable. Il est recommandé de :

- effectuer une détersion manuelle douce des zones d'hyperkératose préexistantes par des soins pédicures et manucures adaptés : décapage manuel doux et application de crèmes émoullientes (Dexeryl[®], Cold Cream[®]), ou kératolytiques à base d'acide salicylique (Akerat-S[®]) ou d'urée (Xerial 50 extrême[®]) ou de la Vaseline salicylée 30% (36)
- éviter les traumatismes et les zones de frottements importants en portant des chaussures souples et confortables avec des semelles spécifiques absorbant les chocs. La marche pieds nus est déconseillée.
- éviter le port de chaussures trop serrées et de gants (55)
- éviter l'exposition au soleil et instaurer le port de vêtements couvrants et une protection

solaire.

3.2.2 Prise en charge

En cas d'apparition des premiers signes de SMP (grade 1), les soins seront les mêmes que ceux utilisés en prévention. Au grade 2, il est possible d'associer également des topiques cicatrisants tels que Avibon[®] à base de vitamine A ou Cicaplast Baume B5[®] au beurre de karité. Sur les sites inflammatoires locaux, les dermocorticoïdes d'activité forte (Diprosone[®]) à très forte (Dermoval[®], Diprolène[®]) semblent efficaces, à la posologie de 1 à 2 applications par jour, mais améliorent peu la douleur. Pour diminuer la douleur, des crèmes à base de lidocaïne 2% peuvent être utilisées en application locale, si cela ne suffit pas, des antalgiques par voie orale peuvent être prescrits tels que le paracétamol, les anti-inflammatoires non stéroïdiens et la codéine (36,55,64).

En cas de SMP de grade 3 avec un impact important sur la marche ou sur l'activité manuelle du patient, l'adaptation de la posologie de l'anticancéreux voire l'arrêt temporaire du traitement peut être nécessaire. Le traitement peut être repris, généralement à 50% de la dose initiale, après retour au grade 1, en effet la réintroduction du traitement ne s'accompagne pas toujours de la récurrence des signes cutanés (55).

Le SMP est réversible à l'arrêt du traitement.

3.2.3 Conseils associés à l'officine

On peut conseiller au patient de se laver avec un pain surgras ou des gels douche dermatologiques sans savon, et d'effectuer des bains de mains et de pieds tièdes de 15 minutes. Il est préférable de ne pas utiliser d'eau trop chaude car il y a un risque de potentialisation des douleurs et des paresthésies. Il est conseillé d'éviter la station debout et la marche prolongées, ainsi que les activités engendrant des frottements ou une pression répétée sur la peau (certains sports, bricolage, jardinage,...) (64).

Des conseils homéopathiques peuvent également compléter la prise en charge du SMP. Les deux principales souches recommandées pour le SMP sont *Sanguinaria canadensis* 9 CH, utilisée en cas de rougeurs cutanées circonscrites avec douleurs brûlantes, et *Carbo animalis* 5 CH, utilisée en cas de rougeurs avec œdème cutané, douleurs cutanées brûlantes. La posologie pour chaque souche est de 5 granules, deux fois par jour (78).

3.3 Alopecie et depigmentation

3.3.1 Prevention

A l'initiation du traitement, seule une bonne information du patient est necessaire afin de limiter l'impact psychologique.

3.3.2 Prise en charge

La chute de cheveux est en general bien acceptee par le patient et ne necessite pas d'adaptation de dose du traitement. Il n'y a pas de traitement efficace connu, mais l'alopécie est réversible au bout de trois ou quatre mois malgré la poursuite du traitement. Les cheveux qui repoussent peuvent cependant avoir change de couleur ou être frisés alors qu'ils ne l'étaient pas auparavant (56).

Les depigmentations sont en general bien acceptees par le patient et ne necessitent pas d'adaptation de dose du traitement.

La depigmentation est réversible deux à trois semaines après l'arrêt du traitement (56).

3.3.3 Conseils associés à l'officine

Afin d'éviter la fragilisation du cheveu, il faut recommander au patient d'éviter les soins et coiffures trop agressifs tels que l'utilisation du sèche-cheveux, les colorations, les permanentes ou encore les bigoudis. Il est préférable de privilégier les shampoings doux. Une coupe courte est conseillée afin d'éviter la chute de plaques inesthétiques (64).

Pour aider le patient à vivre avec l'alopécie et diminuer l'impact psychologique, le patient peut avoir recours à une prothèse capillaire appelée également perruque, chevelure de remplacement ou encore chevelure d'appoint. L'idéal est de la choisir avant la chute de tous les cheveux. On peut acheter ce type de prothèse chez certains coiffeurs ou dans des instituts spécialisés mais également en officine. Elles sont prises en charge par l'assurance maladie à hauteur de 125€ par an. Un supplément de remboursement peut être accordé par la mutuelle complémentaire selon accords contractuels.

Dans les centres hospitaliers, un casque réfrigérant peut être conseillé. Les thérapies ciblées s'administrant cependant par voie orale à la maison, cette solution n'est pas la plus pratique. Cette technique consiste à entraîner une vasoconstriction des vaisseaux sanguins qui irriguent le cuir chevelu, ce qui limite le passage de l'anticancéreux au niveau des follicules pileux (79).

Une supplémentation en cystine et/ou vitamine B6 peut être conseillée, cependant aucune étude ne

prouve son bénéfice en cas de traitement sous ITK (64).

En homéopathie, seule la souche *Thallium sulfuricum* 9 CH peut être conseillée à la posologie de 5 granules deux fois par jour pour stimuler la repousse.

3.4 Effets secondaires digestifs

3.4.1 Prévention

A l'initiation du traitement, seule une bonne information du patient est nécessaire afin qu'il adopte de bonnes règles hygiéno-diététiques en cas de troubles digestifs.

3.4.2 Prise en charge

En cas de nausées et vomissements, les antiémétiques de première intention sont la métoclopramide et la métopimazine. La métoclopramide (Primpéran[®]) est un antagoniste dopaminergique ainsi qu'un faible antagoniste sérotoninergique, elle est indiquée à la posologie de un comprimé de 10 mg par jour. La métopimazine (Vogalène[®]) est un dérivé phénothiazine à activité antidopaminergique indiqué à la posologie de 30 à 60 mg par jour.

La chlorpromazine (Largactil[®]) est utilisée en deuxième intention à la posologie de 30 à 60 mg, trois à quatre fois par jour.

En troisième intention, on utilise le granisétron (Kytril[®]) à la posologie de 2 mg deux fois par jour ou l'ondansétron (Zophren[®]) à la posologie de 8mg/12h en commençant 30 minutes avant la prise du traitement (48,80). Les sétrons ont une action anti-5-HT₃, il s'agit d'un antagoniste sérotoninergique.

Concernant les diarrhées de grade 1, l'application des règles hygiéno-diététiques peut suffire (64).

La diosmectite peut être utilisée durant tout le traitement. Il doit y avoir un intervalle de deux heures entre l'anticancéreux et la diosmectite.

Pour traiter les diarrhées de grade 2, le lopéramide (Imodium[®]) sera indiqué en première intention à la posologie de 4 mg pour la première prise puis une gélule de 2 mg toutes les 4 heures ou après chaque selle liquide sans dépasser 6 gélules par jour. Si le patient ne répond pas au lopéramide, le racécadotril (Tiorfan[®]) sera indiqué à la posologie de 3 à 4 gélules par jour.

La survenue de diarrhées peut nécessiter un ajustement des doses, celles-ci diminueront avec la réduction des doses et ne réapparaissent pas nécessairement lors de la réintroduction du médicament

à des doses usuelles (48).

La survenue de fièvre et d'étourdissements nécessite une consultation. Les diarrhées de grade 3 et 4 nécessitent une hospitalisation du patient. En dernier recours, il est possible de donner un sachet de 4g de cholestyramine (Questran®) dilué dans de l'eau 30 min avant la prise du traitement anti-angiogénique puis toutes les 6 heures si besoin (48,81).

3.4.3 Conseils associés à l'officine

Il est important de rappeler au patient les règles hygiéno-diététiques telles que :

- fragmenter les repas et manger lentement
- privilégier les aliments froids
- éviter les plats chauds, riches en graisses ou épicés difficiles à digérer
- maintenir une position assise pendant 30 minutes après le repas

Il faut bien sensibiliser le patient sur le risque de déshydratation notamment chez le sujet âgé.

Une prise en charge homéopathique peut compléter le traitement. La souche Nux vomica 9 CH peut être indiquée en prévention et en curatif à la posologie de 5 granules trois à quatre fois par jour. Cette souche est utilisée quand les nausées sont soulagées par des vomissements, et accompagnées d'une langue saburrale, d'une hypersensibilité aux odeurs et aux parfums.

En curatif, d'autres souches peuvent être utilisées à la posologie de 5 granules trois à quatre fois par jour telles que (78) :

- Colchicum autumnale 9 CH en cas de nausées aggravées par l'odeur d'aliments, accompagnées d'une langue saburrale et de diarrhées.
- Ipeca 9 CH en cas de nausées non calmées par les vomissements, accompagnées d'une salivation importante et de sensations de dérangement gastrique. La langue est propre.
- Cocculus 9 CH en cas de nausées à la vue et à l'odeur d'aliment, à l'idée de manger ou accompagnées de sensation de vide gastrique ou de vertiges. Les symptômes ne sont pas améliorés par le grand air.
- Tabacum 9 CH en cas de nausées accompagnées de vertiges, sueurs froides et grande pâleur. Ces symptômes sont améliorés au grand air et en fermant les yeux.
- Veratrum album 9 CH en cas de vomissements très violents, algiques et présyncopaux

accompagnés de pâleur, sueurs froides, malaise vagal ou diarrhée.

NAUSÉES ET VOMISSEMENTS CHIMIO-INDUITS

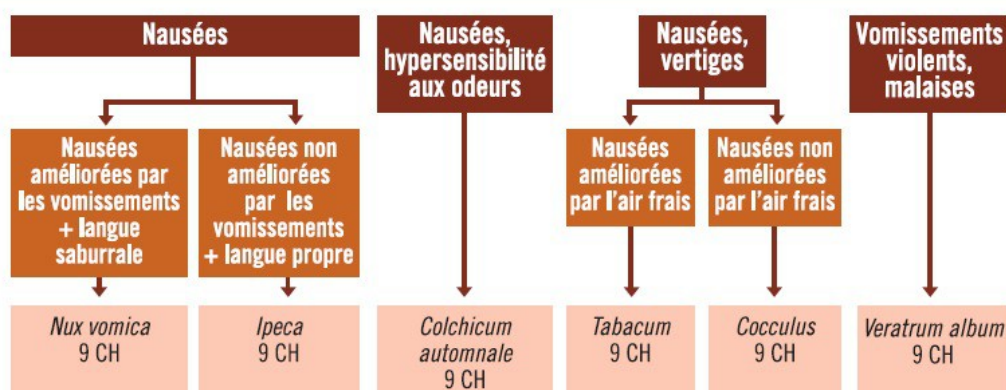


Figure 36 : Prise en charge homéopathique des nausées et vomissements chimio-induits (78)

En phytothérapie, le gingembre (*Zingiber officinale Roscoe*) est étudié dans le traitement des nausées et vomissements. Même si le mécanisme d'action n'est pas à ce jour connu, certaines études montrent une diminution de l'intensité et de la durée des nausées et vomissements. La posologie est d'une capsule de 500 mg trois fois par jour (80,82).

La prise en charge des diarrhées repose principalement sur des règles hygiéno-diététiques (35,36) :

- réduction de l'apport en fibres (fruits, légumes)
- éviter la consommation de laitages, café et d'alcool
- consommer des aliments pauvres en fibres (féculents, carottes cuites, bananes)
- boire suffisamment (au moins deux litres d'eau) pour éviter tout risque de déshydratation

Le pharmacien d'officine peut également apporter une solution en conseillant une prise en charge homéopathique. La posologie pour toutes les souches est de 5 granules deux à quatre fois par jour, avec 5 granules si besoin en fonction de la survenue des diarrhées (78) :

- Arsenicum album 15 CH est utilisé en première intention. On l'utilise principalement en cas de selles brûlantes associées à des frissons et à une altération de l'état général.
- Aloe 5 CH en cas de diarrhées impérieuses au réveil et après avoir mangé ou bu avec pertes de selles involontaires lors de gaz
- Podophyllum 9 CH en cas de diarrhées matinales épuisantes associées à des selles

aqueuses et jaunâtres ainsi qu'à une douleur de la fosse iliaque droite

- Veratrum album 9 CH en cas de diarrhées abondantes et impérieuses accompagnées de sueurs froides et de crampes abdominales

3.5 Asthénie

3.5.1 Prévention

La prévention la plus efficace est l'organisation et la répartition des tâches sur la semaine. Il est également important que le patient se fasse aider en cas de tâches particulièrement physiques.

3.5.2 Prise en charge

Avant de commencer sa prise en charge, il est important de déterminer l'origine de cette asthénie telle qu'une hypothyroïdie, une anémie, une dépression, une insomnie, une douleur, une polymédication ou encore la malnutrition (59).

3.5.3 Conseils associés à l'officine

Un des traitements les plus efficaces semble être l'activité physique légère à modérée. Ceci est basé sur le fait que la diminution de l'activité physique entraînerait une diminution de la capacité physique et donc une plus grande dépense d'énergie pour effectuer de simples activités du quotidien à l'origine de cette fatigue ressentie. On appelle ce phénomène le « déconditionnement » (64).

Il est conseillé au patient d'avoir une alimentation riche en protéines et de boire suffisamment.

Un traitement homéopathique peut compléter la prise en charge de l'asthénie. Les souches sont administrées à la posologie de 5 granules deux fois par jour (78) :

- Aceticum acidum 15 CH quand le patient est épuisé par le traitement anticancéreux et qu'il a tendance à avoir des oedèmes
- China rubra 15 CH en cas d'asthénie associée à un visage pâle, des cernes bleuâtres et des muqueuses décolorées suite à une perte liquidienne (diarrhée, vomissements, sueurs)
- Phosphoricum acidum 15 CH en cas de fatigue physique et psychologique avec tendance à la diarrhée.

Le ginseng (*Panax ginseng* C.A. Meyer) est une plante tonique utilisée contre l'état de fatigue. Quelques études rapportent un effet bénéfique du ginseng chez un patient traité par anticancéreux. Il

aide à traiter la fatigue liée à un stress physique et psychique et aurait un intérêt sur l'inflammation et l'immunité (82). On peut conseiller le ginseng en gélule, à la posologie de une gélule matin et soir, mais aussi en sachet ou en ampoule, généralement associé à de la propolis et de la gelée royale.

4 Prise en charge des autres principaux effets indésirables

4.1 Protéinurie

4.1.1 Prévention

Un dépistage par bandelette urinaire doit être effectué avant la mise en place du traitement puis un dosage pondéral une fois par mois dans le cas des TCVO.

4.1.2 Prise en charge

Devant une protéinurie associée à une HTA, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II constituent le traitement de choix. Si la protéinurie est supérieure à 3g/24h, le traitement doit être interrompu jusqu'à obtenir une protéinurie inférieure à 1g/24h (65).

4.1.3 Conseils associés à l'officine

Tout comme pour l'HTA, des règles hygiéno-diététiques sont appliquées afin de diminuer le risque de protéinurie telles que l'arrêt du tabac, la restriction sodée et la prise en charge de l'obésité.

4.2 Rash

4.2.1 Prévention

La prévention des rashes passe d'abord par des mesures non médicamenteuses, il est recommandé d'utiliser des produits d'hygiène doux et d'hydrater la peau au moins deux fois par jour pour prévenir toute toxicité cutanée. Les zones corporelles exposées au soleil sont plus souvent touchées par le rash, il est donc conseillé aux patients de limiter l'exposition au soleil dès le début du traitement et d'appliquer des écrans solaires d'indice SPF supérieur ou équivalent à 30 (64).

4.2.2 Prise en charge

En cas de toxicité légère, avec une réaction localisée et peu de symptômes, les lésions sont traitées à l'aide d'un topique à l'hydrocortisone 1 à 2,5%. Si la réaction cutanée se généralise, les lésions peuvent être traitées par un dermocorticoïde (Locoïd®).

Si la toxicité est sévère, une diminution de la posologie de l'anticancéreux s'impose, et peut être associée à l'administration par voie orale de méthylprednisolone ou prednisolone. Un traitement antifongique topique permet une amélioration rapide. Une courte corticothérapie locale peut être associée.

Dans le traitement du rash acnéiforme, la prise orale de doxycycline 100 mg deux fois par jour en parallèle aux topiques est conseillée durant les six à huit premières semaines. En cas d'insuffisance rénale, on préférera la minocycline à la posologie de 100 mg/jour, cependant cette molécule expose le patient à des risques de photosensibilisation (36,64).

Les symptômes généraux tels que la douleur et les démangeaisons peuvent être traités par des antalgiques de palier 1 comme le paracétamol et des antihistaminiques *per os*.

4.2.3 Conseils associés à l'officine

Un bon choix des produits d'hygiène est primordial. Les savons doux type syndets ou pains surgras sont à privilégier, car ils ne sont pas agressifs pour la peau et aident à prévenir la sécheresse cutanée. Il est préférable d'orienter les patients vers des gammes « dermocosmétiques » telles que Avène®, La Roche Posay®, Uriage®, Bioderma®, ...

Concernant les crèmes solaires, les écrans minéraux tels que le dioxyde de titane ou l'oxyde de zinc, plus adaptés aux peaux sensibles et atopiques sont à privilégier par rapport aux filtres chimiques.

4.3 Hypothyroïdie

4.3.1 Prévention

Un dépistage est conseillé avant l'instauration du traitement. S'il y a des signes d'hypothyroïdie, celle-ci doit être traitée avant le début du traitement. Au cours du traitement anticancéreux, un contrôle de la fonction thyroïdienne devra être réalisé tous les trois mois.

4.3.2 Prise en charge

L'hypothyroïdie est traitée par un traitement hormonal substitutif : la lévothyroxine. Il est recommandé de maintenir le taux de TSH entre 0,5 et 2,5mU/L.

L'hypothyroïdie n'est pas systématiquement réversible à l'arrêt du traitement (62).

4.3.3 Conseils associés à l'officine

Dans la prise en charge de l'hypothyroïdie, le pharmacien doit rappeler que la prise de Levothyrox[®] se fait de préférence le matin, à jeun.

4.4 Hyperglycémie

4.4.1 Prévention

Avant l'instauration du traitement par ITK, les patients potentiellement à risque de développer un diabète de type 2 doivent être dépistés : âge, obésité, antécédents familiaux de diabète, HTA, dyslipidémie. Une glycémie à jeûn, ainsi que le dosage de l'hémoglobine glyquée sont alors recommandés. Chez les patients diabétiques avant la mise en place du traitement anticancéreux, il est nécessaire de renforcer l'autosurveillance glycémique et d'adapter le traitement hypoglycémiant. Pendant le traitement, une glycémie à jeûn sera réalisée tous les 15 jours le premier mois, puis une fois toutes les 4 à 6 semaines (83).

4.4.2 Prise en charge

La prise en charge d'une hyperglycémie repose tout d'abord sur des règles hygiéno-diététiques. En fonction du grade d'hyperglycémie atteint et de l'avis d'un endocrinologue, un traitement par antidiabétique oral ou par insuline pourra être prescrit (62).

L'antidiabétique oral indiqué en première intention est la metformine à la posologie initiale de 500 mg deux fois par jour. En l'absence d'insuffisance rénale, la posologie cible est de 1000 mg deux fois par jour (63).

4.4.3 Conseils associés à l'officine

Les conseils pouvant être apportés au patient sont des règles hygiéno-diététiques :

- supprimer l'alcool

- supprimer les aliments très riches en glucides
- répartir son alimentation quotidienne en trois repas, ne pas sauter de repas et ne pas grignoter
- privilégier les aliments à indice glycémique faible
- pratiquer une activité physique régulière (30 min de marche par jour)

4.5 Dyslipidémie

4.5.1 Prévention

La prévention se présente sous forme de dépistage et dosage du taux de cholestérol et de triglycérides dans le sang.

4.5.2 Prise en charge

Suivant le grade de l'anomalie, l'application des règles hygiéno-diététiques peut suffire. Si celles-ci ne permettent pas une lipidémie normale et stable, des hypolipémians sont prescrits avec l'avis d'un cardiologue qui évaluera le risque cardio-vasculaire.

Les statines sont le traitement de première intention, cependant la simvastatine (Zocor[®]) et l'atorvastatine (Tahor[®]) étant des inducteurs enzymatiques peuvent diminuer l'efficacité de l'anticancéreux en augmentant son métabolisme, c'est alors la pravastatine (Vasten[®]) qui est utilisée en première intention à la posologie initiale de 20 mg par jour, en une seule prise le soir. Si la pravastatine est mal tolérée, la fluvastatine (Lescol[®]) puis la rosuvastatine (Crestor[®]) sont prescrites. Si le patient est intolérant aux statines, l'ezetimibe (Ezétrol[®]) est indiqué en monothérapie à la posologie de 10 mg par jour (63,64).

4.5.3 Conseils associés à l'officine

En cas de dyslipidémie, des règles hygiéno-diététiques sont introduites :

- limiter les graisses, les viandes rouges, le tabac et l'alcool
- favoriser les fruits et les légumes, l'activité physique
- pratiquer une activité physique journalière

4.6 Anémie

4.6.1 Prévention

En prévention, il est conseillé au patient d'effectuer un bilan sanguin pour évaluer la NFS, le taux de fer sérique, le CsTRF et la ferritinémie.

4.6.2 Prise en charge

En présence d'une symptomatologie anémique, un bilan sanguin plus complet devra être réalisé par exploration des vitamines B12 et folates, de la fonction rénale et d'une numérotation des réticulocytes. Il est important d'éliminer d'autres causes possibles en dehors du traitement anticancéreux.

Dans le cas d'une anémie liée à une carence en vitamines, une supplémentation en vitamine B12 et en vitamine B9 est indiquée.

En première intention, le patient est traité par EPO. Le patient peut être traité par epoetin alpha (Binocrit®) à la posologie usuelle de 150 unités/kg trois fois par semaine injectées par voie sous-cutanée. Il peut également être traité par darbepoetin (Aranesp®) à la dose initiale de 2,25µg/kg par semaine ou 500µg toutes les trois semaines en injection sous-cutanée. Le patient est considéré comme non répondeur à l'EPO si après six à huit semaines de traitement il n'y a pas d'amélioration.

Une supplémentation en fer peut être indiquée afin de favoriser la réponse à l'EPO et améliorer l'état du patient. La forme injectable semble apporter une efficacité supérieure à la forme orale. Elle permet également de diminuer le risque de recours à une transfusion de 20 à 9%. La dose recommandée par l'Afsos (Association Francophone pour les Soins Oncologiques de Support) est de 100 mg/semaine les six premières semaines puis de 100 mg toutes les deux semaines à partir de la huitième semaine (84).

Dans le cas d'une anémie sévère, l'EPO peut être utilisée en association avec une transfusion sanguine.

4.6.3 Conseils associés à l'officine

La carence en fer peut être la conséquence d'un régime alimentaire hypocalorique et hypoprotéinique. Il est conseillé au patient de consommer de la viande.

Concernant la vitamine B9, on la retrouve dans les légumes à feuilles vertes et les salades, ainsi que

dans le foie, les fruits, les graines, les fromages et les œufs. Pour la vitamine B12, on la retrouve principalement dans les aliments d'origine animale (85).

4.7 Neutropénie et lymphopénie

4.7.1 Prévention

Une NFS doit être réalisée régulièrement durant le traitement anticancéreux afin de détecter le plus tôt possible l'anomalie. Il est important de rappeler au patient les signes d'une infection et les gestes de prévention (64).

4.7.2 Prise en charge

L'utilisation de Granulocyte-Colony Stimulating Factor peut être indiquée pour réduire la durée des neutropénies et l'incidence des neutropénies fébriles (73). En cas de neutropénie fébrile, une antibiothérapie sera indiquée (64).

4.7.3 Conseils associés à l'officine

En cas de neutropénie et lymphopénie, il est conseillé au patient de limiter le risque d'infection en ayant une bonne hygiène des mains, en évitant les lieux très fréquentés et les personnes malades dans l'entourage.

En cas d'apparition de fièvre, le pharmacien ne doit pas conseiller de paracétamol ni d'ibuprofène, cela risquerait de masquer la symptomatologie et d'accroître l'infection, mais diriger le patient vers une consultation médicale en urgence.

Les échinacées (*Echinacea angustifolia*, *Echinacea pallida* et *Echinacea purpurea*) sont utilisées pour renforcer le système immunitaire de l'organisme. Etant principalement indiquées en prévention des infections virales saisonnières, elles peuvent être utilisées afin de diminuer le risque d'infection (82). On peut retrouver l'*Echinacea purpura* en gélule à la posologie de une gélule matin et soir, mais aussi en sachet, en association avec du shiitaké et des extraits de sureau qui stimulent les défenses de l'organisme, à la posologie de un sachet par jour, ou encore en ampoule, en association avec de la propolis, à la posologie de une ampoule par jour.

4.8 Dysphonie

4.8.1 Prévention

Avant la mise en place du traitement par axitinib, un examen du larynx par un ORL peut être conseillé afin d'éliminer une autre pathologie ou une paralysie d'une corde vocale (48).

4.8.2 Prise en charge

Seule une mise au repos des cordes vocales est recommandée en cas de dysphonie. Si celle-ci persiste, des anti-inflammatoires locaux ou par voie orale peuvent être indiqués. Si la dysphonie dure cependant plus de trois mois, une consultation chez un médecin ORL est vivement conseillé afin de détecter d'éventuelles autres causes à l'origine de cette dysphonie.

4.8.3 Conseils associés à l'officine

Le pharmacien d'officine peut conseiller au patient des pastilles à sucer avec ou sans anti-inflammatoire. Il est conseillé également de bien s'hydrater.

4.9 Pneumopathie non infectieuse

4.9.1 Prévention

Les pneumopathies non infectieuses étant fréquentes sous évérolimus, il est important de former le patient à repérer les éventuels symptômes et d'instaurer un suivi des patients qui permet d'avoir un diagnostic précoce. En cas d'apparition de symptômes, une consultation chez un pneumologue est nécessaire afin d'éliminer toute cause infectieuse.

4.9.2 Prise en charge

Une PNI de grade 1 ne nécessite pas de prise en charge particulière ni de diminution de dose.

Dans le cas d'une PNI de grades 2-3, une diminution de dose voire une interruption temporaire du traitement peut être nécessaire jusqu'à l'amélioration des symptômes. L'administration de corticoïdes peut être indiquée notamment de la méthylprednisolone en intra-veineuse en cas de détresse respiratoire. En cas d'arrêt de traitement, l'évérolimus est introduit à nouveau à demi-dose.

Pour les PNI de grade 4, un arrêt définitif du traitement est recommandé (36,86).

4.9.3 Conseils associés à l'officine

Dans certains cas, des bronchodilatateurs inhalés sont indiqués, le pharmacien d'officine doit expliquer l'utilisation du dispositif afin d'avoir une meilleure observance (87).

Il peut également sensibiliser le patient fumeur sur le sevrage tabagique même si aucun lien n'a été démontré entre le tabac et le risque de survenue de pneumopathie non infectieuse chez un patient traité par évérolimus (88).

4.10 Stomatites

4.10.1 Prévention

Un bilan bucco-dentaire est recommandé avant la mise en place du traitement afin de réaliser un détartrage et des avulsions dentaires éventuels. L'utilisation d'antiseptiques à base d'alcool et de chlorhexidine est contre-indiquée en prévention des mucites (64).

4.10.2 Prise en charge

Concernant les grades 1-2, il est recommandé d'effectuer huit à dix bains de bouche par jour sans alcool ni eau oxygénée, pour ne pas exacerber l'inflammation, et de préférence à base de bicarbonate 1%. Ils vont permettre de diminuer l'acidité, humidifier la cavité buccale et donc limiter les processus douloureux. Les bains de bouche peuvent être associés à un antifongique/antiseptique local (Fungizone[®], Mycostatine[®], Eludril[®], Paroex[®]), un anesthésique local comme la lidocaïne 2% en gel ou un anti-inflammatoire local tel que l'hydrocortisone 100 mg. Il est nécessaire de conserver la solution en bouche de 30 secondes à une minute avant de la recracher (36,48,64,76).

Les antifongiques tels que le kétoconazole sont contre-indiqués avec la plupart des ITK à cause de leur activité inhibitrice du CYP 3A4 qui diminue le métabolisme des ITK et qui augmente donc le risque de survenue d'effets indésirables.

Un traitement pour limiter la douleur type paracétamol peut être envisagé. En cas de douleurs plus intenses, l'utilisation d'une analgésie auto-contrôlée à base de morphine peut être indiquée (64).

Si l'intensité des douleurs conduit à une diminution des prises alimentaires, l'instauration de compléments alimentaires peut être envisagée, de même qu'une alimentation entérale voire parentérale en cas d'atteinte oesogastrique (76).

4.10.3 Conseils associés à l'officine

Le pharmacien d'officine peut conseiller au patient une brosse à dent extra-souple (7 à 15/100^e) en nylon ainsi que des brossettes interdentaires et du fil de soie dentaire. Les dentifrices à base de menthol doivent être évités. Le mouvement du brossage doit se faire de la gencive vers la dent par balayage et sans appuyer. Les cure-dents et les brosses à dents électriques sont à proscrire car ils sont susceptibles de provoquer des traumatismes.

Les aliments susceptibles de provoquer des microlésions buccales et/ou des sensations douloureuses tels que les noix, le gruyère, l'ananas, les aliments épicés (poivre, piment) ou acides (moutarde, tomates), l'alcool et le tabac sont à éviter, alors que les aliments stimulant la production de salive tels que les chewing-gums sans sucre, les jus de fruits peu sucrés ou encore les fruits secs ou frais sont à favoriser (64,76).

Une prise en charge homéopathique peut compléter le traitement mis en place. En première intention deux souches seront utilisées à la posologie de 5 granules une fois par jour en prévention et de 5 granules trois à cinq fois par jour en curatif (78) :

- Kalium bichromicum 9 CH en cas d'aphtose et d'ulcération digestive à bords nets réguliers
- Mercurius corrosivus 7 CH en cas de gingivite, stomatite avec une langue recouverte d'un enduit blanc jaunâtre gardant l'empreinte des dents accompagnée d'une salivation importante épaisse et visqueuse, d'une soif intense et d'une haleine fétide.

En cas d'ulcérations importantes et sanguinolentes, deux autres souches sont indiquées à la posologie de 5 granules trois fois par jour (78) :

- Nitricum acidum 9 CH en cas de gingivite avec salive sanguinolente irritant le menton et une haleine fétide
- Kreosotum 7 CH en cas de gingivostomatite à liseré bleuâtre ou noirâtre associée à une haleine fétide, des gencives enflées et spongieuses ainsi que des douleurs brûlantes et lancinantes.

Conclusion

Depuis les années 2000, l'oncologie se réoriente de façon majeure vers les thérapeutiques orales. L'amélioration des connaissances en biologie moléculaire a permis de développer une nouvelle classe d'anticancéreux : les thérapies ciblées. Grâce à celles-ci, la prise en charge du cancer du rein a énormément évolué. En effet, les thérapies ciblées ne ciblent pas la tumeur dans sa globalité mais les protéines anormalement exprimées dans les voies de signalisation nécessaires au processus de vascularisation indispensable à la croissance et à la progression tumorale.

Deux classes thérapeutiques aujourd'hui utilisées, les inhibiteurs de tyrosine kinase et les inhibiteurs de mTOR, permettent d'offrir aux patients un meilleur pronostic et une meilleure qualité de vie pendant toute la durée du traitement. Malgré ces améliorations, les effets indésirables induits par les thérapies ciblées indiquées dans le traitement du cancer du rein sont fréquents, nombreux et peuvent avoir des conséquences importantes sur la qualité de vie des patients et conduire à l'arrêt temporaire voire définitif du traitement. C'est pourquoi de nombreux essais cliniques sont encore réalisés dans le but de découvrir de nouvelles molécules ou de nouvelles combinaisons de thérapies ciblées permettant d'améliorer la survie globale et de diminuer la survenue de toxicités.

Certaines molécules sont disponibles en pharmacie de ville, le pharmacien d'officine a donc un rôle important lors de la délivrance. Le pharmacien a une place à prendre vis-à-vis du patient mais aussi des autres acteurs de santé. De nombreux outils lui sont proposés afin d'améliorer ses connaissances sur la maladie et ses traitements, ainsi que dans le diagnostic et la gestion des effets indésirables pouvant avoir un impact important sur l'observance et donc l'efficacité du traitement.

Le pharmacien d'officine doit, grâce à ses compétences en Pharmacologie et en Toxicologie, savoir détecter les éventuelles interactions médicamenteuses pouvant diminuer l'efficacité du traitement ou augmenter leur toxicité. Il doit savoir utiliser l'arsenal thérapeutique à sa disposition dont la cosmétique, l'homéopathie, l'aromathérapie ou encore la phytothérapie font partie et qui, associées aux règles hygiéno-diététiques élémentaires, peuvent prévenir et appréhender au mieux les réactions au traitement.

D'après le Plan Cancer 2014-2019, la proportion des traitements anticancéreux oraux pourrait atteindre 50% des traitements à base d'anticancéreux en 2020. Le pharmacien a donc un rôle prépondérant à jouer dans la coordination des soins entre ville et hôpital pour permettre une prise en charge optimale des patients.

NOM et Prénom : Muisson Anne Sophie

TITRE DE LA THESE

Effets indésirables de stérilisations réalisées dans le contexte
du sein.

12 MAI 2015

Rennes, le

Le Président de l'Uco : D. David
[Signature]

Le Directeur de thèse : L. SPARFER
[Signature]

VU et Permis d'imprimer

Le Président de l'Université de Rennes 1.

D. Alis
D. ALIS

Bibliographie

1. LACOUR B. Physiologie du rein et bases physiopathologiques des maladies rénales. *Revue Francophone des Laboratoires*, Avr 2013 ; 2013(451): p.25-37.
2. GUEUTIN V., DERAY G., ISNARD-BAGNIS C. Physiologie rénale. *Bulletin du cancer*, Mars 2012 ; 99(3): p.237-49.
3. FLAMANT M. Débit de filtration glomérulaire - Débit sanguin rénal [Internet]. CUEN : Physiologie et physiopathologie rénales. [cité 10 févr 2016]. Disponible sur: <http://cuen.fr/lmd/spip.php?rubrique28>
4. FLAMANT M., ANGLICHEAU D. Rôle du rein dans le métabolisme acido-basique [Internet]. CUEN : Physiologie et physiopathologie rénales. [cité 10 févr 2016]. Disponible sur: <http://cuen.fr/lmd/spip.php?rubrique32>
5. VIALARD J-F., LACOMBE F., BELLOC F. *et al.* Mécanismes moléculaires contrôlant le cycle cellulaire : aspects fondamentaux et implications en cancérologie. *Cancer/Radiothérapie*, Avr 2001 ; 5(2): p.109-29.
6. HANAHAN D., WEINBERG R-A. Hallmarks of Cancer: The Next Generation. *Cell*, Mars 2011 ; 144(5): p.646-74.
7. JAYR C., MURET J. Mécanismes de l'oncogenèse et principe des traitements anticancéreux : implication pour l'anesthésiste. *Praticien en Anesthésie Réanimation*, Déc 2010 ; 14(6): p.347-66.
8. TUBIANA M. Généralités sur la cancérogenèse. *Comptes Rendus Biologies*, Févr 2008 ; 331(2): p.114-25.
9. CORVOL P. Mécanismes généraux de l'angiogenèse. *Journal des Maladies Vasculaires*, Mars 2004 ; 29 (Suppl 1): p12.
10. PEPPER M-S. Angiogenèse et morphogenèse de l'arbre vasculaire : de la biologie cellulaire à la clinique. *Médecine/Sciences*, 2000 ; 16: p.1378-86.
11. WERNERT N. Angiogenèse tumorale. *Annales de Pathologie*, Nov 2006 ; 26 (Suppl 1): p.67-9.
12. FERGELOT P., RIOUX-LECLERCQ N., PATARD J-J. Voies moléculaires de l'angiogenèse tumorale et nouvelles approches thérapeutiques ciblées dans le cancer du rein. *Progrès en Urologie*, 2005 ; 15: p.1021-9.
13. ROBERT J. Biologie de la métastase. *Bulletin du Cancer*, Avr 2013 ; 100(4): p.333-42.
14. LANG H., JACQMIN D., LINDNER V. *et al.* Cancer du rein. *Encycl Méd Chir*, Néphrologie-Urologie, 18-096-A-10, 2002, p.16.
15. CHARLES T., LINDNER V., MATAU A. *et al.* Cancer du rein. *EMC-Urologie*, 2010.

16. INSTITUT NATIONAL DU CANCER. Incidence et mortalité nationales des cancers [Internet]. [cité 1 déc 2015]. Disponible sur: <http://lesdonnees.e-cancer.fr>
17. REBILLARDA X., GROSCLAUDEB P., LEONEC N. *et al.* Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer urologique en France en 2012. *Progrès en Urologie* [Internet]. 2013 ; 23 (Suppl 2): p57-65. [cité 7 déc 2015]. Disponible sur: <http://urofrance.org/nc/science-et-recherche/base-bibliographique/article/html/projection-de-lincidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-urologique-en-france-en-2012.html>
18. A.R.T.U.R. Généralités sur les tumeurs du reins [Internet]. 2012. [cité 1 déc 2015]. Disponible sur: <http://www.artur-rein.org/epidemiologie>
19. ARJUMAND W., SULTANA S., Role of VHL gene mutation in human renal cell carcinoma. *Tumor Biology*, Nov 2011 ; 33(1): p.9-16.
20. STENGEL B. Maladies rénales d'origine toxique professionnelle. *EMC – Néphrologie* [Internet]. 18-067-A-10. [cité 9 mars 2016]. Disponible sur: <http://www.em-premium.com/passerelle.univ-rennes1.fr/article/22656/resultatrecherche/9>
21. PATARD J-J. Recommandations en Onco-Urologie 2010 : Cancer du rein. *Progrès En Urologie*, Nov 2010 ; 20.
22. ESCUDIER B., EISEN T., PORTA C. *et al.* Renal cell carcinoma : ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, Janv 2012 ; 23 (suppl 7): p.vii65-vii71.
23. PATARDA J-J., BAUMERT H., BENSALAH K. *et al.* Recommandations en onco-urologie 2013 du CCAFU: Cancer du rein. *Progrès en Urologie*, 2013; 23 (suppl 2): p.177-204.
24. ROY C., JEANTROUX J., TETEKPOR S. *et al.* Tumeurs du rein. *Journal de Radiology*, Sept 2006; 87(9): p.1025-54.
25. ISRAEL G-M., BOSNIAK M-A. Pitfalls in Renal Mass Evaluation and How to Avoid Them. *RadioGraphics*, Sept 2008; 28(5): p.1325-38.
26. PILLON F., BUXERAUD J. Acidose lactique sous metformine, un risque à ne pas négliger. *Actualités Pharmaceutiques*, Mars 2013; 52(524): p.36-7.
27. AMET S., DERAY G. Toxicité rénale des produits de contraste chez le patient oncologique. *Bulletin du Cancer*, Mars 2012; 99(3): p.295-307.
28. LJUNGBERG B., BENSALAH K., BEX A. *et al.* Guidelines on Renal Cell Carcinoma [Internet]. European Association of Urology, 2015. [cité 6 janv 2016]. Disponible sur : <https://uroweb.org/guideline/renal-cell-carcinoma/>
29. LECHEVALLIER E. Le grade de Fuhrman. *Progrès En Urologie*, 1996; 6: p.979-80.
30. LETOURNEUX H., LINDNER V., LANG H. *et al.* Reproductibilité du grade nucléaire de Fuhrman - Avantages d'un regroupement en deux grades. *Progrès En Urologie*, 2006; 281.
31. NEUZILLET Y., COULANGE C. Analyse critique des classifications pronostiques du cancer du rein métastatique. *Progrès En Urologie*, 2009; 19: p.383-8.

32. IZZEDINE H., MEJEAN A., ESCUDIER B. Fonction rénale et chirurgie du cancer du rein. *Bulletin du Cancer*, Févr 2014; 101(2): p.151-66.
33. QARRO A., AMMANI A., BAZINE K. *et al.* La chirurgie conservatrice dans le cancer du rein. *African Journal of Urology*, Déc 2013; 19(4): p.205-10.
34. CHODEZ M., FIARD G., ARNOUX V. *et al.* Les traitements ablatifs dans le cancer du rein localisé : revue de la littérature en 2014. *Progrès en Urologie*, Juil 2015; 25(9): p.499-509.
35. AFRIT M., YAHYAOUY Y., BOUZOUITA A *et al.* Traitements médicaux des cancers du rein localement avancés et/ou métastatiques. *Presse Médicale*, Févr 2015; 44(2): p.135-43.
36. GUY L., BAY J-O., BASTIDE C. *et al.* Les médicaments du cancer du rein. *Progrès en Urologie*, Nov 2013; 23(15): p.1225-37.
37. De CREMOUX P., ROBERT J. Signalisation cellulaire et cancer : caractérisation de cibles thérapeutiques. *Pathologie Biologie*, Août 2012; 60(4): p.217-22.
38. MANSI L., VIEL E., CURTIT E. *et al.* Ciblage de la voie de signalisation RAS pour le traitement des cancers. *Bulletin du Cancer*, Sept 2011; 98(9): p.1019-28.
39. BROTELLE T., BAY J-O. La voie de signalisation PI3K-AKT-mTOR : description, développement thérapeutique, résistances, marqueurs prédictifs/pronostiques et applications thérapeutiques en cancérologie. *Bulletin du Cancer*, Jan 2016; 103: p.18-29.
40. HANTRAYE B., CLERE N. Les inhibiteurs de mTOR. *Actualités Pharmaceutiques*, Déc 2015; 54(551): p.28-9.
41. MEJEAN A., LEBRET T. Cibles, voies et molécules. *Progrès en Urologie*, Nov 2008; 18 (Suppl 7): p.S173-7.
42. RAVAUD A., BERNHARD J-C., GROSS-GOUPIL M. *et al.* Inhibiteurs de mTOR : temsirolimus et évérolimus dans le traitement du cancer du rein. *Bulletin du Cancer*, Avr 2010; 97(2): p.S45-51.
43. EDELINE J., VIGNEAU C., PATARD J-J. *et al.* Voies moléculaires dans le cancer du rein : de la biologie aux traitements de demain. *Bulletin du Cancer*, Avr 2010; 97(2): p.S5-15.
44. SERRATE C., WATSON S., VIGNOT S. MET : nouvelle cible, nouvelles approches combinatoires. *Bulletin du Cancer*, Juin 2011; 98(6): p.689-96.
45. MOTZER R-J., PORTA C., VOGELZANG N-J. *et al.* Dovitinib versus sorafenib for third-line targeted treatment of patients with metastatic renal cell carcinoma: an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncology*, Mars 2014; 15(3): p.286-96.
46. MOTZER R-J., NOSOV D., EISEN T. *et al.* Tivozanib Versus Sorafenib As Initial Targeted Therapy for Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma: Results From a Phase III Trial. *Journal of Clinical Oncology*, Sept 2013; JCO.2012.47.4940.
47. EISEN T., JOENSUU H., NATHAN P-D. *et al.* Regorafenib for patients with previously untreated metastatic or unresectable renal-cell carcinoma: a single-group phase 2 trial. *Lancet Oncology*, Oct 2012; 13(10): p.1055-62.

48. ALBIGES L., IZZEDINE H., EDERHY S. *et al.* Axitinib dans le cancer du rein métastatique: actualisation des connaissances sur la prise en charge des effets secondaires. *Bulletin du Cancer*, Nov 2014; 101(10): p.976-88.
49. GRELLETY T., BRUGERES-CHAKIBA C., CHAMINADE A. *et al.* Révision de l'index thérapeutique des thérapies ciblées dans le cancer du rein : le mieux peut-il être l'ennemi du bien ? La toxicité peut-elle prédire l'efficacité ? *Bulletin du Cancer*, Juin 2014; 101(6): p.608-18.
50. SMALL H-Y., MONTEZANO A-C., RIOS F-J. *et al.* Hypertension Due to Antiangiogenic Cancer Therapy With Vascular Endothelial Growth Factor Inhibitors: Understanding and Managing a New Syndrome. *Canadian Journal of Cardiology*, Mai 2014; 30(5): p.534-43.
51. QI W-X., HE A-N., SHEN Z. *et al.* Incidence and risk of hypertension with a novel multi-targeted kinase inhibitor axitinib in cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *British Journal of Clinical Pharmacology*, Sept 2013; 76(3): p.348-57.
52. LEON-MATEOS L., MOSQUERA J., ANTON APARICIO L. Treatment of sunitinib-induced hypertension in solid tumor by nitric oxide donors. *Redox Biology*, Sept 2015; 6: p.421-5.
53. SIBAUD V., GARRIDO-STOWHAS I., COTTURA E. *et al.* Effets indésirables dermatologiques des thérapies ciblées antiangiogéniques. *Bulletin du Cancer*, Oct 2011; 98(10): p.1221-9.
54. BIANCHI L., ROSSI L., TOMAO F. *et al.* Thyroid dysfunction and tyrosine kinase inhibitors in renal cell carcinoma. *Endocrine Related Cancer*, Janv 2013; 20(5): p.233-45.
55. MATEUS C., ROBERT C. Effets cutanés des nouvelles molécules utilisées en oncologie. *Revue Médecine Interne*, Mai 2009; 30(5): p.401-10.
56. AUTIER J., MATEUS C., WECHSLER J. *et al.* Effets secondaires cutanés du sorafenib et du sunitinib. *Annales Dermatologie Vénérologie*, 2008; 135: p.148-53.
57. ARA M., PASTUSHENKO E. Antiangiogenic Agents and the Skin: Cutaneous Adverse Effects of Sorafenib, Sunitinib, and Bevacizumab. *Actas Dermo-Sifiliográficas English Ed.*, Déc 2014; 105(10): p.900-12.
58. SIBAUD V., ROBERT C. Anomalies pigmentaires induites par les traitements anticancéreux. Deuxième partie : les thérapies ciblées. *Annales Dermatologie Vénérologie*, Avr 2013; 140(4): p.266-73.
59. HANTRAYE B., LEROUX A., CLERE N. Les inhibiteurs de tyrosine kinase. *Actualités Pharmaceutiques*, Déc 2015; 54(551): p.22-7.
60. KOLLMANNBERGER C., SOULIERES D., WONG R. *et al.* Sunitinib therapy for metastatic renal cell carcinoma: recommendations for management of side effects. *Canadian Urological Association Journal*, Déc 2012; 1(2S).
61. DESLANDRES M., SIBAUD V., CHEVREAU C. *et al.* Effets secondaires cutanés des nouvelles molécules anticancéreuses : focus sur les molécules ciblant les récepteurs tyrosine kinase et le récepteur à l'EGF. *Annales Dermatologie Vénérologie*, Janv 2008; 135(1, Part 2): p.16-24.

62. CARON P., GRAVIS G., OUDARD S. *et al.* Gestion des effets secondaires des thérapies ciblées dans le cancer du rein : effets secondaires endocriniens et troubles métaboliques. *Bulletin du Cancer*, Oct 2011; 98 (Suppl 3): p.47-59.
63. LOMBARD-BOHAS C., CARIOU B., VERGES B. *et al.* Prise en charge des troubles métaboliques observés avec évérolimus chez les patients atteints de tumeurs neuroendocrines bien différenciées non résécables : propositions d'experts. *Bulletin du Cancer*, Févr 2014; 101(2): p.175-83.
64. LEROUX A., CLERE N. Prévention et prise en charge des effets indésirables induits par les thérapies ciblées. *Actualités Pharmaceutiques*, Déc 2015; 54(551): p.30-6.
65. COHEN R-B., OUDARD S. Antiangiogenic therapy for advanced renal cell carcinoma: Management of treatment-related toxicities. *Investigational New Drugs*, Oct 2012; 30(5): p.2066-79.
66. DURAND J-P., MADELAINE I., SCOTTE F. Recommandations pour la prévention et le traitement des nausées et vomissements induits par la chimiothérapie. *Bulletin du Cancer*, Oct 2009; 96(10): p.951-60.
67. ROSMORDUC O., CHEVREAU C., DIELENSEGER P. *et al.* Bon usage du sorafénib chez les patients pris en charge pour un carcinome hépatocellulaire ou un cancer du rein. *Gastroentérologie Clinique et Biologique*, Mars 2010; 34(3): p.161-7.
68. JOLY F. Cancer du rein et fatigue : quels enjeux à l'ère des antiangiogéniques ? *Bulletin du Cancer*, Sept 2011; 98(9): p.1071-81.
69. LEVY-CHAVAGNAT D. L'érythropoïétine, l'arme du traitement de l'anémie liée au cancer. *Actualités Pharmaceutiques*, Mai 2011; 50(506): p.15-6.
70. ALRIC L., BONNET D. L'anémie par carence en fer. *Revue Médecine Interne*, Déc 2009; 30 (suppl 4): p.315-8.
71. BEYNE-RAUZY O. Anémie inflammatoire : physiopathologie et prise en charge. *Revue Médecine Interne*, Déc 2009; 30 (suppl 4): p.311-4.
72. BARRASCOU E., MEDIONI J., SCOTTE F. *et al.* Inhibiteurs de l'angiogenèse : revues de l'apport thérapeutique du sorafenib, du sunitinib et du bevacizumab dans le cancer du rein métastatique. *Bulletin du Cancer*, Avr 2010; 97 (suppl 2): p.29-43.
73. MOUSSAID Y., BERTAUX M., CHARGARI C. *et al.* Fièvre et cancer : éléments de diagnostic pour une prise en charge adaptée. *Revue Médecine Interne*, Sept 2013; 34(9): p.545-52.
74. PORTA C., OSANTO S., RAVAUD A. *et al.* Management of adverse events associated with the use of everolimus in patients with advanced renal cell carcinoma. *European Journal of Cancer*, Juin 2011; 47(9): p.1287-98.
75. SIBAUD V., BORALEVI F., VIGARIOS E. *et al.* Toxicité endobuccale des thérapies ciblées anticancéreuses. *Annales Dermatologie Vénéréologie*, Mai 2014; 141(5): p.354-63.
76. AGBO-GODEAU S., NICOLAS-VIRELIZIER E., SCOTTE F. Gestion des effets secondaires des thérapies ciblées dans le cancer du rein : effets secondaires stomatologiques (mucites,

épistaxis). *Bulletin du Cancer*, Oct 2011; 98 (Suppl 3): p.117-26.

77. KAPLAN B., QAZI Y., WELLEN J-R. Strategies for the management of adverse events associated with mTOR inhibitors. *Transplantation Reviews*, Juil 2014; 28(3): p.126-33.
78. LE CRAZ S., BONTEMPS F. Soins de support homéopathiques en oncologie. *Moniteur des Pharmacies*, Mai 2012; N°2933 Cahier 2.
79. REY C., HADRI N., SYLVOZ N. *et al.* Prise en charge de l'iatrogénie liée à la chimiothérapie anticancéreuse. *Pharmacie clinique et thérapeutique*, 3e édition. [Internet]. Paris: Elsevier Masson, 2008; p.671-719. [cité 17 mars 2016]. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B978229406234650034X>
80. MAILLIEZ A., BONNETERRE J. Nausées et vomissements chimio-induits : physiopathologie, prophylaxie et recommandations. *Bulletin du Cancer*, Févr 2010; 97(2): p.233-43.
81. FENDLER J-P., MALAVAUD B., GIMEL P. *et al.* Cancer du rein : traitements anti-angiogéniques et gestion des complications. À propos d'un cas. *Progrès en Urologie*, Mars 2010; 20 (Suppl 1): p.27-32.
82. HUET M. Les plantes médicinales chez les malades atteints de cancers : pratiques courantes et éléments de leur évaluation. *Bulletin du Cancer*, Mai 2013; 100(5): p.485-95.
83. CARIOU B. Inhibiteurs des tyrosine kinases et diabète. *Médecine Maladies Métaboliques*, Mai 2015; 9(3): p.269-72.
84. SCOTTE F., LAUNAY-VACHER V., RAY-COQUARD I. Traitements de l'anémie par carence martiale en oncologie. *Bulletin du Cancer*, Mai 2012; 99(5): p.563-70.
85. DUBOST É., DUPUIS A. La prise en charge des anémies par carence. *Actualités Pharmaceutiques Hospitalières*, Mai 2011; 7(26): p.10-7.
86. BARTHELEMY P., HOCH B., CHEVREAU C. *et al.* mTOR inhibitors in advanced renal cell carcinomas: From biology to clinical practice. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, Oct 2013; 88(1): p.42-56.
87. ATKINSON B-J., CAULEY D-H., NG C. *et al.* Mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibitor-associated non-infectious pneumonitis in patients with renal cell cancer: predictors, management, and outcomes. *BJU International*, Mars 2014; 113(3): p.376-82.
88. RODRIGUEZ-VIDA A., CHAU N-M., CHOWDHURY S. Mammalian target of rapamycin (mTOR)-related non-infectious pneumonitis: a potential biomarker of clinical benefit ? *BJU International*, Mars 2014; 113(3): p.350-1.

Annexes

ANNEXE A : Incidence et mortalité par cancer dans le monde tout sexe confondu en 2012

Cancer	Incidence			Mortality		
	Number	(%)	ASR (W)	Number	(%)	ASR (W)
Lip, oral cavity	300373	2.1	4.0	145353	1.8	1.9
Nasopharynx	86691	0.6	1.2	50831	0.6	0.7
Other pharynx	142387	1.0	1.9	96105	1.2	1.3
Oesophagus	455784	3.2	5.9	400169	4.9	5.0
Stomach	951594	6.8	12.1	723073	8.8	8.9
Colorectum	1360602	9.7	17.2	693933	8.5	8.4
Liver	782451	5.6	10.1	745533	9.1	9.5
Gallbladder	178101	1.3	2.2	142823	1.7	1.7
Pancreas	337872	2.4	4.2	330391	4.0	4.1
Larynx	156877	1.1	2.1	83376	1.0	1.1
Lung	1824701	13.0	23.1	1589925	19.4	19.7
Melanoma of skin	232130	1.7	3.0	55488	0.7	0.7
Kaposi sarcoma	44247	0.3	0.6	26974	0.3	0.3
Breast	1671149	11.9	43.1	521907	6.4	12.9
Cervix uteri	527624	3.8	14.0	265672	3.2	6.8
Corpus uteri	319605	2.3	8.3	76160	0.9	1.8
Ovary	238719	1.7	6.1	151917	1.9	3.8
Prostate	1094916	7.8	30.7	307481	3.7	7.8
Testis	55266	0.4	1.5	10351	0.1	0.3
Kidney	337860	2.4	4.4	143406	1.7	1.8
Bladder	429793	3.1	5.3	165084	2.0	1.9
Brain, nervous system	256213	1.8	3.4	189382	2.3	2.5
Thyroid	298102	2.1	4.0	39771	0.5	0.5
Hodgkin lymphoma	65950	0.5	0.9	25469	0.3	0.3
Non-Hodgkin lymphoma	385741	2.7	5.1	199670	2.4	2.5
Multiple myeloma	114251	0.8	1.5	80019	1.0	1.0
Leukaemia	351965	2.5	4.7	265471	3.2	3.4
All cancers excl. non-melanoma skin cancer	14067894	100.0	182.0	8201575	100.0	102.4

ANNEXE B : Incidence et mortalité par cancer chez l'homme dans le monde en 2012

Cancer	Incidence			Mortality		
	Number	(%)	ASR (W)	Number	(%)	ASR (W)
Lip, oral cavity	198975	2.7	5.5	97940	2.1	2.7
Nasopharynx	60896	0.8	1.7	35756	0.8	1.0
Other pharynx	115131	1.6	3.2	77598	1.7	2.2
Oesophagus	323008	4.4	9.0	281217	6.0	7.7
Stomach	631293	8.5	17.4	468970	10.1	12.8
Colorectum	746298	10.1	20.6	373639	8.0	10.0
Liver	554369	7.5	15.3	521041	11.2	14.3
Gallbladder	76844	1.0	2.1	60339	1.3	1.6
Pancreas	178161	2.4	4.9	173827	3.7	4.8
Larynx	138102	1.9	3.9	73261	1.6	2.0
Lung	1241601	16.8	34.2	1098702	23.6	30.0
Melanoma of skin	120649	1.6	3.3	31390	0.7	0.9
Kaposi sarcoma	29022	0.4	0.8	17358	0.4	0.5
Prostate	1094916	14.8	30.7	307481	6.6	7.8
Testis	55266	0.7	1.5	10351	0.2	0.3
Kidney	213924	2.9	6.0	90802	2.0	2.5
Bladder	330380	4.5	9.0	123051	2.6	3.2
Brain, nervous system	139608	1.9	3.9	106376	2.3	3.0
Thyroid	68179	0.9	1.9	12626	0.3	0.3
Hodgkin lymphoma	38520	0.5	1.1	15463	0.3	0.4
Non-Hodgkin lymphoma	217643	2.9	6.0	115404	2.5	3.1
Multiple myeloma	62469	0.8	1.7	43091	0.9	1.2
Leukaemia	200676	2.7	5.6	151321	3.3	4.2
All cancers excl. non-melanoma skin cancer	7410376	100.0	204.9	4653385	100.0	126.3

ANNEXE C : Incidence et mortalité par cancer chez la femme dans le monde en 2012

Cancer	Incidence			Mortality		
	Number	(%)	ASR (W)	Number	(%)	ASR (W)
Lip, oral cavity	101398	1.5	2.5	47413	1.3	1.2
Nasopharynx	25795	0.4	0.7	15075	0.4	0.4
Other pharynx	27256	0.4	0.7	18507	0.5	0.5
Oesophagus	132776	2.0	3.1	118952	3.4	2.7
Stomach	320301	4.8	7.5	254103	7.2	5.7
Colorectum	614304	9.2	14.3	320294	9.0	6.9
Liver	228082	3.4	5.3	224492	6.3	5.1
Gallbladder	101257	1.5	2.3	82484	2.3	1.8
Pancreas	159711	2.4	3.6	156564	4.4	3.4
Larynx	18775	0.3	0.5	10115	0.3	0.2
Lung	583100	8.8	13.6	491223	13.8	11.1
Melanoma of skin	111481	1.7	2.8	24098	0.7	0.6
Kaposi sarcoma	15225	0.2	0.4	9616	0.3	0.3
Breast	1671149	25.1	43.1	521907	14.7	12.9
Cervix uteri	527624	7.9	14.0	265672	7.5	6.8
Corpus uteri	319605	4.8	8.3	76160	2.1	1.8
Ovary	238719	3.6	6.1	151917	4.3	3.8
Kidney	123936	1.9	3.0	52604	1.5	1.2
Bladder	99413	1.5	2.2	42033	1.2	0.9
Brain, nervous system	116605	1.8	3.0	83006	2.3	2.1
Thyroid	229923	3.5	6.1	27145	0.8	0.6
Hodgkin lymphoma	27430	0.4	0.7	10006	0.3	0.3
Non-Hodgkin lymphoma	168098	2.5	4.1	84266	2.4	2.0
Multiple myeloma	51782	0.8	1.2	36928	1.0	0.8
Leukaemia	151289	2.3	3.9	114150	3.2	2.8
All cancers excl. non-melanoma skin cancer	6657518	100.0	165.2	3548190	100.0	82.9

ANNEXE D : Questionnaire remis aux patients de l'étude

ENQUETE SUR LA PRISE EN CHARGE DU CANCER DU REIN ET SES TRAITEMENTS

Le but de cette enquête est d'évaluer la qualité de la prise en charge d'un patient atteint du cancer du rein, la compréhension de la maladie et de son traitement par le patient et son entourage ainsi que le suivi par les différents professionnels de santé.

Ce questionnaire est anonyme et les données seront utilisées dans le but d'une thèse d'exercice sur les effets indésirables des thérapies ciblées dans le cancer du rein en vue d'obtenir le diplôme de Docteur en Pharmacie.

1. Quelques informations à propos de vous.

Sexe : F ou M

Age : _____

2. Quel(s) médicament(s) prenez-vous pour le cancer du rein ? *Entourez le(s) médicament(s) concerné(s)*

- Bevacizumab – AVASTIN®
- Sunitinib – SUTENT®
- Sorafénib – NEXAVAR®
- Pazopanib – VOTRIENT®
- Axitinib – INLYTA®
- Évérolimus – AFINITOR®
- Temsirolimus – TORISEL®

3. Avez-vous d'autres traitements ? Si oui, lesquels ?

4. Quand a été diagnostiqué votre cancer ? Depuis quand prenez-vous ce traitement ?

5. Pensez-vous être bien informé sur votre traitement ?

6. Votre médecin oncologue vous a-t-il clairement expliqué votre maladie et comment le traitement fonctionne-t-il ?

7. Votre pharmacien d'officine a-t-il joué un rôle dans l'explication et la compréhension de votre traitement ?

8. Avez-vous eu des effets indésirables suite à votre traitement ? Si oui, lesquels ?

9. A qui vous êtes-vous adressé en premier lors de l'apparition de ces effets indésirables ?

10. Pourquoi vous êtes-vous adressé à cette personne en premier ?

11. Quels traitements ou quels conseils vous ont-ils été donnés pour diminuer ces effets indésirables ?

12. Votre pharmacien d'officine a-t-il joué un rôle important dans la prise en charge de ces effets indésirables ? Si oui, comment ?

13. Qu'aimeriez-vous que votre pharmacien vous apporte concernant votre traitement ?
(écoute, conseils de prise, conseils sur la gestion des effets indésirables, ...)

8. Avez-vous eu des effets indésirables suite à votre traitement ? Si oui, lesquels ?

Sunitinib : vomit SMP
Sorafenib : fatigue, HTA → leuco-encéphalopathie post
↳ confusion ++, violence
Axitinib : diarrhées

9. A qui vous êtes-vous adressé en premier lors de l'apparition de ces effets indésirables ?

Généraliste

10. Pourquoi vous êtes-vous adressé à cette personne en premier ?

il paraît plus qualifié, "au courant"

11. Quels traitements ou quels conseils vous ont-ils été donnés pour diminuer ces effets indésirables ?

SMP → crèmes hydratantes
conseils en prévention

diarrhées → immodium

vomit → Sctons + RHD

12. Votre pharmacien d'officine a-t-il joué un rôle important dans la prise en charge de ces effets indésirables ? Si oui, comment ?

que par ballonnements
↳ alimentat + simeticone

13. Qu'aimeriez-vous que votre pharmacien vous apporte concernant votre traitement ? (écoute, conseils de prise, conseils sur la gestion des effets indésirables, ...)

Patient n° 2

ENQUETE SUR LA PRISE EN CHARGE DU CANCER DU REIN ET SES TRAITEMENTS

Le but de cette enquête est d'évaluer la qualité de la prise en charge d'un patient atteint du cancer du rein, la compréhension de la maladie et de son traitement par le patient et son entourage ainsi que le suivi par les différents professionnels de santé.

Ce questionnaire est anonyme et les données seront utilisées dans le but d'une thèse d'exercice sur la Prise en charge des effets indésirables des thérapies ciblées dans le cancer du rein en vue d'obtenir le diplôme de Docteur en Pharmacie.

1. Quelques informations à propos de vous.

Sexe : E ou M

Age : Fev 1940 → RCC

2. Quel médicament prenez-vous pour le cancer du rein ? Entourez le médicament concerné

- Bevacizumab – AVASTIN®
- Sunitinib – SUTENT® 01-2014 puis 07-2014 2 sem/3 au lieu de 4 sem/6
- Sorafénib – NEXAVAR®
- Pazopanib – VOTRIENT® 11-2014 car SMP tp imp ac Sunitent
- Axitinib – INLYTA®
- Everolimus – AFINITOR®
- Temsirolimus – TORISEL®

3. Avez-vous d'autres traitements ? Si oui, lesquels ?

levalthyron

4. Quand a été diagnostiqué votre cancer ? Depuis quand prenez-vous ce traitement ?

↳ 2013 suite à nodule sur épaule ↳ 01-2014 ↓ dose en 07-2014
car ↓ plaquettes

5. Pensez-vous être bien informé sur votre traitement ?

Oui

6. Votre médecin oncologue vous a-t-il clairement expliqué votre maladie et comment le traitement fonctionne-t-il ?

Oui

7. Votre pharmacien d'officine a-t-il joué un rôle dans l'explication et la compréhension de votre traitement ?

Non

8. Avez-vous eu des effets indésirables suite à votre traitement ? Si oui, lesquels ?

Sunitinib : ↓ plaquettes, dépigmentation cheveux, fatigue, ↓ appétit, HTA, SMP imp

Sorafenib : meilleur appétit, nausées, diarrhées, contipation, échauffement pieds

9. A qui vous êtes-vous adressé en premier lors de l'apparition de ces effets indésirables ?

Généraliste

10. Pourquoi vous êtes-vous adressé à cette personne en premier ?

11. Quels traitements ou quels conseils vous ont-ils été donnés pour diminuer ces effets indésirables ?

12. Votre pharmacien d'officine a-t-il joué un rôle important dans la prise en charge de ces effets indésirables ? Si oui, comment ?

Fatigue : RHD, vitamines
SMP : crèmes appropriées

13. Qu'aimeriez-vous que votre pharmacien vous apporte concernant votre traitement ? (écoute, conseils de prise, conseils sur la gestion des effets indésirables, ...)

MUIRON Anne-Sophie

Effets indésirables des thérapies ciblées dans le cancer du rein.

148 pages ; 36 illustrations ; 29 tableaux ; Thèse : Pharmacie ; Rennes 1 ; 2016.

Résumé français

Avec environ 150 000 morts par an, le cancer est la première cause de mortalité en France. Le cancer du rein, qui représente 3,3% des décès par cancer, a longtemps été un cancer au pronostic sombre.

Les progrès en biologie moléculaire ont permis d'améliorer les connaissances sur les mécanismes tumoraux et de développer des anticancéreux oraux. Ces nouveaux traitements représentent un espoir majeur dans le cancer du rein grâce à leur mécanisme d'action plus spécifique aux voies oncogéniques.

Ce type de traitement, aujourd'hui disponible à l'officine, n'est cependant pas exempt de toxicité.

Le but de cette thèse est de faire le point, à partir de l'étude de deux cas, sur les principaux effets indésirables et de rappeler le rôle du pharmacien dans la prise en charge de ces patients et dans la dispensation des conseils adaptés.

Résumé anglais

With approximately 150 000 deaths every year, cancer is the main cause of death in France. Renal cell carcinoma (RCC) amounts to 3,3% of all cancer-related death and has often been considered a poor prognostic cancer.

Progress in molecular biology improved knowledge of tumoral mechanisms and allowed the development of oral drug therapies. These new treatments are a major progress for patients with RCC thanks to their mechanisms targeting oncogenesis. This type of drug is available in every pharmacy but is not without toxicities.

The aim of this thesis, based on two case studies, is to sum up all main side effects and point to the role of pharmacist in caring for these patients and providing adapted advice.

Rubrique de classement :

Mots-clés : Cancer - Rein - Thérapies ciblées - Toxicité

Mots-clés anglais MeSH : Renal Carcinoma - Drug - Side effects

JURY

Président : Madame Michèle DAVID

Directeur : Madame Lydie SPARFEL-BERLIVET

Assesseurs : Madame Anne BROUARD

Monsieur Pierre ARNAUD