



HAL
open science

Radiothérapie hypofractionnée en condition stéréotaxique dans le traitement des tumeurs rénales primitives : efficacité, contrôle local, toxicité et devenir de la fonction rénale

Raphaëlle Delonca

► **To cite this version:**

Raphaëlle Delonca. Radiothérapie hypofractionnée en condition stéréotaxique dans le traitement des tumeurs rénales primitives : efficacité, contrôle local, toxicité et devenir de la fonction rénale. Sciences du Vivant [q-bio]. 2021. dumas-03270929

HAL Id: dumas-03270929

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03270929>

Submitted on 25 Jun 2021

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.



Faculté des sciences
médicales et paramédicales

Aix-Marseille Université

**Radiothérapie hypofractionnée en condition stéréotaxique
dans le traitement des tumeurs rénales primitives :
efficacité, contrôle local, toxicité et devenir de la fonction rénale**

T H È S E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES ET PARAMÉDICALES

DE MARSEILLE

Le 24 Juin 2021

Par Madame Raphaëlle DELONCA

Née le 28 mars 1993 à Saint-Raphaël (83)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. d'UROLOGIE NR

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur LECHEVALLIER Eric

Président

Monsieur le Professeur ROSSI Dominique

Assesseur

Monsieur le Docteur MURACCIOLE Xavier

Directeur

Monsieur le Docteur BOISSIER Romain

Assesseur

Madame le Docteur DELAPORTE Véronique

Assesseur



Faculté des sciences
médicales et paramédicales

Aix-Marseille Université

**Radiothérapie hypofractionnée en condition stéréotaxique
dans le traitement des tumeurs rénales primitives :
efficacité, contrôle local, toxicité et devenir de la fonction rénale**

T H È S E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES ET PARAMÉDICALES

DE MARSEILLE

Le 24 Juin 2021

Par Madame Raphaëlle DELONCA

Née le 28 mars 1993 à Saint-Raphaël (83)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. d'UROLOGIE NR

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur LECHEVALLIER Eric

Président

Monsieur le Professeur ROSSI Dominique

Assesseur

Monsieur le Docteur MURACCIOLE Xavier

Directeur

Monsieur le Docteur BOISSIER Romain

Assesseur

Madame le Docteur DELAPORTE Véronique

Assesseur



FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES & PARAMÉDICALES

Doyen	:	Pr. Georges LEONETTI
Vice-Doyen aux affaires générales	:	Pr. Patrick DESSI
Vice-Doyen aux professions paramédicales	:	Pr. Philippe BERBIS
Conseiller	:	Pr. Patrick VILLANI
Assesseurs :		
➤ aux études	:	Pr. Kathia CHAUMOITRE
➤ à la recherche	:	Pr. Jean-Louis MEGE
➤ à l'unité mixte de formation continue en santé	:	Pr. Justin MICHEL
➤ pour le secteur NORD	:	Pr. Stéphane BERDAH
➤ Groupements Hospitaliers de territoire	:	Pr. Jean-Noël ARGENSON
➤ aux masters	:	Pr. Pascal ADALIAN

Chargés de mission :

➤ sciences humaines et sociales	:	Pr. Pierre LE COZ
➤ relations internationales	:	Pr. Stéphane RANQUE
➤ DU/DIU	:	Pr. Véronique VITTON
➤ DPC, disciplines médicales & biologiques	:	Pr. Frédéric CASTINETTI
➤ DPC, disciplines chirurgicales	:	Dr. Thomas GRAILLON

ÉCOLE DE MEDECINE

Directeur : **Pr. Jean-Michel VITON**

Chargés de mission

▪ PACES – Post-PACES	:	Pr. Régis GUIEU
▪ DFGSM	:	Pr. Anne-Laure PELISSIER
▪ DFASM	:	Pr. Marie-Aleth RICHARD
▪ DFASM	:	Pr. Marc BARTHET
▪ Préparation aux ECN	:	Dr Aurélie DAUMAS
▪ DES spécialités	:	Pr. Pierre-Edouard FOURNIER
▪ DES stages hospitaliers	:	Pr. Benjamin BLONDEL
▪ DES MG	:	Pr. Christophe BARTOLI
▪ Démographie médicale	:	Dr. Noémie RESSEGUIER
▪ Etudiant	:	Elise DOMINJON



ÉCOLE DE DE MAIEUTIQUE

Directrice : **Madame Carole ZAKARIAN**

Chargés de mission

- 1^{er} cycle : Madame Estelle BOISSIER
- 2^{ème} cycle : Madame Cécile NINA

ÉCOLE DES SCIENCES DE LA RÉADAPTATION

Directeur : **Monsieur Philippe SAUVAGEON**

Chargés de mission

- Masso- kinésithérapie 1^{er} cycle : Madame Béatrice CAORS
- Masso-kinésithérapie 2^{ème} cycle : Madame Joannie HENRY
- Mutualisation des enseignements : Madame Géraldine DEPRES

ÉCOLE DES SCIENCES INFIRMIERES

Directeur : **Monsieur Sébastien COLSON**

Chargés de mission

- Chargée de mission : Madame Sandrine MAYEN RODRIGUES
- Chargé de mission : Monsieur Christophe ROMAN

PROFESSEURS HONORAIRES

MM	AGOSTINI Serge	MM	DEVRED Philippe
	ALDIGHERI René		DJIANE Pierre
	ALESSANDRINI Pierre		DONNET Vincent
	ALLIEZ Bernard		DUCASSOU Jacques
	AQUARON Robert		DUFOUR Michel
	ARGEME Maxime		DUMON Henri
	ASSADOURIAN Robert		ENJALBERT Alain
	AUFFRAY Jean-Pierre		FAUGERE Gérard
	AUTILLO-TOUATI Amapola		FAVRE Roger
	AZORIN Jean-Michel		FIECHI Marius
	BAILLE Yves		FARNARIER Georges
	BARDOT Jacques		FIGARELLA Jacques
	BARDOT André		FONTES Michel
	BERARD Pierre		FRANCES Yves
	BERGOIN Maurice		FRANCOIS Georges
	BERLAND Yvon		FUENTES Pierre
	BERNARD Dominique		GABRIEL Bernard
	BERNARD Jean-Louis		GALINIER Louis
	BERNARD Jean-Paul		GALLAIS Hervé
	BERNARD Pierre-Marie		GAMERRE Marc
	BERTRAND Edmond		GARCIN Michel
	BISSET Jean-Pierre		GARNIER Jean-Marc
	BLANC Bernard		GAUTHIER André
	BLANC Jean-Louis		GERARD Raymond
	BOLLINI Gérard		GEROLAMI-SANTANDREA André
	BONGRAND Pierre		GIUDICELLI Sébastien
	BONNEAU Henri		GOUDARD Alain
	BONNOIT Jean		GOUIN François
	BORY Michel		GRILLO Jean-Marie
	BOTTA Alain		GRIMAUD Jean-Charles
	BOTTA-FRIDLUND Danielle		GRISOLI François
	BOURGADE Augustin		GROULIER Pierre
	BOUVENOT Gilles		HADIDA/SAYAG Jacqueline
	BOUYALA Jean-Marie		HASSOUN Jacques
	BREMOND Georges		HEIM Marc
	BRICOT René		HOUEL Jean
	BRUNET Christian		HUGUET Jean-François
	BUREAU Henri		JAQUET Philippe
	CAMBOULIVES Jean		JAMMES Yves
	CANNONI Maurice		JOUBE Paulette
	CARTOUZOU Guy		JUHAN Claude
	CAU Pierre		JUIN Pierre
	CHABOT Jean-Michel		KAPHAN Gérard
	CHAMLIAN Albert		KASBARIAN Michel
	CHARPIN Denis		KLEISBAUER Jean-Pierre
	CHARREL Michel		LACHARD Jean

CHAUVEL Patrick
CHOUX Maurice
CIANFARANI François
CLAVERIE Jean-Michel
CLEMENT Robert
COMBALBERT André
CONTE-DEVOLX Bernard
CORRIOL Jacques
COULANGE Christian
CURVALE Georges
DALMAS Henri
DE MICO Philippe
DELPERO Jean-Robert
DESSEIN Alain
DELARQUE Alain
DEVIN Robert

MM MICHOTEY Georges
MIRANDA François
MONFORT Gérard
MONGES André
MONGIN Maurice
MUNDLER Olivier
NAZARIAN Serge
NICOLI René
NOIRCLERC Michel
OLMER Michel
OREHEK Jean
PAPY Jean-Jacques
PAULIN Raymond
PELOUX Yves
PENAUD Antony
PENE Pierre
PIANA Lucien
PICAUD Robert
PIGNOL Fernand
POGGI Louis
POITOUT Dominique
PONCET Michel
POUGET Jean
PRIVAT Yvan
QUILICHINI Francis
RANQUE Jacques
RANQUE Philippe
RICHAUD Christian
RIDINGS Bernard
ROCHAT Hervé
ROHNER Jean-Jacques
ROUX Hubert

LAFFARGUE Pierre
LAUGIER René
LE TREUT Yves
LEVY Samuel
LOUCHET Edmond
LOUIS René
LUCIANI Jean-Marie
MAGALON Guy
MAGNAN Jacques
MALLAN- MANCINI Josette
MALMEJAC Claude
MARANINCHI Dominique
MARTIN Claude
MATTEI Jean François
MERCIER Claude
METGE Paul

VANUXEM Paul
VERVLOET Daniel
VIALETTES Bernard
WEILLER Pierre-Jean

ROUX Michel
RUFO Marcel
SAHEL José
SALAMON Georges
SALDUCCI Jacques
SAMBUC Roland
SAN MARCO Jean-Louis
SANKALE Marc
SARACCO Jacques
SARLES Jacques
SARLES - PHILIP Nicole
SASTRE Bernard
SCHIANO Alain
SCOTTO Jean-Claude
SEBAHOUN Gérard
SEITZ Jean-François
SERMENT Gérard
SOULAYROL René
STAHL André
TAMALET Jacques
TARANGER-CHARPIN Colette
THIRION Xavier
THOMASSIN Jean-Marc
UNAL Daniel
VAGUE Philippe
VAGUE/JUHAN Irène

EMERITAT

2008

M. le Professeur	LEVY Samuel	31/08/2011
Mme le Professeur	JUHAN-VAGUE Irène	31/08/2011
M. le Professeur	PONCET Michel	31/08/2011
M. le Professeur	KASBARIAN Michel	31/08/2011
M. le Professeur	ROBERTOUX Pierre	31/08/2011

2009

M. le Professeur	DJIANE Pierre	31/08/2011
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2012

2010

M. le Professeur	MAGNAN Jacques	31/12/2014
------------------	----------------	------------

2011

M. le Professeur	DI MARINO Vincent	31/08/2015
M. le Professeur	MARTIN Pierre	31/08/2015
M. le Professeur	METRAS Dominique	31/08/2015

2012

M. le Professeur	AUBANIAC Jean-Manuel	31/08/2015
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2015
M. le Professeur	CAMBOULIVES Jean	31/08/2015
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2015
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2015
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2015
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2015

2013

M. le Professeur	BRANCHEREAU Alain	31/08/2016
M. le Professeur	CARAYON Pierre	31/08/2016
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2016
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2016
M. le Professeur	HENRY Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	LE GUICHAOUA Marie-Roberte	31/08/2016
M. le Professeur	RUFO Marcel	31/08/2016
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2016

2014

M. le Professeur	FUENTES Pierre	31/08/2017
M. le Professeur	GAMERRE Marc	31/08/2017
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2017
M. le Professeur	PERAGUT Jean-Claude	31/08/2017
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2017

2015

M. le Professeur	COULANGE Christian	31/08/2018
M. le Professeur	COURAND François	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2016
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2016
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2016

2016

M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2017
M. le Professeur	BRUNET Christian	31/08/2019
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2017
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2017
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2019
M. le Professeur	JAMMES Yves	31/08/2019
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2017
M. le Professeur	POITOUT Dominique	31/08/2019
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2017
M. le Professeur	VIALETES Bernard	31/08/2019

2017

M. le Professeur	ALESSANDRINI Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2018
M. le Professeur	CHAUVEL Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2018
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2018
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2018
M. le Professeur	SEBBAHOUN Gérard	31/08/2018

2018

M. le Professeur	MARANINCHI Dominique	31/08/2021
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2019
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2019

2019

M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2022
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2022
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
M. le Professeur	FRANCES Yves	31/08/2022
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2020

M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2020
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2020
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2020
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2020
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2020
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2020

2020

M. le Professeur	DELPERO Jean-Robert	31/08/2023
M. le Professeur	GRIMAUD Jean-Charles	31/08/2023
M. le Professeur	SAMBUC Roland	31/08/2023
M. le Professeur	SEITZ Jean-François	31/08/2023
M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2022
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2022
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
M. le Professeur	FRANCES Yves	31/08/2022
M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2021
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2021
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2021
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2021
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2021

Honoris causa

1967	
MM. les Professeurs	DADI (Italie) CID DOS SANTOS (Portugal)
1974	
MM. les Professeurs	MAC ILWAIN (Grande-Bretagne) T.A. LAMBO (Suisse)
1975	
MM. les Professeurs	O. SWENSON (U.S.A.) Lord J.WALTON of DETCHANT (Grande-Bretagne)
1976	
MM. les Professeurs	P. FRANCHIMONT (Belgique) Z.J. BOWERS (U.S.A.)
1977	
MM. les Professeurs	C. GAJDUSEK-Prix Nobel (U.S.A.) C.GIBBS (U.S.A.) J. DACIE (Grande-Bretagne)
1978	
M. le Président	F. HOUPHOUET-BOIGNY (Côte d'Ivoire)
1980	
MM. les Professeurs	A. MARGULIS (U.S.A.) R.D. ADAMS (U.S.A.)
1981	
MM. les Professeurs	H. RAPPAPORT (U.S.A.) M. SCHOU (Danemark) M. AMENT (U.S.A.) Sir A. HUXLEY (Grande-Bretagne) S. REFSUM (Norvège)
1982	
M. le Professeur	W.H. HENDREN (U.S.A.)
1985	
MM. les Professeurs	S. MASSRY (U.S.A.) KLINSMANN (R.D.A.)
1986	
MM. les Professeurs	E. MIHICH (U.S.A.) T. MUNSAT (U.S.A.) LIANA BOLIS (Suisse) L.P. ROWLAND (U.S.A.)

1987	
M. le Professeur	P.J. DYCK (U.S.A.)
1988	
MM. les Professeurs	R. BERGUER (U.S.A.) W.K. ENGEL (U.S.A.) V. ASKANAS (U.S.A.) J. WEHSTER KIRKLIN (U.S.A.) A. DAVIGNON (Canada) A. BETTARELLO (Brésil)
1989	
M. le Professeur	P. MUSTACCHI (U.S.A.)
1990	
MM. les Professeurs	J.G. MC LEOD (Australie) J. PORTER (U.S.A.)
1991	
MM. les Professeurs	J. Edward MC DADE (U.S.A.) W. BURGDORFER (U.S.A.)
1992	
MM. les Professeurs	H.G. SCHWARZACHER (Autriche) D. CARSON (U.S.A.) T. YAMAMURO (Japon)
1994	
MM. les Professeurs	G. KARPATI (Canada) W.J. KOLFF (U.S.A.)
1995	
MM. les Professeurs	D. WALKER (U.S.A.) M. MULLER (Suisse) V. BONOMINI (Italie)
1997	
MM. les Professeurs	C. DINARELLO (U.S.A.) D. STULBERG (U.S.A.) A. MEIKLE DAVISON (Grande-Bretagne) P.I. BRANEMARK (Suède)
1998	
MM. les Professeurs	O. JARDETSKY (U.S.A.)
1999	
MM. les Professeurs	J. BOTELLA LLUSIA (Espagne)

D. COLLEN (Belgique)
S. DIMAURO (U. S. A.)

2000

MM. les Professeurs

D. SPIEGEL (U. S. A.)
C. R. CONTI (U.S.A.)

2001

MM. les Professeurs

P-B. BENNET (U. S. A.)
G. HUGUES (Grande Bretagne)
J-J. O'CONNOR (Grande Bretagne)

2002

MM. les Professeurs

M. ABEDI (Canada)
K. DAI (Chine)

2003

M. le Professeur
Sir

T. MARRIE (Canada)
G.K. RADDI (Grande Bretagne)

2004

M. le Professeur

M. DAKE (U.S.A.)

2005

M. le Professeur

L. CAVALLI-SFORZA (U.S.A.)

2006

M. le Professeur

A. R. CASTANEDA (U.S.A.)

2007

M. le Professeur

S. KAUFMANN (Allemagne)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AGOSTINI FERRANDES Aubert	CHOSSEGROS Cyrille	GUIEU Régis
ALBANESE Jacques	COLLART Frédéric	GUIS Sandrine
ALIMI Yves	COSTELLO Régis	GUYE Maxime
AMABILE Philippe	COURBIERE Blandine	GUYOT Laurent
AMBROSI Pierre	COWEN Didier	<i>GUYYS Jean-Michel Surnombre</i>
ANDRE Nicolas	CRAVELLO Ludovic	HABIB Gilbert
ARGENSON Jean-Noël	CUISSET Thomas	HARDWIGSEN Jean
ASTOUL Philippe	DA FONSECA David	HARLE Jean-Robert
ATTARIAN Shahram	DAHAN-ALCARAZ Laetitia	HOUVENAEGHEL Gilles
AUDOUIN Bertrand	DANIEL Laurent	JACQUIER Alexis
AUQUIER Pascal	DARMON Patrice	JOURDE-CHICHE Noémie
AVIERINOS Jean-François	DAVID Thierry	JOUVE Jean-Luc KAPLANSKI Gilles
AZULAY Jean-Philippe	D'ERCOLE Claude	KARSENTY Gilles
BAILLY Daniel	D'JOURNO Xavier	<i>KERBAUL François détachement</i>
BARLESI Fabrice	DEHARO Jean-Claude	KRAHN Martin
BARLIER-SETTI Anne	DELAPORTE Emmanuel	LAFFORGUE Pierre
BARLOGIS Vincent	DENIS Danièle	LAGIER Jean-Christophe
BARTHET Marc	DISDIER Patrick	LAMBAUDIE Eric
BARTOLI Christophe	DODDOLI Christophe	LANCON Christophe
BARTOLI Jean-Michel	DRANCOURT Michel	LA SCOLA Bernard LAUNAY Franck
BARTOLI Michel	DUBUS Jean-Christophe	LAVIEILLE Jean-Pierre
BARTOLOMEI Fabrice	DUFFAUD Florence	LE CORROLLER Thomas
BASTIDE Cyrille	DUFOUR Henry	LECHEVALLIER Eric
BENSOUSSAN Laurent	DURAND Jean-Marc	LEGRE Régis
BERBIS Philippe	DUSSOL Bertrand	LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale
BERBIS Julie	EBBO Mikaël	LEONE Marc
BERDAH Stéphane	EUSEBIO Alexandre	LEONETTI Georges
BEROUD Christophe	FABRE Alexandre	LEPIDI Hubert
BERTUCCI François	FAKHRY Nicolas	LEVY Nicolas
BLAISE Didier	FELICIAN Olivier	MACE Loïc MAGNAN Pierre-Edouard
BLIN Olivier	FENOLLAR Florence	MANCINI Julien
BLONDEL Benjamin	FIGARELLA/BRANGER Dominique	MEGE Jean-Louis
BONIN/GUILLAUME Sylvie	FLECHER Xavier	MERROT Thierry
BONELLO Laurent	FOUILLOUX Virginie	METZLER/GUILLEMAIN Catherine
BONNET Jean-Louis	FOURNIER Pierre-Edouard	MEYER/DUTOUR Anne
<i>BOUBLI Léon Surnombre</i>	FRANCESCHI Frédéric	MICCALEF/ROLL Joëlle
BOUFI Mourad	FUENTES Stéphane	MICHEL Fabrice
BOYER Laurent	GABERT Jean	MICHEL Gérard
BREGEON Fabienne	GABORIT Bénédicte	MICHEL Justin
BRETELLE Florence	GAINNIER Marc	MICHELET Pierre
BROUQUI Philippe	GARCIA Stéphane	MILH Mathieu
BRUDER Nicolas	GARIBOLDI Vlad	MILLION Matthieu
BRUE Thierry	GAUDART Jean	MOAL Valérie
BRUNET Philippe	GAUDY-MARQUESTE Caroline	MORANGE Pierre-Emmanuel
BURTEY Stéphane	GENTILE Stéphanie	MOULIN Guy MOUTARDIER Vincent
CARCOPINO-TUSOLI Xavier	GERBEAUX Patrick	NAUDIN Jean
CASANOVA Dominique	GEROLAMI/SANTANDREA René	NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier
CASTINETTI Frédéric	GILBERT/ALESSI Marie-Christine	NICOLLAS Richard NGUYEN Karine
CECCALDI Mathieu	GIORGI Roch	OLIVE Daniel
CHAGNAUD Christophe	GIOVANNI Antoine	OLLIVIER Matthieu
CHAMBOST Hervé	GIRARD Nadine	OOUAFIK L'Houcine
CHAMPSAUR Pierre	GIRAUD/CHABROL Brigitte	OVAERT-REGGIO Caroline
CHANEZ Pascal	GONCALVES Anthony	PADOVANI Laetitia
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle	GRANEL/REY Brigitte	
CHARREL Rémi	GRANVAL Philippe	
CHAUMOITRE Kathia	GREILLIER Laurent	
CHIARONI Jacques	GROB Jean-Jacques	
CHINOT Olivier	GUEDJ Eric	

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

PAGANELLI Franck	ROCHE Pierre-Hugues	TURRINI Olivier
<i>PANUEL Michel Surnombre</i>	ROCH Antoine	VALERO René
PAPAZIAN Laurent	ROCHWERGER Richard	VAROQUAUX Arthur Damien
PAROLA Philippe	ROLL Patrice	VELLY Lionel
<i>PARRATTE Sébastien Disponibilité</i>	ROSSI Dominique	VEY Norbert
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure	ROSSI Pascal	VIDAL Vincent
PELLETIER Jean	ROUDIER Jean	VIENS Patrice
PERRIN Jeanne	SALAS Sébastien	VILLANI Patrick
PETIT Philippe	SARLON-BARTOLI Gabrielle	VITON Jean-Michel
PHAM Thao	SCAVARDA Didier	VITTON Véronique
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique	SCHLEINITZ Nicolas	<i>VIEHWEGER Heide Elke détachement</i>
PIQUET Philippe	SEBAG Frédéric	VIVIER Eric
PIRRO Nicolas	SIELEZNEFF Igor	XERRI Luc
POINSO François	SIMON Nicolas	
RACCAH Denis	STEIN Andréas	
RANQUE Stéphane	TAIEB David	
<i>RAOULT Didier Surnombre</i>	THOMAS Pascal	
REGIS Jean	THUNY Franck	
REYNAUD/GAUBERT Martine	TREBUCHON-DA FONSECA Agnès	
REYNAUD Rachel	TRIGLIA Jean-Michel	
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth	TROPIANO Patrick	
RICHERI Raphaëlle	TSIMARATOS Michel	

PROFESSEUR DES UNIVERSITES

ADALIAN Pascal
AGHABABIAN Valérie
BELIN Pascal
CHABANNON Christian
CHABRIERE Eric
FERON François
LE COZ Pierre
LEVASSEUR Anthony
RANJEVA Jean-Philippe
SOBOL Hagay

PROFESSEUR CERTIFIE

BRANDENBURGER Chantal retraite mars 2021
FRAISSE-MANGIALOMINI Jeanne

PROFESSEUR DES UNIVERSITES ASSOCIE à MI-TEMPS

REVIS Joana

PROFESSEUR DES UNIVERSITES MEDECINE GENERALE

GENTILE Gaëtan

PROFESSEUR ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE

GUIDA Pierre

AHERFI Sarah	ELDIN Carole	PAULMYER/LACROIX Odile
ANGELAKIS Emmanouil (<i>disponibilité</i>)	FAURE Alice	PESENTI Sébastien
ATLAN Catherine (<i>disponibilité</i>)	FOLETTI Jean- Marc	RADULESCO Thomas
BEGE Thierry	FRANKEL Diane	RESSEGUIER Noémie
BELIARD Sophie	FROMNOT Julien	ROBERT Philippe
BENYAMINE Audrey	GASTALDI Marguerite	ROBERT Thomas
BERTRAND Baptiste	GELSI/BOYER Véronique	ROMANET Pauline
BEYER-BERJOT Laura	GIUSIANO Bernard	SABATIER Renaud
BIRNBAUM David	GIUSIANO COURCAMBECK Sophie	SARI-MINODIER Irène
BONINI Francesca	GONZALEZ Jean-Michel	SAVEANU Alexandru
BOUCRAUT Joseph	GOURIET Frédérique	<i>SECQ Véronique (disponibilité)</i>
BOULAMERY Audrey	GRAILLON Thomas	STELLMANN Jan-Patrick
BOULLU/CIOCCA Sandrine	GUERIN Carole	SUCHON Pierre
BOUSSEN Salah Michel	GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné	TABOURET Emeline
BUFFAT Christophe	GUIDON Catherine	TOGA Caroline
CAMILLERI Serge	GUIVARCH Jokthan	TOGA Isabelle
CARRON Romain	HAUTIER/KRAHN Aurélie	TOMASINI Pascale
CASSAGNE Carole	HRAIECH Sami	TOSELLO Barthélémy
CERMOLACCE Michel	KASPI-PEZZOLI Elise	TROUSSE Delphine
CHAUDET Hervé	L'OLLIVIER Coralie	TUCHTAN-TORRENTS Lucile
CHRETIEN Anne-Sophie	LABIT-BOUVIER Corinne	VELY Frédéric
COZE Carole	LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina	VION-DURY Jean
CUNY Thomas	LAGARDE Stanislas	ZATTARA/CANNONI Hélène
<i>DADOUN Frédéric (disponibilité)</i>	<i>LAGIER Aude (disponibilité)</i>	
DALES Jean-Philippe	LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude	
DARIEL Anne	LEVY/MOZZICONACCI Annie	
DAUMAS Aurélie	LOOSVELD Marie	
DEGEORGES/VITTE Joëlle	MAAROUF Adil	
DELLIAUX Stéphane	MACAGNO Nicolas	
DESPLAT/JEGO Sophie	MAUES DE PAULA André	
DEVILLIER Raynier	MEGE Diane	
DUBOURG Grégory	MOTTOLA GHIGO Giovanna	
DUCONSEIL Pauline	NINOVE Laetitia	
DUFOUR Jean-Charles	NOUGAIREDE Antoine	

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

ABU ZAINEH Mohammad	DESNUES Benoît	RUEL Jérôme
BARBACARU/PERLES T. A.	MARANINCHI Marie	THOLLON Lionel
BERLAND Caroline	MERHEJ/CHAUVEAU Vicky	THIRION Sylvie
BOYER Sylvie	MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte	VERNA Emeline
COLSON Sébastien	POGGI Marjorie	
DEGIOANNI/SALLE Anna	POUGET Benoît	

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

CASANOVA Ludovic

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

BARGIER Jacques
 CALVET-MONTREDON Céline
 FORTE Jenny
 JANCZEWSKI Aurélie
 NUSSLI Nicolas
 ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle
 THERY Didier

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à MI-TEMPS

BOURRIQUEN Maryline

EVANS-VIALLAT Catherine

LAZZAROTTO Sébastien

LUCAS Guillaume

MATHIEU Marion

MAYENS-RODRIGUES Sandrine

MELLINAS Marie

ROMAN Christophe

TRINQUET Laure

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES et MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS
PROFESSEURS ASSOCIES, MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES mono-appartenants**

ANATOMIE 4201

CHAMPSAUR Pierre (PU-PH)
LE CORROLLER Thomas (PU-PH)
PIRRO Nicolas (PU-PH)

GUENOUN-MEYSSIGNAC Daphné (MCU-PH)
LAGIER Aude (MCU-PH) *disponibilité*

THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)

ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES 4203

CHARAFE/JAUFFRET Emmanuelle (PU-PH)
DANIEL Laurent (PU-PH)
FIGARELLA/BRANGER Dominique (PU-PH)
GARCIA Stéphane (PU-PH)
XERRI Luc (PU-PH)

DALES Jean-Philippe (MCU-PH)
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie (MCU PH)
LABIT/BOUVIER Corinne (MCU-PH)
MACAGNO Nicolas (MCU-PH)
MAUES DE PAULA André (MCU-PH)
SECQ Véronique (MCU-PH) *disponibilité*

**ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ;
MEDECINE URGENCE 4801**

ALBANESE Jacques (PU-PH)
BRUDER Nicolas (PU-PH)
LEONE Marc (PU-PH)
MICHEL Fabrice (PU-PH)
VELLY Lionel (PU-PH)

BOUSSEN Salah Michel (MCU-PH)
GUIDON Catherine (MCU-PH)

ANTHROPOLOGIE 20

ADALIAN Pascal (PR)
DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)
POUGET Benoît (MCF)
VERNA Emeline (MCF)

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE 4501

CHARREL Rémi (PU PH)
DRANCOURT Michel (PU-PH)
FENOLLAR Florence (PU-PH)
FOURNIER Pierre-Edouard (PU-PH)
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier (PU-PH)
LA SCOLA Bernard (PU-PH)
RAOULT Didier (PU-PH) *Surnombre*

AHERFI Sarah (MCU-PH)
ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH) *disponibilité*
DUBOURG Grégory (MCU-PH)
GOURIET Frédérique (MCU-PH)
NOUGAIREDE Antoine (MCU-PH)
NINOVE Laetitia (MCU-PH)

CHABRIERE Eric (PR) (64ème section)

LEVASSEUR Anthony (PR) (64ème section)
DESNUES Benoit (MCF) (65ème section)
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky (MCF) (87ème section)

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE 4401

BARLIER/SETTI Anne (PU-PH)
GABERT Jean (PU-PH)
GUIEU Régis (PU-PH)
OUAFIK L'Houcine (PU-PH)

BUFFAT Christophe (MCU-PH)
FROMNOT Julien (MCU-PH)
MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH)
ROMANET Pauline (MCU-PH)
SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

ANGLAIS 11

BRANDENBURGER Chantal (PRCE) *retraite mars 2021*
FRAISSE-MANGIALOMINI Jeanne (PRCE)

**BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT
ET DE LA REPRODUCTION ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5405**

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)
PERRIN Jeanne (PU-PH)

BIOLOGIE CELLULAIRE 4403

ROLL Patrice (PU-PH)
FRANKEL Diane (MCU-PH)
GASTALDI Marguerite (MCU-PH)
KASPI-PEZZOLI Elise (MCU-PH)
LEVY-MOZZICONNACCI Annie (MCU-PH)

BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE 4301

GUEDJ Eric (PU-PH)
 GUYE Maxime (PU-PH)
 TAIEB David (PU-PH)

BELIN Pascal (PR) (69ème section)
 RANJEVA Jean-Philippe (PR) (69ème section)

CAMMILLERI Serge (MCU-PH)
 VION-DURY Jean (MCU-PH)

BARBACARU/PERLES Téodora Adriana (MCF) (69ème section)

**BIOSTATISTIQUES, INFORMATIQUE MEDICALE
ET TECHNOLOGIES DE COMMUNICATION 4604**

GAUDART Jean (PU-PH)
 GIORGI Roch (PU-PH)
 MANCINI Julien (PU-PH)

CHAUDET Hervé (MCU-PH)
 DUFOUR Jean-Charles (MCU-PH)
 GIUSIANO Bernard (MCU-PH)

ABU ZAINEH Mohammad (MCF) (5ème section)
 BOYER Sylvie (MCF) (5ème section)

CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE 5002

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)
 BLONDEL Benjamin (PU-PH)
 FLECHER Xavier (PU PH)
 OLLIVIER Matthieu (PU-PH)
 PARRATTE Sébastien (PU-PH) *Disponibilité*
 ROCHWERGER Richard (PU-PH)
 TROPIANO Patrick (PU-PH)

CANCEROLOGIE : RADIOTHERAPIE 4702

BERTUCCI François (PU-PH)
 CHINOT Olivier (PU-PH)
 COWEN Didier (PU-PH)
 DUFFAUD Florence (PU-PH)
 GONCALVES Anthony (PU-PH)
 HOUVENAEGHEL Gilles (PU-PH)
 LAMBAUDIE Eric (PU-PH)
 PADOVANI Laetitia (PH-PH)
 SALAS Sébastien (PU-PH)
 VIENS Patrice (PU-PH)

SABATIER Renaud (MCU-PH)
 TABOURET Emeline (MCU-PH)

CARDIOLOGIE 5102

AVIERINOS Jean-François (PU-PH)
 BONELLO Laurent (PU PH)
 BONNET Jean-Louis (PU-PH)
 CUISSET Thomas (PU-PH)
 DEHARO Jean-Claude (PU-PH)
 FRANCESCHI Frédéric (PU-PH)
 HABIB Gilbert (PU-PH)
 PAGANELLI Franck (PU-PH)
 THUNY Franck (PU-PH)

CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE 5202

BERDAH Stéphane (PU-PH)
 HARDWIGSEN Jean (PU-PH)
 MOUTARDIER Vincent (PU-PH)
 SEBAG Frédéric (PU-PH)
 SIELEZNEFF Igor (PU-PH)
 TURRINI Olivier (PU-PH)

BEGE Thierry (MCU-PH)
 BEYER-BERJOT Laura (MCU-PH)
 BIRNBAUM David (MCU-PH)
 DUCONSEIL Pauline (MCU-PH)
 GUERIN Carole (MCU PH)
 MEGE Diane (MCU-PH)

CHIRURGIE INFANTILE 5402

GUYS Jean-Michel (PU-PH) Surnombre
 JOUVE Jean-Luc (PU-PH)
 LAUNAY Franck (PU-PH)
 MERROT Thierry (PU-PH)
 VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH) *détachement*
 DARIEL Anne (MCU-PH)
 FAURE Alice (MCU PH)
 PESENTI Sébastien (MCU-PH)

CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503

CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH)
 GUYOT Laurent (PU-PH)
 FOLETTI Jean-Marc (MCU-PH)

CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE 5103

COLLART Frédéric (PU-PH)
D'JOURNO Xavier (PU-PH)
DODDOLI Christophe (PU-PH)
FOUILLOUX Virginie (PU-PH)
GARIBOLDI Vlad (PU-PH)
MACE Loïc (PU-PH)
THOMAS Pascal (PU-PH)
TROUSSE Delphine (MCU-PH)

CHIRURGIE PLASTIQUE,**RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛLOGIE 5004**

CASANOVA Dominique (PU-PH)
LEGRE Régis (PU-PH)

BERTRAND Baptiste (MCU-PH)
HAUTIER/KRAHN Aurélie (MCU-PH)

CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE 5104

ALIMI Yves (PU-PH)
AMABILE Philippe (PU-PH)
BARTOLI Michel (PU-PH)
BOUFI Mourad (PU-PH)
MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)
PIQUET Philippe (PU-PH)
SARLON-BARTOLI Gabrielle (PU PH)

GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201

BARTHET Marc (PU-PH)
DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH)
GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH)
GRANDVAL Philippe (PU-PH)
VITTON Véronique (PU-PH)

HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202

LEPIDI Hubert (PU-PH)

PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

GONZALEZ Jean-Michel (MCU-PH)

DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE 5003

BERBIS Philippe (PU-PH)
DELAPORTE Emmanuel (PU-PH)
GAUDY/MARQUESTE Caroline (PU-PH)
GROB Jean-Jacques (PU-PH)
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth (PU-PH)

GENETIQUE 4704

BEROUD Christophe (PU-PH)
KRAHN Martin (PU-PH)
LEVY Nicolas (PU-PH)
NGYUEN Karine (PU-PH)

DUSI

COLSON Sébastien (MCF)

TOGA Caroline (MCU-PH)
ZATTARA/CANNONI Hélène (MCU-PH)

BOURRIQUEN Maryline (MAST)
EVANS-VIALLAT Catherine (MAST)
LUCAS Guillaume (MAST)
MAYEN-RODRIGUES Sandrine (MAST)
MELLINAS Marie (MAST)
ROMAN Christophe (MAST)
TRINQUET Laure (MAST)

GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403

AGOSTINI Aubert (PU-PH)
BOUBLI Léon (PU-PH) Surnombre
BRETTELLE Florence (PU-PH)
CARCOPINO-TUSOLI Xavier (PU-PH)
COURBIERE Blandine (PU-PH)
CRAVELLO Ludovic (PU-PH)
D'ERCOLE Claude (PU-PH)

**ENDOCRINOLOGIE ,DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ;
GYNECOLOGIE MEDICALE 5404**

BRUE Thierry (PU-PH)
CASTINETTI Frédéric (PU-PH)
CUNY Thomas (MCU PH)

EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION 4601**HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION 4701**

AUQUIER Pascal (PU-PH)
BERBIS Julie (PU-PH)
BOYER Laurent (PU-PH)
GENTILE Stéphanie (PU-PH)

BLAISE Didier (PU-PH)
COSTELLO Régis (PU-PH)
CHIARONI Jacques (PU-PH)
GILBERT/ALESSI Marie-Christine (PU-PH)
MORANGE Pierre-Emmanuel (PU-PH)
VEY Norbert (PU-PH)

LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH)
RESSEGUIER Noémie (MCU-PH)

DEVILLIER Raynier (MCU PH)
GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)
LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)
LOOSVELD Marie (MCU-PH)
SUCHON Pierre (MCU-PH)

MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF)(06ème section)

POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

IMMUNOLOGIE 4703**MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE 4603**

KAPLANSKI Gilles (PU-PH)
MEGE Jean-Louis (PU-PH)
OLIVE Daniel (PU-PH)
VIVIER Eric (PU-PH)

BARTOLI Christophe (PU-PH)
LEONETTI Georges (PU-PH)
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure (PU-PH)
PIERCECCHI-MARTI Marie-Dominique (PU-PH)

FERON François (PR) (69ème section)

TUCHTAN-TORRENTS Lucile (MCU-PH)

BOUCRAUT Joseph (MCU-PH)
CHRETIEN Anne-Sophie (MCU PH)
DEGEORGES/MITTE Joëlle (MCU-PH)
DESPLAT/JEGO Sophie (MCU-PH)
ROBERT Philippe (MCU-PH)
VELY Frédéric (MCU-PH)

BERLAND Caroline (MCF) (1ère section)

MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905**MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES 4503**

BENSOUSSAN Laurent (PU-PH)
VITON Jean-Michel (PU-PH)

BROUQUI Philippe (PU-PH)
LAGIER Jean-Christophe (PU-PH)
MILLION Matthieu (PU-PH)
PAROLA Philippe (PU-PH)
STEIN Andréas (PU-PH)

MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL 4602

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

ELDIN Carole (MCU-PH)

MEDECINE D'URGENCE 4805

SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

KERBAUL François (PU-PH) détachement
MICHELET Pierre (PU-PH)

**MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU
VIEILLISSEMENT ; ADDICTOLOGIE 5301**

BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH)
DISDIER Patrick (PU-PH)
DURAND Jean-Marc (PU-PH)
EBBO Mikael (PU-PH)
GRANEL/REY Brigitte (PU-PH)
HARLE Jean-Robert (PU-PH)
ROSSI Pascal (PU-PH)
SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH)

BENYAMINE Audrey (MCU-PH)

MEDECINE GENERALE 5303

GENTILE Gaëtan (PR Méd. Gén. Temps plein)

CASANOVA Ludovic (MCF Méd. Gén. Temps plein)

GUIDA Pierre (PR associé Méd. Gén. à mi-temps) retraite au 25/09/2020 (MOAL Valérie (PU-PH)

BARGIER Jacques (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

CALVET-MONTREDON Céline (MCF associé Méd. Gén. à temps plein)

FORTE Jenny (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

JANCZEWSKI Aurélie (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

NUSSLI Nicolas (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

THERY Didier (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps) (nomination au 1/10/2020)

NUTRITION 4404

DARMON Patrice (PU-PH)

RACCAH Denis (PU-PH)

VALERO René (PU-PH)

ATLAN Catherine (MCU-PH) disponibilité

BELIARD Sophie (MCU-PH)

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)

CHABANNON Christian (PR) (66ème section)

SOBOL Hagay (PR) (65ème section)

OPHTALMOLOGIE 5502

DAVID Thierry (PU-PH)

DENIS Danièle (PU-PH)

OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE 5501

DESSI Patrick (PU-PH)

FAKHRY Nicolas (PU-PH)

GIOVANNI Antoine (PU-PH)

LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH)

MICHEL Justin (PU-PH)

NICOLLAS Richard (PU-PH)

TRIGLIA Jean-Michel (PU-PH)

RADULESCO Thomas (MCU-PH)

REVIS Joana (PAST) (Orthophonie) (7ème Section)

NEPHROLOGIE 5203

BRUNET Philippe (PU-PH)

BURTEY Stéphanne (PU-PH)

DUSSOL Bertrand (PU-PH)

JOURDE CHICHE Noémie (PU PH)

ROBERT Thomas (MCU-PH)

NEUROCHIRURGIE 4902

DUFOUR Henry (PU-PH)

FUENTES Stéphane (PU-PH)

REGIS Jean (PU-PH)

ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH)

SCAVARDA Didier (PU-PH)

CARRON Romain (MCU PH)

GRAILLON Thomas (MCU PH)

NEUROLOGIE 4901

ATTARIAN Sharham (PU PH)

AUDOIN Bertrand (PU-PH)

AZULAY Jean-Philippe (PU-PH)

CECCALDI Mathieu (PU-PH)

EUSEBIO Alexandre (PU-PH)

FELICIAN Olivier (PU-PH)

PELLETIER Jean (PU-PH)

MAAROUF Adil (MCU-PH)

PEDOPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE 4904

DA FONSECA David (PU-PH)

POINSO François (PU-PH)

GUIVARCH Jokthan (MCU-PH)

**PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE -
PHARMACOLOGIE CLINIQUE; ADDICTOLOGIE 4803**

BLIN Olivier (PU-PH)

MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH)

SIMON Nicolas (PU-PH)

BOULAMERY Audrey (MCU-PH)

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE 4502

RANQUE Stéphane (PU-PH)

CASSAGNE Carole (MCU-PH)
L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH)
TOGA Isabelle (MCU-PH)**PHILOSOPHIE 17**

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)

MATHIEU Marion (MAST)

PEDIATRIE 5401ANDRE Nicolas (PU-PH)
BARLOGIS Vincent (PU-PH)
CHAMBOST Hervé (PU-PH)
DUBUS Jean-Christophe (PU-PH)
FABRE Alexandre (PU-PH)
GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH)
MICHEL Gérard (PU-PH)
MILH Mathieu (PU-PH)
OVAERT-REGGIO Caroline (PU-PH)
REYNAUD Rachel (PU-PH)
TSIMARATOS Michel (PU-PH)

TOSELLO Barthélémy (MCU-PH)

PHYSIOLOGIE 4402BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH)
BREGEON Fabienne (PU-PH)
GABORIT Bénédicte (PU-PH)
MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH)
TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH)BONINI Francesca (MCU-PH)
BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)
DADOUN Frédéric (MCU-PH) (disponibilité)
DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)
LAGARDE Stanislas (MCU-PH)RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)
THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)**PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903**BAILLY Daniel (PU-PH)
LANCON Christophe (PU-PH)
NAUDIN Jean (PU-PH)
RICHERI Raphaëlle (PU-PH)

CERMOLACCE Michel (MCU-PH)

PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101ASTOUL Philippe (PU-PH)
BARLESI Fabrice (PU-PH)
CHANEZ Pascal (PU-PH)GREILLIER Laurent (PU PH)
REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)**PSYCHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PCYCHOLOGIE SOCIALE 16**

AGHABABIAN Valérie (PR)

LAZZAROTTO Sébastien (MAST)

TOMASINI Pascale (MCU-PH)

RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE 4302BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)
CHAGNAUD Christophe (PU-PH)
CHAUMOITRE Kathia (PU-PH)
GIRARD Nadine (PU-PH)
JACQUIER Alexis (PU-PH)
MOULIN Guy (PU-PH)
PANUEL Michel (PU-PH) surnombre
PETIT Philippe (PU-PH)
VAROQUAUX Arthur Damien (PU-PH)
VIDAL Vincent (PU-PH)

STELLMANN Jan-Patrick (MCU-PH)

RHUMATOLOGIE 5001GUIS Sandrine (PU-PH)
LAFFORGUE Pierre (PU-PH)
PHAM Thao (PU-PH)
ROUDIER Jean (PU-PH)**THERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE 4804**AMBROSI Pierre (PU-PH)
VILLANI Patrick (PU-PH)

DAUMAS Aurélie (MCU-PH)

REANIMATION MEDICALE ; MEDECINE URGENCE 4802GAINNIER Marc (PU-PH)
GERBEAUX Patrick (PU-PH)
PAPAZIAN Laurent (PU-PH)
ROCH Antoine (PU-PH)

HRAIECH Sami (MCU-PH)

UROLOGIE 5204BASTIDE Cyrille (PU-PH)
KARSENTY Gilles (PU-PH)
LECHEVALLIER Eric (PU-PH)
ROSSI Dominique (PU-PH)

REMERCIEMENTS :

A Madame et Messieurs les membres du jury :

Monsieur le Professeur Lechevallier, rares sont ceux qui ont la chance d'avoir un patron aussi présent dans la pratique quotidienne mais aussi dans les étapes clés de notre formation. Je vous serai reconnaissante à vie de me former de mon premier à mon dernier semestre, avec toute la rigueur et la bienveillance dont vous avez fait preuve à mon égard. Je vous remercie pour votre confiance, votre écoute, vos conseils avisés chaque fois que je vous ai sollicité. Je suis fière d'avoir été formée par vos soins et votre équipe. Je m'appliquerai à vous faire honneur tout au long de mon exercice, en mettant en pratique ce que vous m'avez transmis.

Monsieur le Professeur Rossi, merci pour l'enseignement que vous m'avez apporté lors de mon choix dans votre service. Merci d'avoir pris le temps d'évaluer mon travail et de participer à mon jury de thèse, je sais combien vous êtes sollicité.

Docteur Muracciole, merci de m'avoir encadrée au cours de la préparation de ce travail et d'avoir partagé votre expertise pointue. Merci de vous être rendu si disponible, encourageant et rassurant. Notre collaboration a été extrêmement enrichissante puisqu'elle m'a permis d'approfondir mes connaissances dans un domaine de l'urologie qui est fondamental.

Docteur Boissier, bientôt Professeur !, merci pour ton investissement dans la formation des internes et des étudiants du service ; merci pour ton enseignement pertinent et fondé, au quotidien. C'est toujours agréable de travailler avec toi !

Docteur Delaporte, Véronique, merci de me montrer l'exemple ! Dès mon premier semestre j'ai été ébahie par ta personne : un excellent chirurgien, une femme très élégante, dynamique et rigolote, mais aussi une mère aimante et présente pour ses enfants. J'ai vu en toi, dès mon premier choix, un bel exemple à suivre...

Au service du Professeur Lechevallier :

Monsieur le Professeur Karsenty, merci d'avoir apporté à ma formation votre expertise indispensable en neuro-urologie et en urologie fonctionnelle, notamment. Vous avez su rendre ce domaine de l'urologie, qui me semblait difficile au début de mon internat, clair et bien codifié. Merci aussi pour votre enseignement au quotidien, théorique ou pratique, vous êtes un excellent pédagogue.

Docteur Gaillet, Sarah, la gentillesse incarnée ! Malgré toute ta modestie, il faut reconnaître que tu es une référence en neuro-urologie et urologie fonctionnelle ! Je te remercie pour tout ce que tu m'as enseigné. J'aime beaucoup la personne que tu es par ailleurs.

Dr Akiki, j'ai beaucoup appris de ta patience et ta précision au bloc opératoire, je t'en remercie.

Mes chefs de cliniques lors de mes différents passages :

Karim (KBO), merci d'avoir pris le temps de me conseiller. Tu as une place particulière dans ma formation ; c'est grâce à toi que j'ai choisi Urologie à Marseille, plus beau choix professionnel et personnel de ma vie. Je te remercie pour ça ! Et je regrette que nous nous soyons seulement croisés.
Eugénie, Thomas, Pierre-Clément, merci pour ce que vous m'avez transmis. J'ai beaucoup aimé travailler avec vous, on a beaucoup ri ! J'ai beaucoup appris de votre rigueur.

Mes cointernes lors de premier semestre :

Eva, Lannes, Mathilde, Jauffrexxxx, Abelou, et Agathe : les Zizitops : un immense merci à vous 6 pour ce semestre, de loin le meilleur de mon internat ! Merci pour toutes ces soirées du diable Jauffrexx. Vous avez fait de mon arrivée à Marseille et de mon premier semestre un moment inoubliable.

Mes cointernes lors de mon 4^{ème} semestre :

Willi Bit mon co interne et mon co socle : j'ai eu beaucoup de chance de tomber sur un binôme comme toi, nous avons toujours su nous entendre. Et petit plus pour ton humeur qui me fait bien rire !

Abelou again !

Bandolerooo, qui a été mon chef ensuite : merci pour tout ce que tu m'as appris ! J'ai adoré être ta co interne puis ton interne, c'est un vrai plaisir de travailler avec toi.

Mon Vassou !

Tout le personnel paramédical du service, du bloc opératoire, des consultations, du secrétariat, du CD, je vous remercie du fond du cœur pour votre accueil et votre aide lors de mon premier passage : de Paris, jamais passée en urologie... votre aide m'a été précieuse ! Merci pour votre collaboration ; c'est en grande partie grâce à vous que je suis si heureuse de venir travailler le matin !

Au service du Professeur Rossi :

Monsieur le Professeur Bastide, merci pour votre enseignement lors de mon passage dans votre service, je suis heureuse d'avoir pu travailler à vos côtés.

Au Dr Toledano, Harry, merci pour ce que tu m'as appris.

Aux assistants du service, devenus des amis.

Dr Mortier, Philippe, rien que d'écrire ton nom j'en ris ! Merci pour cette source d'éclats de rire que tu es. Merci pour ces 6 mois à l'hôpital Nord, j'ai énormément appris à tes côtés, tu précis dans tes indications, efficace, et un excellent chirurgien. Toujours de bonne humeur et heureux de travailler, ça a été un plaisir d'être ton interne. Je souhaite que nous gardions contact longtemps, avec ton adorable famille également.

Dr Koskas, Yoann, merci beaucoup pour ces 6 mois. J'ai adoré ton équilibre et l'importance que tu donnes à ta famille. C'était un plaisir de travailler avec toi ! Je suis très heureuse qu'Anouk et toi soyez bien installés avec vos beaux bébés.

A mes co-internes : Micha, Hidié et Bastien. Qu'est-ce qu'on a ri ! Le meilleur été de mon internat ! J'ai adoré passer ces 6 mois avec vous. Hidié la gynéco reine des chimios, merci d'avoir tenu tête avec moi fasse à ces deux animaux ! On a pu ajouter un peu de féminité (féminisme ?) dans ce choix.

Bastien, merci de m'avoir pris sous ton aile de vieux semestre et de m'avoir transmis un maximum de connaissance. Déjà, j'avais été admirative de ta rigueur. Je suis très heureuse de continuer à me former auprès de toi. Je te remercie aussi d'être aussi bienveillant et disponible quand je te demande conseil.

Micha, de nouveau co-interne pour mon dernier semestre, pour mon plus grand bonheur ! Toujours souriant, toujours la blague qui me fait hurler de rire. Tu es brillant, travailleur, je te souhaite d'évoluer comme tu le souhaites ; tu le mérites tellement !

Aux infirmières du service et des consultations, merci de rendre ce service si agréable. Aux IBODEs : Eve, Aurélie, Joris, Mégane : merci pour tous ces rires ! Quel bonheur de passer nos journées au bloc avec vous, on perd l'impression de travailler.

Au service du Professeur Hardwigsen :

Monsieur le Professeur Hardwigsen, je ne ferais donc pas de remord en chirurgie digestive mais je me suis régalée dans votre service ! J'ai beaucoup appris au bloc opératoire avec vous, et je vous en remercie.

Dr Emilie Grégoire, merci pour ton investissement dans la formation des internes, j'espère de tout cœur que ta détermination va être récompensée.

Dr Emilie Bollon, quelle énergie et quel talent chirurgical ! J'ai adoré être au bloc avec toi et j'ai beaucoup appris de ta force de caractère, de ton sang-froid et de ton humour en toute situation.

Aux chefs de cliniques :

Dr Régis Marigny Laure, la militaire efficace, fiable, droite, compétente, empathique, merci de m'avoir appris toutes ces valeurs. « Tout est carré » ! Au-delà, je suis très heureuse de t'avoir rencontrée ; tu es une personne que j'apprécie énormément et avec qui je partage des moments très enrichissants ; qui j'espère, seront plus fréquents à l'avenir.

Dr Palen, Anaïs, ta rigueur et ton expertise chirurgicale, bien que jeune chirurgien m'ont marquées. Je te remercie pour ce que tu m'as appris au bloc opératoire.

Dr Bonnet, Florian, merci d'avoir été mon binôme de gardes et de PMO ! Un binome bien agréable et toujours heureux de travailler ensemble. Merci pour ta patience et tes conseils.

Dr Delcros, Camille, merci pour ce que tu m'as appris malgré l'exercice difficile de l'assistanat partagé.

A mes co-internes, Willi bit (again !), Aline et Héloïse. A Valentin, à l'époque interne de dernier semestre, j'ai beaucoup apprécié la façon dont tu nous as encadrés et guidés sans avoir besoin d'imposer ton autorité. La détente, le calme, mais l'efficacité !

Au service du Professeur Balandraud :

Monsieur le Professeur Balandraud, merci de m'avoir accueillie dans votre service. Au travers j'y ai découvert le service de santé des armées et toutes les vertus qui y sont associées. C'était un plaisir de voir quelle joie cela vous procure d'opérer !

Monsieur de Roulhac, merci pour votre confiance et votre patience : remarquables ! Votre dévouement pour vos patients et votre bonté m'ont marquée.

A Marie, Stéphane (parti en mission trop tôt !), Tristan, Ghislain merci pour ces 7 mois, j'ai adoré travailler à vos côtés ! Dommage que le semestre ait été mis à l'épreuve par la COVID.

A Nicolas Garcia : une peu de civil dans ce monde de milouf ! Je suis ravie que nos cursus se soient croisés à ce moment-là. J'ai adoré travailler avec toi, discret et efficace, rigoureux (un bon milouf finalement !), et surtout extrêmement gentil. Merci pour la confiance que tu m'as faite au bloc opératoire, alors que tu étais jeune capitaine.

A mes cointernes de digestif : Betty et Floran, une belle équipe ! Ton retour de mission, attendu comme le messie ; merci de nous avoir rejoints, toi et ta bonhomie.

A mes colocataires de bureau : Vampouile, Elsa et Marie-Caroline.

Marie Caroline, ce choix m'a permis de rencontrer une personne rare, et extrêmement intéressante. Tu sais à quel point j'aimerais que tu en aies conscience... Mais je ne dis pas mon dernier mot, un jour, ça arrivera peut-être. En attendant, je te le répéterai.

Au service de Pierre-Olivier Faïs :

C'était Aqualand tout l'été ! Je me suis régalée, et ça a été un vrai tournant dans ma formation. Merci à tous pour la confiance que vous m'avez faite et pour le temps que vous avez consacré à ma formation au bloc opératoire. Vous êtes une très belle équipe avec qui est très agréable de travailler.

Docteur Pierre-Olivier Faïs, POF, merci mille fois de m'avoir accueillie pour mon choix de périphérie. Le service que tu as créé est de grande qualité et n'a rien à envier. Avec ta force de caractère, ton dynamisme et ton énergie (hors du commun faut-il le préciser ?), tu es sans cesse en train de réfléchir à faire mieux ou plus, et c'est la véritable force de ce service. Merci pour tout ce que tu m'as appris.

Docteur Albert, Thomas, merci pour l'investissement et la patience dont tu as fait preuve pour me former : toutes ces heures à analyser « pourquoi j'étais pas bien », « pourquoi j'y arrivais pas ». Et oui « c'est comme ça qu'on m'a appris à Toulon ».

Au Dr Tran, Stéphanie, tu es un exemple de calme et de sang-froid, qu'il m'arrive de me remémorer quand moi-même je le perds !

Au Dr Maurin, Charlotte, connue plus tardivement, mais une très belle rencontre professionnelle et personnelle. Merci pour ce que tu m'as appris et merci pour ces petites attentions au quotidien. Je te souhaite de trouver l'équilibre si difficile à atteindre entre les différents rôles que tu tiens.

A l'ensemble du personnel paramédical, à l'image des médecins, compétentes et efficaces, agréables à vivre. Merci pour votre accueil.

Au service du Professeur Piquet :

Monsieur le Professeur Piquet, mon choix dans votre service a été extrêmement enrichissant. Merci de l'intérêt que vous portez pour la formation des internes, théorique ou pratique.

Au Dr De Masi-Jacquier Marie-Angela, merci pour ce que vous m'avez appris au bloc opératoire.

Au Dr Gaudry, Marine, sans surprise, tu as une place particulière dans mon cursus. J'ai adoré travailler avec toi, et j'admire le chirurgien, la femme, la mère que tu es.

Au Dr Omnes, un excellent opérateur, en toute détente.

Au Dr Bolomey, Sosssoooo, merci pour ces 6 mois, merci pour tout ce que tu m'as appris. Courage pour la fin du clinicat c'est un long marathon que tu as presque fini, lâche rien ! Une petite mention pour ton adorable Raphaël.

Au Dr Vecchini, Fabien, merci pour ta patience et ton calme, c'était très agréable de travailler avec toi.

A Aurélie, la meilleure cadre de service que j'ai connu pendant mon internat. Merci pour ton aide précieuse et ta joie au travail.

A Alban, aux Robins et à Hamad, que des pointures ! Merci pour ces 6 mois.

Aux infirmières de service, toutes compétentes et motivées pour travailler en collaboration, c'était un plaisir.

A ma famille

A mes parents, merci de m'avoir soutenue et permis de réaliser mon rêve : rejoindre Mathilde à Paris. Vous avez toujours eu une confiance aveugle dans mes compétences et je pense que c'est ce qui a fait ma force.

Maman, merci pour ton soutien en P1, merci pour ces tours de voiture improvisés pour me déstresser en plein milieu de ta journée de travail. Merci pour la confiance et la fierté (parfois gênante) que tu as pour moi. Je suppose que je comprendrai quand je serai maman à mon tour. C'est grâce à tes encouragements, et ta réassurance que je trouvais la ressource pour me remettre sur les rails quand je doutais.

Papa, merci de m'avoir laissée libre de mon choix, même si je sais à quel point tu aurais aimé me transmettre ton savoir. Même si tu ne m'as jamais rien soufflé, je pense quand même que mon rêve d'enfant d'opérer vient de toi.

Merci aussi d'avoir su me raisonner en D3, tu as su trouver les mots justes, pour me rassurer et m'empêcher de perdre 1 an.

A Momoni, ma grand-mère adorée. Je ne te remercierai jamais assez pour tout ce que tu as fait pour moi en P1 et tout au long de mes études. Rares sont ceux qui ont une grand-mère aussi aimante et douce que toi. Vivre avec toi a été la meilleure chose qui pouvait m'arriver. Je suis très émue d'arriver à la fin de ce cursus dans lequel tu m'as énormément aidée. « Doctor badazin doctor chod !! ». Doucetdoram.

A Chacha et Lolo, et Pierre, merci de m'avoir accueillie avec Marie pour mes révisions. Merci pour votre bonne humeur, votre humour et votre soutien. Chacha, je suis très fière que tu sois ma marraine.

A Chaob, merci d'avoir été si présent et rigolo quand nous étions petits. Nous avons passé plein de bons moments ensemble. A ton petit Arthur.

A mes frères et sœurs, mes partenaires pour la vie.

Mathilde, ma sœur de cœur, le pilier de mon existence. Chaque jour tu me manques et je ne rêve que d'une chose c'est que nous passions du temps ensemble. Quel exemple tu as été pour moi, ta force de caractère, ta détermination, ton intelligence et ta gentillesse à mon égard. Je t'en suis extrêmement reconnaissante, et c'est en grande partie grâce à toi que j'ai cette tranquillité d'esprit. J'espère avoir pu contribuer aussi à ton équilibre.

A Balita chat, mon petit frère chéri, je suis très fière de l'homme que tu es devenu ! Tu as été bien martyrisé par tes trois sœurs, mais qui aime bien châtie bien, tu le sais. Peu expressif mais tu sais trouver les mots justes. Je te remercie pour la confiance que tu as eue en moi tout au long de mon cursus.

A ma Didou d'amour, la petite dernière, quelle jeune femme pleine de détermination et d'ambition tu es devenue ! Je suis admirative de ta façon de te battre pour arriver à tes fins. J'ai toute confiance en toi, je sais que tu feras le métier à la hauteur de ton investissement.

Mes 3 frères et sœurs, vous êtes la chose la plus précieuse que j'ai sur cette terre, et chaque jour je pense à vous. A nos prochaines vacances ensemble !

A la famille Anastay, merci de m'avoir si gentiment intégrée. Monsieur Anastay, merci pour votre gentillesse envers nous et votre présence. C'est toujours un immense plaisir pour moi de partager du temps avec vous. Votre fils a énormément de chance d'avoir un père si présent et aimant.

Pour finir, le meilleur. A Vassili, merci de me combler de bonheur. Merci de me faire rire, de me rendre heureuse, et de prendre soin de moi chaque jour. J'ai une chance inouïe que nous nous soyons trouvés, tu me rends la vie si belle et pétillante.

A mes amis d'enfance :

A Amélie, mon Mamel., une amie sans faille, toujours présente. Je n'ai pas, je crois, pas rencontré de personne qui ait comme toi cette valeur de l'amitié. Malgré nos parcours et nos vies différentes, je me sens toujours aussi proche de toi, et souhaite de garder à mes côtés à vie. Merci pour la confiance aveugle que tu as en moi.

A Blanche, Mon Crocus, merci pour cette relation si particulière, vraie, sincère que nous partageons. Tu es une personne très chère à mes yeux, à qui je souhaite tout le bonheur et la réussite souhaitée. Je suis heureuse de te voir si bien entourée.

A ma « bande de ouf » Guérin, Billou, Laure, Alix, Alice, Valentine, Julie : qu'est-ce qu'on a pu faire des bêtises ensemble, qu'est-ce qu'on a ri ! Je suis tellement heureuse de voir qu'en grandissant on garde toujours ce grain de folie.

A mon trinôme de P1 : Marie de saint sexe et Comby. Merci d'avoir passé avec moi cette première année. Merci d'y avoir intégré des fous rires à n'en plus finir.

Ma Maria, quel bonheur de te compter parmi mes amies, tu es d'une douceur et d'une gentillesse exceptionnelle.

A Charlotte et Lucie, avec qui j'ai partagé le banc de l'amphi. Je suis toujours heureuse de vous revoir.

A mon Sternum, Clément, merci pour tous tes cours de maths et de physiques ahaha. Merci surtout pour ton écoute, ta maturité et ta fiabilité. Ne t'avisés plus de retourner dans ton kibboutz.

A Titou, mari de ma Maria. Quelle belle personne tu es, vous vous êtes bien trouvé. C'est toujours un plaisir de partager du temps avec vous. Bravo pour votre petit Emile, je suis fan !

Aux Marseillais :

A Marie Duez et Julien, qui sont devenus Marseillais avec moi. L'une des belles surprises à mon arrivée.

¡José ! Quelle chance j'ai eu de te rencontrer ! Tu m'as fait découvrir et apprécier Marseille, je ne souhaite plus te laisser repartir !

A Vincent, Pumba, quelle grande gueule mais quel grand cœur. Tu pourras toujours compter sur moi, comme j'ai l'intime conviction que la réciproque est valable. Je suis très heureuse de te voir si épanoui.

A Gentès, le petit Rouquin un peu coquin parce que furtif mais que j'adore. Je te souhaite de trouver la petite zoulette de tes rêves. A bon entendeur...

A Marine, Fanny, Manon et Laure que je ne vois que trop peu souvent, mais que j'apprécie énormément.

A Nassim, un petit bijou, qui est rare à attraper. Hâte que l'on prenne le temps de se voir.

A Nicolas Fauvet, ce gros nounours aussi fêtard que raisonné finalement. A nos innombrables tentatives de cafés/verre/restaux ratés (un record je pense !).

A Perrine et Lucas, ma belle rencontre montagnarde, ouf !

A Pauline et Coline, deux filles hors pair, aussi sportives que cultivées.

A ma première petite externe Eva, gentille, sérieuse, rigolote. Merci pour ton aide au travail et ton écoute de mes péripéties marseillaises. Je suis heureuse de te compter parmi les futurs urologues. Mais je souhaite que tu reviennes vers nous s'il te plait.

A Delphine, ma Bestaaah. Sans aucun doute la pépite de mes 6 mois en vasculaire. Il est rare de rencontrer, une fois adulte, une amie avec qui on partage autant et l'on se sent en phase. Ton bonheur est au Canadas, pour mon plus grand regret. Prépare-moi une petite place que tu puisses me montrer pourquoi je n'ai pas pu te garder à Marseille.

A mes belles rencontres parisiennes

A Ambre, Alix et Marion : trois amies qui ont rendu mon arrivée à Paris et mon externat si inoubliables. A toutes ces soirées parisiennes, et tous ces moments partagés. Chacune rencontrées par hasard, mais que le hasard fait bien les choses ! Je vous ai quittées après l'internat mais convaincue de vous garder près de moi à vie. Je suis heureuse de voir que ça a l'air d'être le cas.

Marion, tu es une amie et une partenaire de travail exceptionnel. C'est grâce à toi que me remémorer ma D4 me donne le sourire. Quelle belle équipe on a fait, bienveillante et enrichissante, tu m'as tirée vers le haut.

Ambre, ma petite peau de pêche, qu'est-ce que tu me faisais rire, merci d'avoir été ma partenaire de conf, c'était la seule chose qui les rendait agréables. Je suis heureuse de te voir épanouie avec ton Sacha : tu le mérites tellement !

Alix, finalement le WEI aura servi à quelque chose. Je te souhaite beaucoup de bonheur avec

A Maxime, quand même, parce qu'il a presque passé l'internat avec nous. Vous vous êtes si bien trouvés avec Marion. Merci de prendre si bien soin d'elle. Je vous souhaite beaucoup de bonheur aux 4 coins du monde.

A Mon Nicocooooo, et à ces soirées qu'on a passées ensemble à chasser la zoulette. Je suis admirative de la détermination dont tu as fait preuve pendant ta D4² et je suis heureuse que tu aies obtenu ce que tu souhaitais. A quand la prochaine virée marseillaise pleaaase ?

A Clémentine, je te remercie d'avoir su voir qu'on pourrait bien s'entendre, quel flaire ! Ça aurait été un gâchis de ne pas se connaître. Même s'il a fallu attendre l'été de la D4, ça valait le coup et je suis heureuse de t'avoir dans le sud.

Au Dr Daché (ça sonne presque bizarre ahah), Arnaud merci pour tes canulars et tes caméras cachées. Je ne m'en laisserai jamais ! Merci de m'avoir si bien conseillée l'été de ma D4. C'est grâce à toi que j'ai pu rencontrer KBO, contre toute attente c'est toi qui m'as poussée à devenir une cagole marseillaise.

Au Dr Ouzaïd, mon conférencier d'uro, merci de m'avoir accueillie à Bichat l'été de ma D4 et pour tes précieux conseils. Merci de m'avoir donné un aperçu de la chirurgie urologique que je ne connaissais absolument pas (on va pas se mentir !). Coup de cœur.

**Radiothérapie hypofractionnée en condition stéréotaxique dans le traitement des tumeurs
rénales primitives : efficacité, contrôle local, toxicité et devenir de la fonction rénale**

Table des matières

I.	TABLE DES ABREVIATIONS.....	3
II.	INTRODUCTION.....	4
	1. Épidémiologie du cancer du rein.....	4
	2. Facteurs de risque de cancer du rein.....	9
	3. Histologie du cancer du rein	10
	4. Pronostic du cancer du rein	10
	5. Cancer du rein localisé : la chirurgie comme traitement de référence	11
	6. Quelle alternative à la chirurgie pour le cancer du rein localisé ?.....	14
	i. Radio fréquence (RFA)	14
	ii. Cryo-ablation (CA).....	16
	7. Les limites de ces traitements focaux	19
	8. Cancer du rein : dogme de radiorésistance	21
	9. La radiothérapie hypofractionnée en condition stéréotaxique pour dépasser ce dogme ?.....	23
	10. Objectifs de ce travail.....	24
III.	MATERIEL ET METHODE	25
	1. Critères d'inclusion	25
	2. Critères d'exclusion	25
	3. Histologie et imagerie pré-thérapeutique.....	26
	4. Evaluation de la fonction rénale.....	26
	5. Indication de traitement par RTHS	26
	6. Technique de radiothérapie.....	27
	i. Outil et protocole	27
	ii. Définition de la zone à traiter : « contours » et volumes traités	29
	7. Suivi et Évaluation.....	31
	8. Critères de jugement principal et secondaires	31
	9. Analyses statistiques.....	32

IV.	RESULTATS	33
1.	<i>Population à l'étude.....</i>	33
2.	<i>Traitement.....</i>	33
3.	<i>Contrôle local</i>	35
4.	<i>Analyse univariée de la réponse tumorale</i>	38
5.	<i>Survie sans évènement</i>	39
6.	<i>Survie sans métastase.....</i>	40
7.	<i>Survie globale</i>	41
8.	<i>Retentissement sur la fonction rénale</i>	42
9.	<i>Analyse univariée de la fonction rénale</i>	44
10.	<i>Toxicité</i>	45
V.	DISCUSSION	46
VI.	CONCLUSION	59
VII.	PERSPECTIVES	60
VIII.	BIBLIOGRAPHIE	61
IX.	LISTE FIGURES ET TABLEAUX	67
X.	ANNEXES.....	69
XI.	SERMENT D'HIPPOCRATE	75

I. TABLE DES ABREVIATIONS

Par ordre alphabétique

ATMm =	Ataxie Telangectasie Mutée
ATP =	Adénosine-5- tri Phosphate
ATR =	Ataxie Télangectasie liée à Rad-3
CA =	Cryoablation
CCR =	Carcinome Cellules rénales
CK =	Cyber Knife
CKD EPI =	Chronic Kidney Disease EPIdemiology collaboration
CMH =	Complexe Majeur d'Histocompatibilité
CTCAE=	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTLA4 =	Cytotoxic Lympho Associated protein
CTV =	Clinical Target Volume
DSB =	Double-Strand Break = Cassure Double Brin de l'ADN
DFG =	Débit Filtration Glomérulaire
ECOG =	Eastern Cooperative oncology Group
FR =	Fonction Rénale
GTV =	Gross Tumor Volume
HMGB 1 =	Boîte 1 du Groupe Protéine de Haute Mobilité
ICI =	Inhibiteur de Check-point Immunitaire
IED =	Dose Immunologique Efficace
IFN I =	Interféron type I
IPSS =	International prognostic Scoring System
ISUP =	International Society of Urological Pathology
ITV =	Internal Target Volume
MDSC =	Meyloïd Derived Suppressor Cells = Cellule Myéloïde Suppressive
MRC =	maladie rénale chronique
MVCT =	Megavolting CT = Scanner de haute energie
NLR =	Rapport PNN/Lymphocytes
NP =	Néphrectomie Partielle
NR =	Néphrectomie Radicale
PADUA =	Pre-operative Aspect and Dimension Used for Anatomical
PD 1-PDL1 =	Programmed Death cell-PD L 1 Ligand
PTV =	Planning Target Volume
RECIST =	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RENAL =	Radius, Exophytic/Endophytic, Nearness to the collecting system, Anterior/Posterior, Location relative to the polar line
RCP =	Réunion de concertation Pluridisciplinaire
RFA =	Radiofréquence
RT =	Radiothérapie
RTHS =	Radiothérapie Hypofractionnée en condition Stéréotaxique
SG =	Survie Globale
SM =	Set-up Margin
T-reg =	Cellule-T régulatrice

II. INTRODUCTION

1. Épidémiologie du cancer du rein

En 2018, l'incidence du cancer du rein est de 15000 cas selon l'Inca 2019, représentant 3% de l'ensemble des cancers [1].

C'est le 6^{ème} cancer le plus souvent diagnostiqué chez l'homme et le 9^{ème} chez la femme [2]. Le sexe ratio est de 3 hommes pour 2 femmes. Il représente le troisième cancer urologique, mais le plus meurtrier [3]. En Europe et en Amérique du Nord, les données récentes de l'OMS recensent 140 000 morts par cancer rénal par an dans le monde [4-5].

L'incidence et la mortalité du cancer du rein varient selon la géographie, comme le montrent ces cartes issues de « Epidemiology of renal cell carcinoma » de Capitanio & Al [6]. La figure 1 illustre la variation des risques cumulés d'incidence et de mortalité par CCR (carcinome à cellules rénales), stratifiés sur la région et le sexe. Les figures 2 et 3 illustrent respectivement l'incidence du cancer du rein standardisée sur l'âge et le genre, et le taux de mortalité standardisé sur l'âge et le sexe, selon les régions. Dans le monde, l'Amérique du Nord a le plus haut risque cumulé (11,7 pour 100 000) suivi par l'Ouest de l'Europe (9,8 pour 100 000) et l'Australie et la Nouvelle Zélande 9,2 pour 100 000). Ces résultats peuvent être expliqués par la forte prévalence des 3 facteurs de risques principaux que sont l'obésité, l'hypertension artérielle et l'âge, mais également un accès facile à l'imagerie abdominale [7].

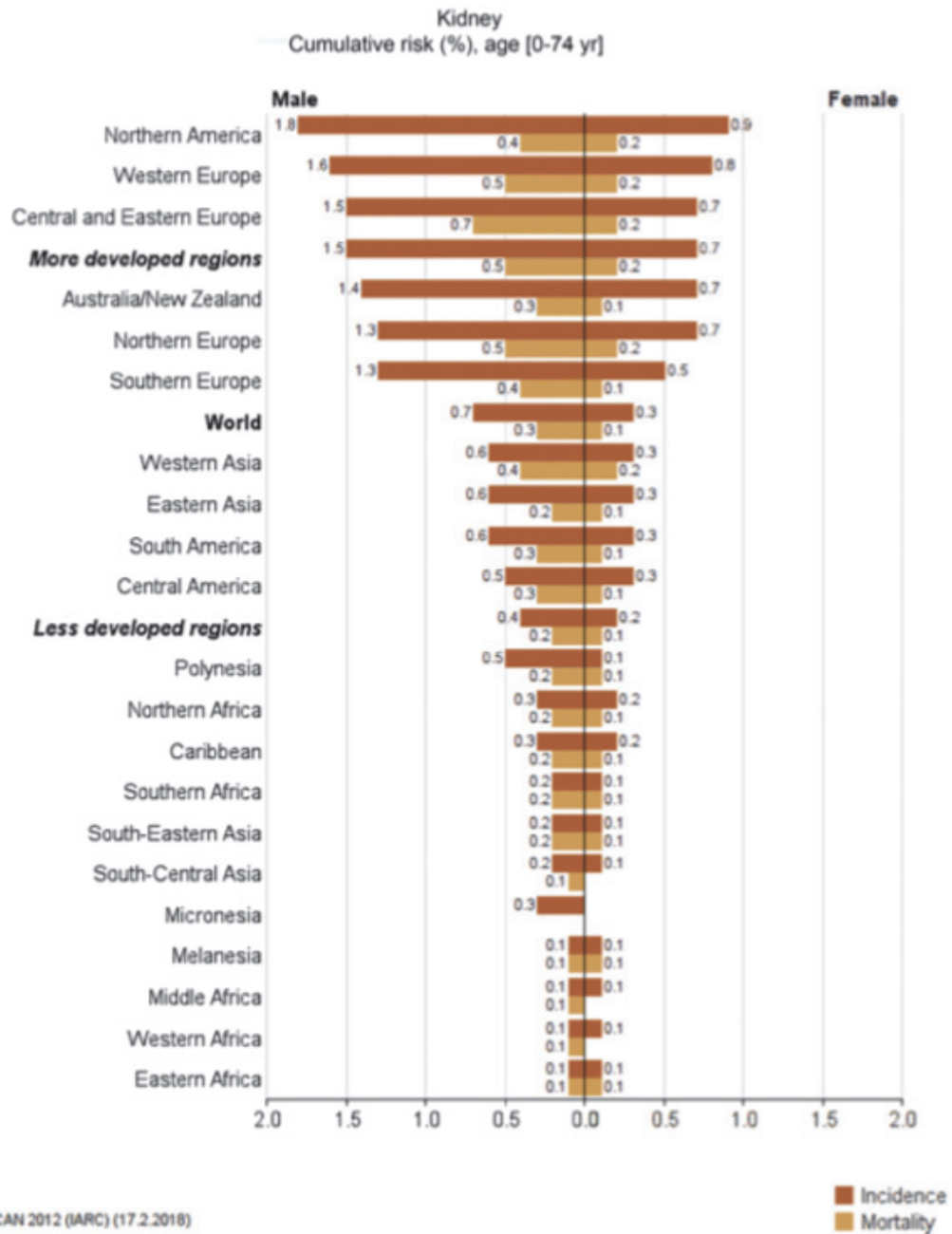
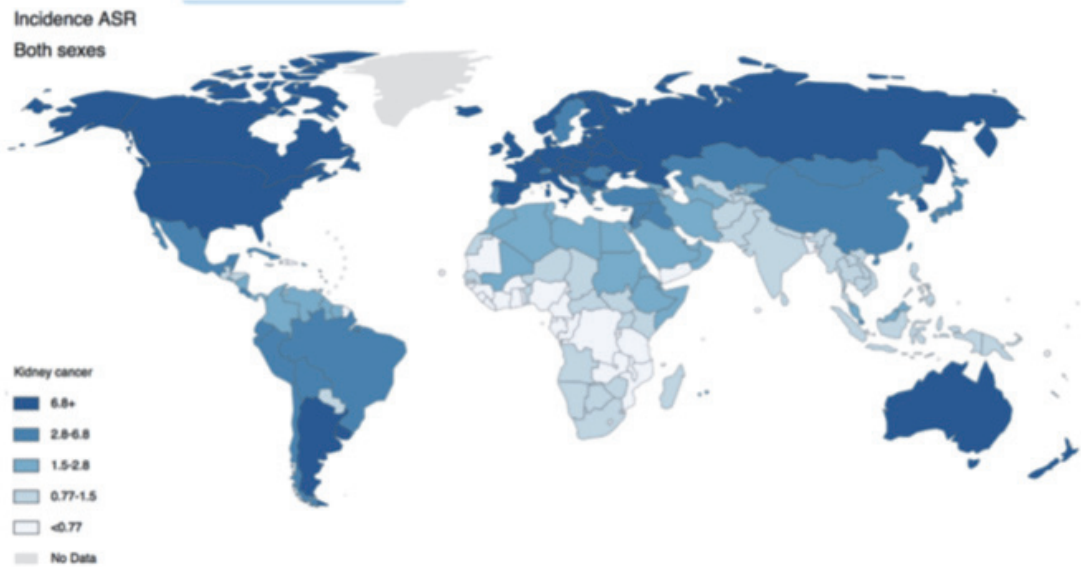
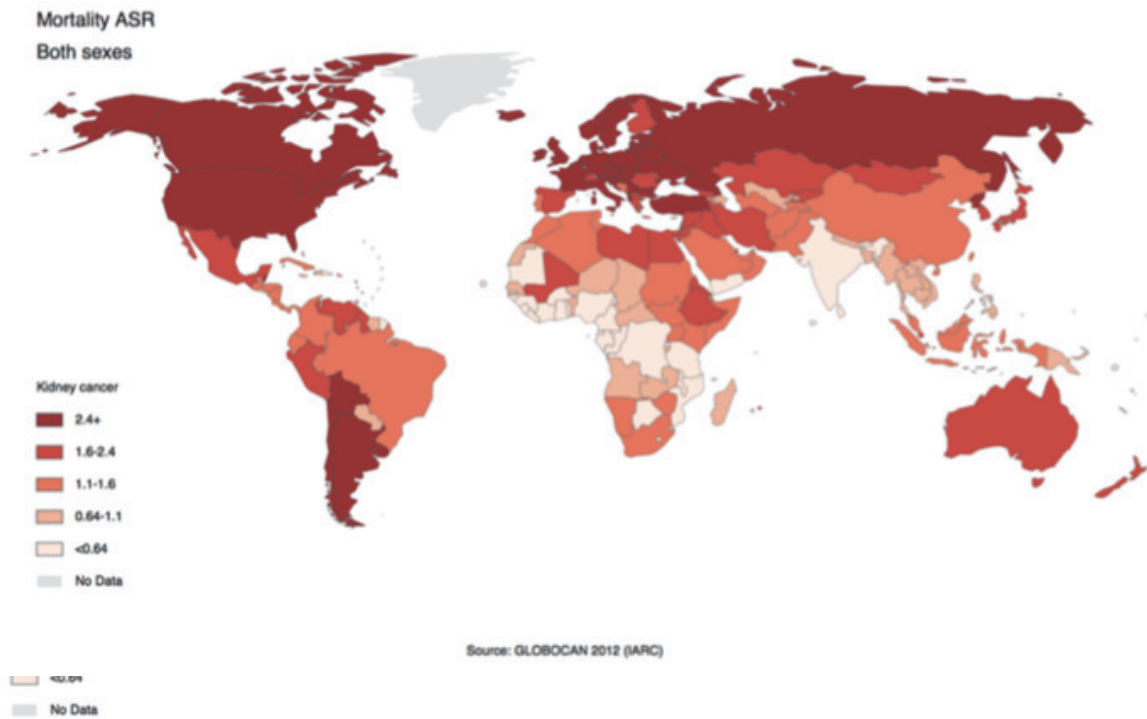


Figure 1 : Variation des risques cumulés d'incidence et de mortalité par CCR (carcinome à cellules rénales), stratifiés sur la région et le sexe



Source: GLOBOCAN 2012 (IARC)

Figure 2 : Incidence du cancer du rein standardisée sur l'âge et le sexe. Les chiffres sont exprimés par 100 000 personnes.



Source: GLOBOCAN 2012 (IARC)

Source: GLOBOCAN 2012 (IARC)

Figure 3 : Taux de mortalité par cancer rénal standardisé sur l'âge et le sexe. Les chiffres sont exprimés par 100 000 personnes.

En effet, la vulgarisation de l'imagerie abdomino-pelvienne prescrite dans d'autres indications a un impact majeur dans le diagnostic des tumeurs rénales : l'augmentation de l'incidence par augmentation du diagnostic fortuit (dans 60 à 70% des cas), plus précoce ou au contraire chez des patients plus âgés avec des comorbidités [8]. L'âge moyen au diagnostic est actuellement de 65 ans [1-2].

L'étude menée en Angleterre par Rossi & Al, publiée en 2018 dans World Journal of Urology illustre bien cette augmentation régulière de l'incidence du cancer du rein, depuis la fin des années 1990s, quel que soit le sexe (Figure 4A), en soulignant une augmentation de l'incidence plus marquée chez les plus de 70 ans (Figure 4B) [7]. Le taux de mortalité est lui en revanche de croissance moins rapide voire presque stable (Figure 4C). Les données utilisées proviennent de la base de données « Cancer Research UK », la plus grosse association indépendante de lutte contre le cancer au monde.

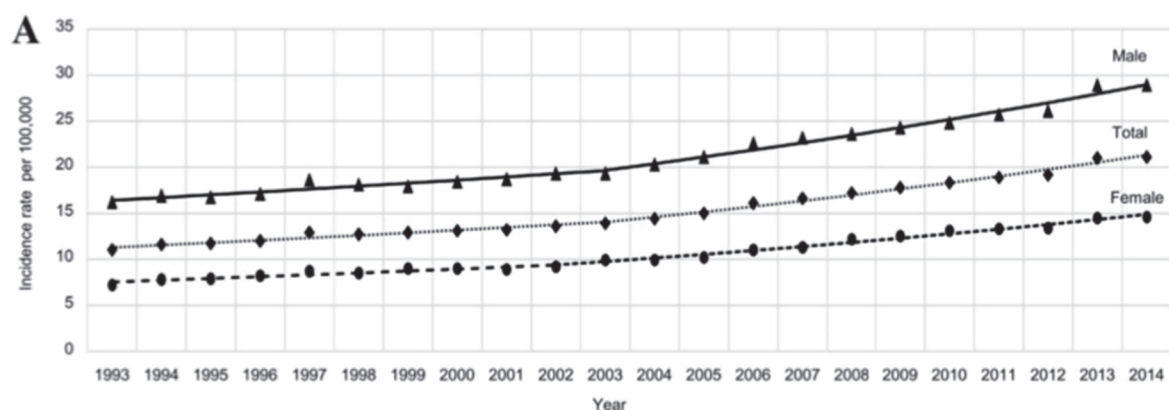


Figure 4A : Evolution de l'incidence du CCR au Royaume Unis, standardisée sur l'âge, selon le genre, entre 1993 et 2014.

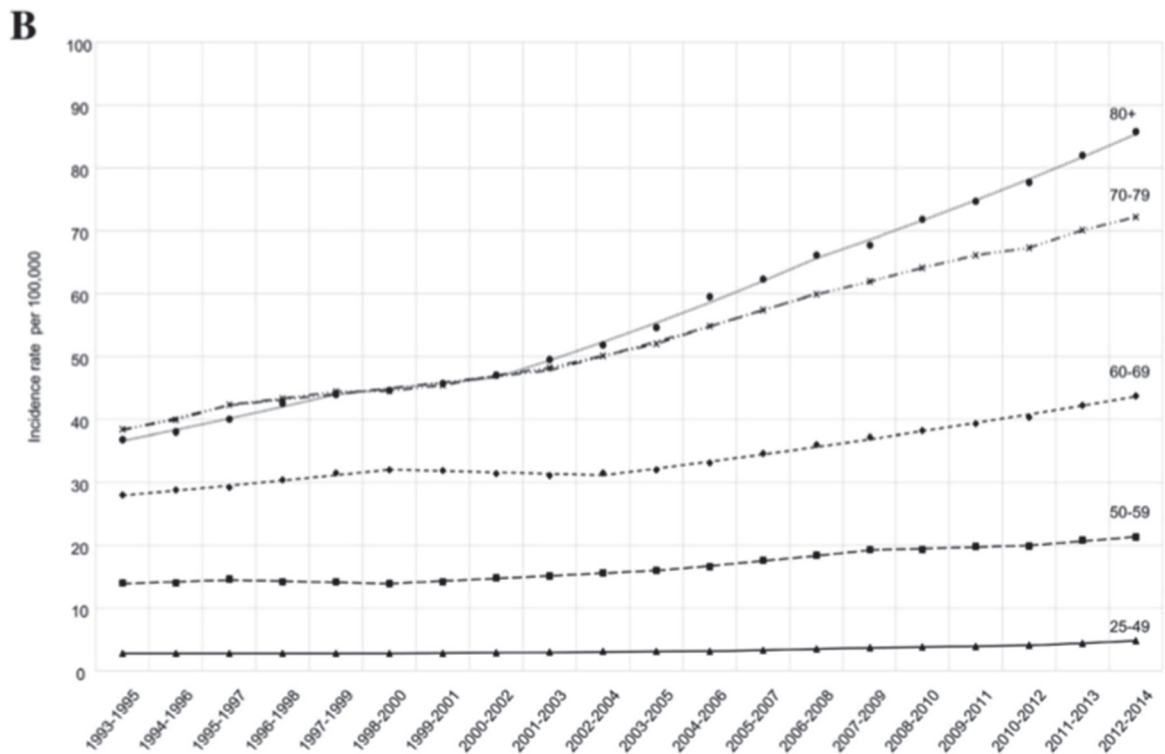


Figure 4B : Evolution de l'incidence du CCR au Royaume-Unis, standardisée sur le genre, et en fonction de l'âge. Augmentation moyenne de l'incidence annuelle de 3,4%, et plus marquées chez les plus de 70 ans.

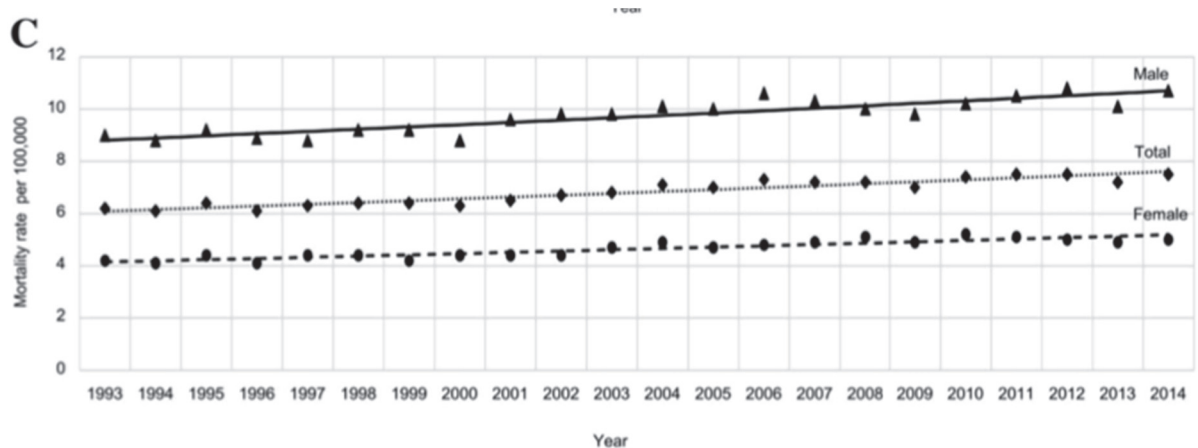


Figure 4C : Evolution du taux de mortalité par CCR au Royaume Unis, standardisé sur l'âge et selon le genre, entre 1993 et 2014. En contraste avec l'incidence, le taux de mortalité a augmenté de 1,1% par an en moyenne.

En France, il est estimé que l'incidence augmente de 3% par an [9] et que l'incidence du cancer du rein a plus que doublé depuis un demi-siècle [10].

Nous sommes donc face à un cancer qui est de plus en plus fréquent, mais surtout diagnostiqué chez des patients de plus en plus âgés. Ceci est d'une importance capitale pour le choix thérapeutique.

2. Facteurs de risque de cancer du rein

L'âge, l'obésité et le tabac sont les trois principaux facteurs de risque [3].

L'hypertension artérielle, l'insuffisance rénale chronique et le recours à la dialyse pendant plus de trois ans sont également retenus. En effet, un patient insuffisant rénal chronique a un risque multiplié par 10 de développer un cancer du rein, qui, lorsqu'il se développe, est fréquemment un type histologique plus agressif (carcinomes tubulo-papillaires type II) ou multi-focal voire même bilatéral.

L'exposition professionnelle au Trichloroéthylène (TCE), utilisé dans le dégraissage des métaux et comme additif chimique est déclarée cancérogène pour l'homme depuis 2012. Des études épidémiologiques récentes en milieu professionnel tendent à confirmer de manière convergente l'augmentation du risque de cancer du rein avec l'augmentation de l'exposition au TCE [11,12]. La méta analyse de Karami en 2012 a également confirmé cette tendance à l'augmentation du risque [13].

L'origine génétique est imputable dans 2% des cas. Les deux principales maladies génétiques impliquées sont la sclérose tubéreuse de Bourneville (prédisposant aux angiomyolipomes) et la maladie de Von-Hippel-Lindeau (prédisposant aux carcinomes à cellules claires).

3. Histologie du cancer du rein

Les types histologiques les plus fréquents sont les suivants :

D'abord, les carcinomes à cellules rénales (90 %), avec les différents sous-types suivants, par ordre de fréquence :

- le carcinome à cellules claires (70%)
- le carcinome tubulo-papillaire (15 %) comprenant les sous types I et II.
- le carcinome chromophile (5 %)
- le carcinome de Bellini ou carcinome des tubes collecteurs (1%)
- Ensuite, les tumeurs kystiques dégénérées
- Les carcinomes urothéliaux qui concernent les voies excrétrices urinaires intra rénales (calice ou bassinet)
- Rarement, les tumeurs neuro-endocrines ou lymphomes.

4. Pronostic du cancer du rein

Le pronostic du cancer du rein est bon lorsqu'il est diagnostiqué au stade localisé, ce qui est le cas chez 60-70% des patients. Cependant, au sein même de cette population, trois groupes au pronostic différent peuvent être individualisés selon le système UISS (University of California Integrated Staging System). Ce dernier repose sur (Figure 5) :

- L'ECOG Performans Status (Annexe 1)
- Le grade de Fuhrman (Annexe 2)
- Le stade TNM

Il permet de définir une population non métastatique à risque favorable, intermédiaire ou défavorable. La stratification de ces patients en fonction du groupe UISS a montré, dans la cohorte multicentrique de 3119 patients, qu'ils avaient des survies significativement différentes, illustrée par la figure suivante (Figure 6) [14].

STADE T	1				2	3				4
	1-2		3-4			1		> 1		
GRADE de FUHRMAN					↓					↓
ECOG	0	≥ 1	0	≥ 1		0	≥ 1	0	≥ 1	
RISQUE	BAS		INTERMEDIAIRE				HAUT			

Figure 5: score pronostique UISS

Ce score, bien qu'utilisé principalement dans les essais cliniques en quête de traitement adjuvant pour les tumeurs localisées, est également utilisé pour organiser la surveillance post opératoire plus ou moins rapprochée en fonction du groupe, selon les recommandations de l'EAU. [15].

En effet, on estime qu'après traitement, 30% des formes localisées évoluent vers une forme métastatique [3].

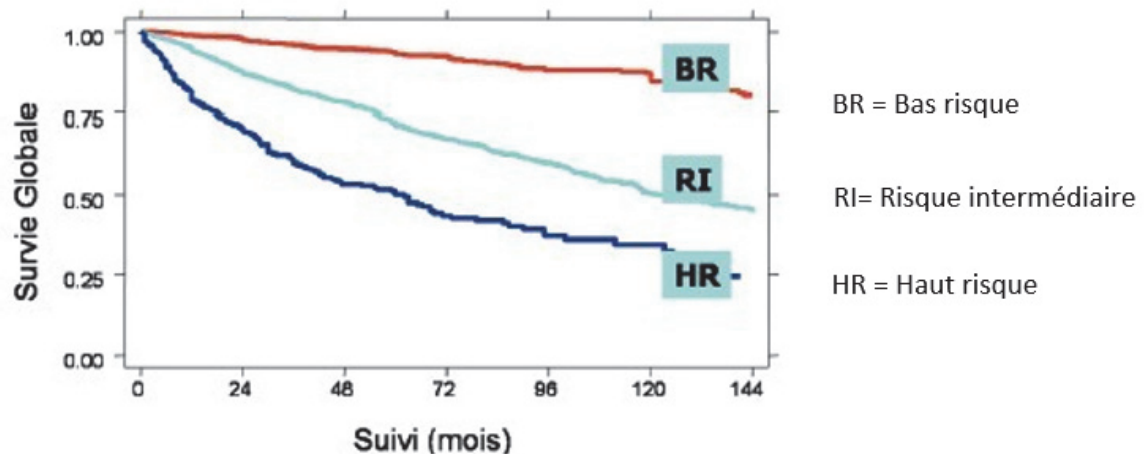


Figure 6: Survie globale en fonction du score pronostic UISS.

5. Cancer du rein localisé : la chirurgie comme traitement de référence

Le traitement de référence de ces formes localisées repose sur la chirurgie [15].

La néphrectomie totale élargie est le traitement historique des tumeurs rénales localisées. Bien que dès 1860, Tillman, Bardenheuer, Tuffier et Paoli montrent, dans leurs travaux expérimentaux, la faisabilité d'une résection partielle du rein, il faut attendre la fin du XX^{ème} siècle et les progrès des techniques d'hémostase pour que la néphrectomie partielle (NP) ne soit démocratisée. En effet, dans l'intervalle, la proposition de Vermooten, d'effectuer une néphrectomie partielle « de principe » pour l'épargne néphronique n'a que peu d'écho [16]. Elle est réservée aux patients ayant un rein unique, des tumeurs multiples ou une maladie génétique prédisposante. Ce dogme a été remis en question par des travaux plus récents mettant en évidence le risque augmenté d'insuffisance rénale chronique après néphrectomie radicale et de ce fait l'augmentation du risque cardio-vasculaire [17,18]. Ceci est d'autant plus

vrai que le Débit de Filtration Glomérulaire (DFG) pré-opératoire est inférieur ou égal à 60mL/min (maladie rénale chronique stade 2, IRC légère) ou qu'il existe une albuminurie [19]. (Annexe 3 : Classification de la maladie rénale chronique)

Après des débuts difficiles, la notion « d'épargne néphronique » est un point fondamental dans la décision thérapeutique de l'urologue à l'heure actuelle. Si bien que la néphrectomie partielle est préférée tant qu'elle est techniquement faisable. Les recommandations actuelles le soulignent [3].

Pour les tumeurs T1a (≤ 4 cm) la néphrectomie partielle (NP) est le traitement de référence. La néphrectomie élargie n'a plus sa place [15]. Cela repose principalement sur des études rétrospectives [20-21]. L'étude de l'EORTC de Van Poppel et al. [22] est le seul essai randomisé de phase 3, de non-infériorité, qui a comparé pour des tumeurs rénales ≤ 5 cm, la NP à la néphrectomie radicale (NR). Il n'a pas permis de mettre en évidence d'équivalence entre NP et NR en survie globale dans l'analyse en per-protocole. En intention de traiter, on note une différence significative entre les 2 groupes avec une meilleure survie globale (SG) pour le groupe NR. Cet essai présente cependant de nombreuses limites en termes de méthodologie puisque le nombre de sujets nécessaires n'était pas atteint. Etant donné un faible taux de récurrence et de complication dans les 2 bras, cet essai, associé aux résultats d'études rétrospectives, ont permis d'admettre qu'en pratique courante que la NP était un bon traitement pour les petites masses rénales.

Pour les tumeurs localisées de plus de 4 cm (T1b et T2) : la chirurgie reste le standard thérapeutique en privilégiant tant que cela est possible, la néphrectomie partielle. Cela repose, là encore, sur des données rétrospectives [23,24].

Les scores RENAL et PADUA sont de bons outils pour évaluer la faisabilité et les risques de complications de la néphrectomie partielle [25,26], (Annexe 5 et 6 : RENAL et PADUA).

Les résultats carcinologiques de la NP pour les tumeurs du rein de plus de 4 cm ont été rapportés comme identiques à ceux de la NT [20,21]. La NP doit donc être privilégiée dès qu'elle est techniquement possible. Le taux de complication de la NP est en revanche supérieur à celui de la NT et augmente avec la taille de la tumeur [22]. Il faut tenir compte de ce risque chez les sujets fragiles et/ou âgés. [3].

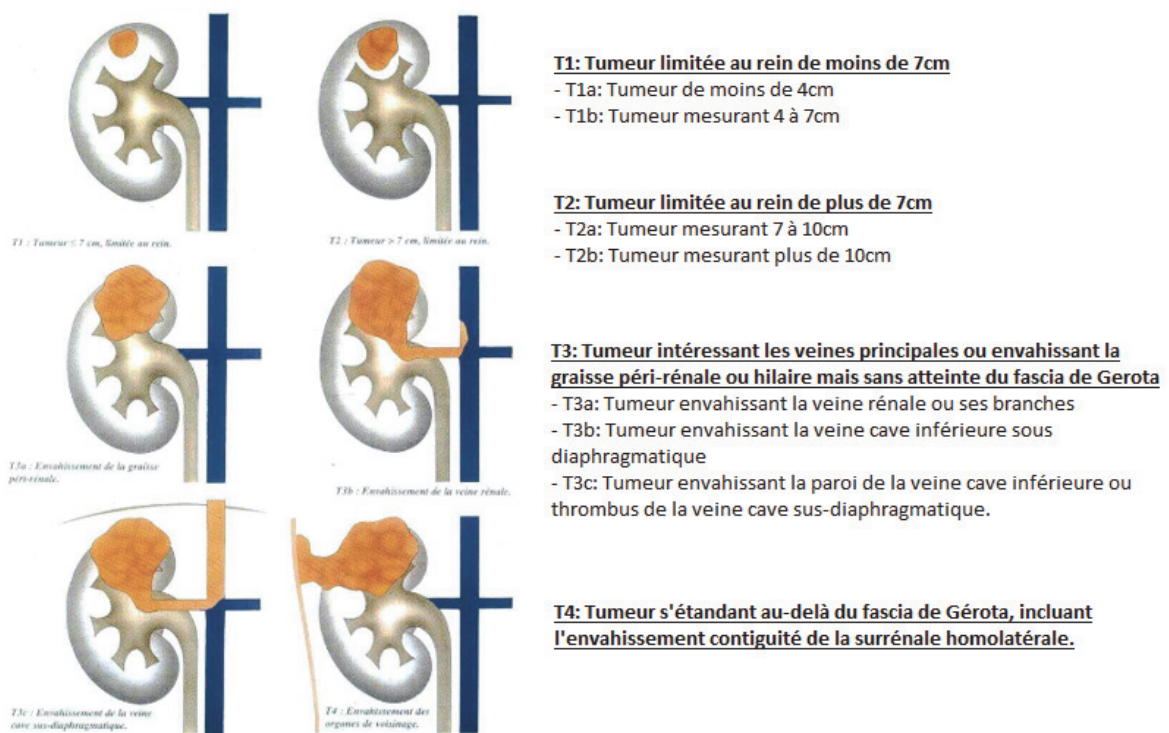


Figure 7: Classification TNM 2017 du cancer du rein.

Recommandations pour la néphrectomie totale chez les patients T1-T2 N0M0	Grade
Si elle est possible, une néphrectomie partielle est recommandée pour les tumeurs T1b	
Une néphrectomie totale est recommandée pour les tumeurs localisées du rein (stades T1-T2 NONxM0) pour lesquelles une chirurgie partielle n'est pas réalisable.	

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

Tableau 1: Recommandations françaises du Comité de Cancérologie de l'AFU – Actualisation 2018-2020: prise en charge du cancer du rein.

6. Quelle alternative à la chirurgie pour le cancer du rein localisé ?

En résumé, pour le cancer du rein localisé, la chirurgie est le « gold standard », en privilégiant la néphrectomie partielle tant que cela est possible. Cependant, certains patients sont contre indiqués à la chirurgie par leurs comorbidités ou la refusent. De ce fait, il est indispensable de pouvoir proposer à ces patients récusés et dont la maladie présente un risque évolutif significatif (RI ou HR), des traitements focaux moins invasifs. [14,27]

A ce jour deux traitements mini-invasifs sont recommandés en pratique courante : la radiofréquence (RFA) et la cryothérapie (CA) [15].

Ce sont deux techniques de thermo-ablation, par des températures extrêmes, qui sont adaptées à des tumeurs de moins de 4cm [15,27].

i. Radiofréquence (RFA)

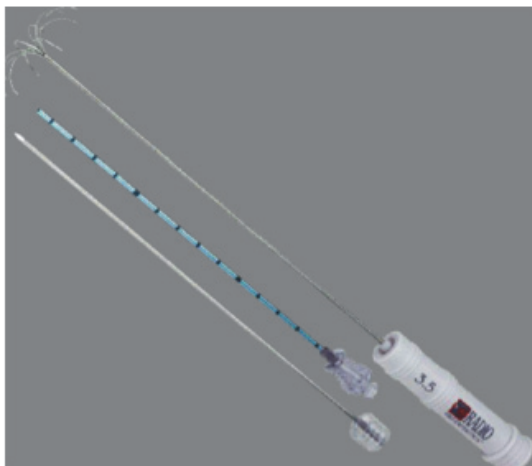
Les radiofréquences sont des rayonnements électro-magnétiques, non ionisants dont les longueurs d'ondes s'étendent d'1 mètre à 30 kilomètres. En contexte d'ablathermie tissulaire, les ondes utilisées sont de moyenne fréquence (400-500 kHz). L'énergie véhiculée par le courant de RFA entraîne, lorsqu'elle est absorbée par les tissus, une agitation ionique qui entraîne elle-même une élévation thermique entre 50 et 100°C. Le tissu chauffé nécrose par coagulation [28]. Cependant, la taille du tissu cible est limitée en raison des modifications ioniques liées à la déshydratation.

La mort cellulaire est inéluctable et instantanée au-delà de 60°C [29]. En revanche au-delà de 105°C, se produit une ébullition avec production de gaz et de carbonisation qui diminue l'efficacité de cette thermo-ablation. La température doit donc être maintenue entre 50 et 100°C [30].

La radiofréquence est appliquée au centre de la tumeur par l'intermédiaire d'une électrode qui est positionnée de manière invasive : par voie percutanée ou laparoscopique. La zone d'ablation thermique doit dépasser de 5 à 10 mm la limite tumorale, afin de s'assurer que la température létale soit atteinte dans l'ensemble du volume tumoral à traiter. L'énergie appliquée peut varier de 30 à plus de 250 W selon les générateurs employés.

Plusieurs types d'électrodes sont utilisables : droite unique ou multiples. Elles sont déployées avec des aiguilles coaxiales et couplées à un système de refroidissement. Elles utilisent un courant mono ou bipolaire.

L'écueil majeur de la RFA est l'absence de critère clairement identifié pour évaluer son efficacité instantanée et l'évolution locale de la lésion. L'évolution de la lésion est contrôlée par IRM ou TDM. La RFA induit une fibrose qui n'évolue pas et dont le critère essentiel est l'absence de réhaussement au temps injecté [31]. Ce dernier élément est utilisé pour évaluer le succès de la procédure. Ce critère est imparfait, puisqu'il a été montré que, malgré l'absence de réhaussement, le lit de RFA pouvait être le siège d'une tumeur toujours viable [32]. Klingler a également montré qu'après RFA il persistait du tissu tumoral viable, appelé Skipping [33].



Aiguille de RFA déployable

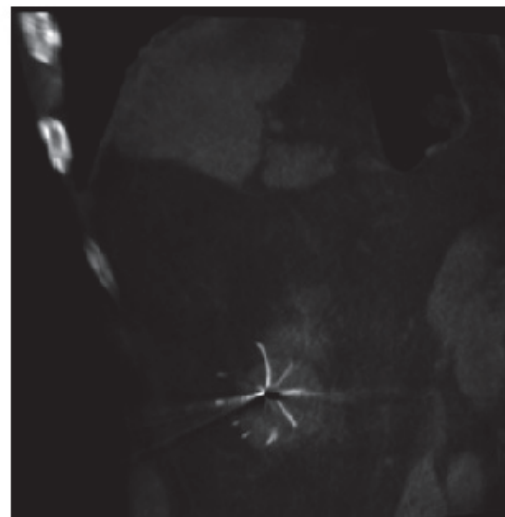


Image Scannographique per procédure d'une RFA de Tumeur Rénale Gauche

Figure 8 : Aiguille de RFA déployable et image scannographique per procédure

ii. Cryoablation (CA)

La cryoablation est la seconde technique de thermo-ablation largement utilisée.

C'est le Docteur James Arnott qui affirme pour la première fois, au XIX^{ème} siècle que la congélation inhibe l'inflammation, détruit la vitalité des cellules cancéreuses et pourrait donc, au stade précoce du développement tumoral, exercer une action curative. [34]. Dans la seconde partie du XX^{ème} siècle cette technique se vulgarise surtout en dermatologie et en gynécologie pour le traitement de lésions superficielles.

En urologie, sa première indication est dans le traitement de l'hypertrophie bénigne de prostate [35].

C'est grâce à Cooper et Lee et à leur système capable de délivrer du Nitrogène liquide à travers une aiguille de type trocart, que les tissus profonds deviennent enfin accessibles à cette technique. D'ailleurs, les cryosondes futures seront toutes inspirées de ce prototype.

Initialement, la taille des trocarts imposait un abord chirurgical. Ensuite le Nitrogène a été remplacé par du gaz Argon à haute pression. C'est la décompression brutale du gaz qui entraîne une chute de température, selon l'effet « Joule-Thomson ». Ainsi, la décompression du gaz Argon de 245 Bar à la pression atmosphérique amène à une température de -110°C. L'utilisation de ce gaz a trois avantages : une congélation plus rapide, un meilleur contrôle de la température, et une miniaturisation des sondes jusqu'à 17 Gauges (1,47mm), permettant un abord percutané radioguidé (échographie, scanner, IRM) [36].

Le mode d'action de la cryothérapie est double :

Le premier effet direct sur les cellules cancéreuses est obtenu lorsque les cristaux de glace se forment dans le secteur extra-cellulaire, créant un gradient osmotique et donc une déshydratation intra-cellulaire. Le réchauffement passif permet la réentrée d'eau en intra-cellulaire, qui, lors du deuxième cycle de congélation se cristallise et entraîne une rupture de la membrane cellulaire et donc une apoptose.

Le second effet, qui est différé, est le mécanisme principal de la cryothérapie. Il a lieu pendant la phase de réchauffement. La vasoconstriction, les lésions endothéliales et les thromboses micro-vasculaires induisent une ischémie de la zone traitée.

La mort cellulaire induite par la cryoablation est donc temps et température dépendante. Il faut un double cycle de congélation, entrecoupé d'une phase de réchauffement passif pour augmenter la zone de nécrose.

Les conditions d'efficacité de la cryoablations sont les suivantes :

- atteindre la température létale,
- temps passé à la température létale suffisamment long
- une vitesse de congélation rapide
- une vitesse de réchauffement lente

Il est admis que tous les tissus humains atteignent 100% de nécrose à une température inférieure à -20°C [37].

Toutefois, la température augmente à mesure que l'on s'éloigne du point d'application, suggérant une perte d'efficacité à mesure que l'on s'approche des berges de la zone traitée, modélisée par la boule de glace (« iceball »). La température à la limite de la boule de glace est de 0°C, la température létale est, elle, retrouvée à 3,1 mm en dedans des limites de l'iceball [38], expliquant les marges de précautions de 6 à 8 mm au-delà des limites tumorales [39].

Dans les suites, l'efficacité du traitement est jugée par la prise de contraste de la lésion à l'imagerie injectée de contrôle.

Comparativement à la RFA, la CA présente plusieurs avantages :

La visualisation en per procédure des limites de la boule de glace lors du guidage scannographique, permet d'adapter précisément la glace à la forme et à la taille de la tumeur cible, tout en limitant le contact avec les structures vulnérables voisines. Au contraire, en RFA la dispersion de la chaleur n'est contrôlée que de manière approximative, entraînant des dommages collatéraux plus marqués.

Il est possible de traiter de larges tumeurs en activant plusieurs sondes de cryoablation pour travailler de manière synergique, en une seule application. En RFA, en revanche une seule électrode à la fois peut être activée avec la majorité des générateurs. Le traitement de lésions de gros volume implique donc de repositionner l'électrode et cette imprécision peut conduire à un traitement incomplet.

Enfin, la CA semble plus sûre pour le traitement des tumeurs « centrales ». En effet, les lésions thermiques induites sur le système collecteur (fistules urinaires ou sténoses de la jonction pyélo-urétérale) deviennent élevées lorsque l'électrode de radiofréquence est proche du sinus rénal. A l'inverse, il a été démontré chez plusieurs modèles animaux que le tissu conjonctif supportant l'urothélium n'est pas détruit par la glace [40]. Warlick & al rapportaient l'absence de complication urinaire chez 6 patients traités par CA avec extension de la boule de glace sur le système collecteur [41].

Les résultats obtenus par ces deux techniques proviennent d'études rétrospectives. La méta analyse de Kunkle et al. comparant ces 2 techniques ablatives, montre une différence significative en termes de récurrence locale entre la CA et la RFA avec respectivement 5,2% et 12,9% de taux de récurrence locale à 2 ans. Les résultats de la CA pourraient donc être supérieurs à ceux obtenus après RFA. Mais, l'absence d'étude comparative prospective ne permet pas de conclure à une différence significative entre ces deux traitements [42].

Il n'existe pas non plus d'étude randomisée comparative entre les traitements ablatifs et la chirurgie. En effet, comme évoqué précédemment, les techniques chirurgicales et ablatives ne s'appliquent pas aux mêmes patients avec, dans le groupe chirurgie, des patients plus jeunes et en meilleur état général. Cela implique d'importants biais de sélection.

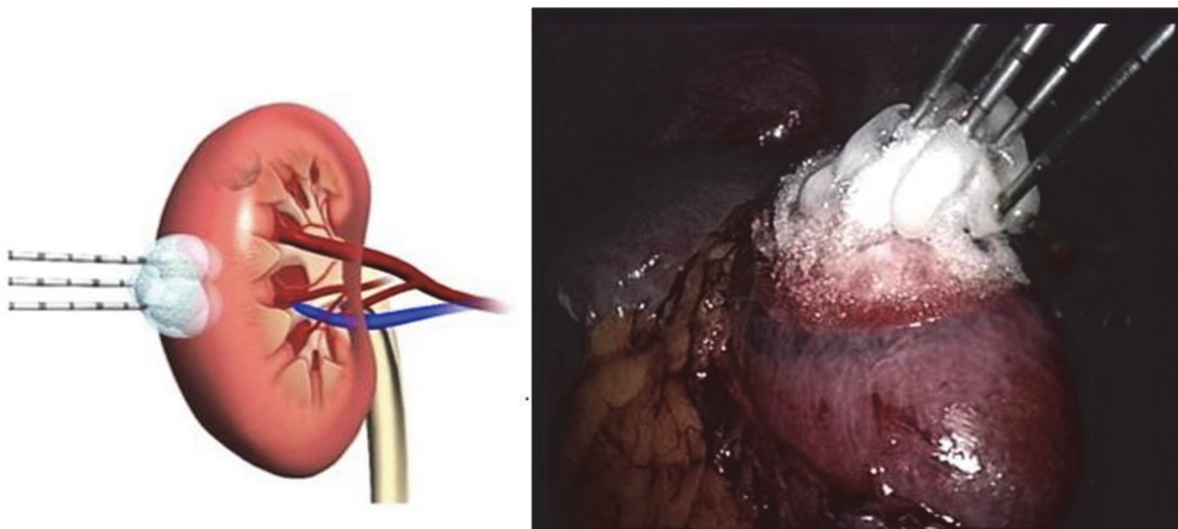


Figure 9 :Cryoablation laparoscopique : visualisation de la « boule de glace »

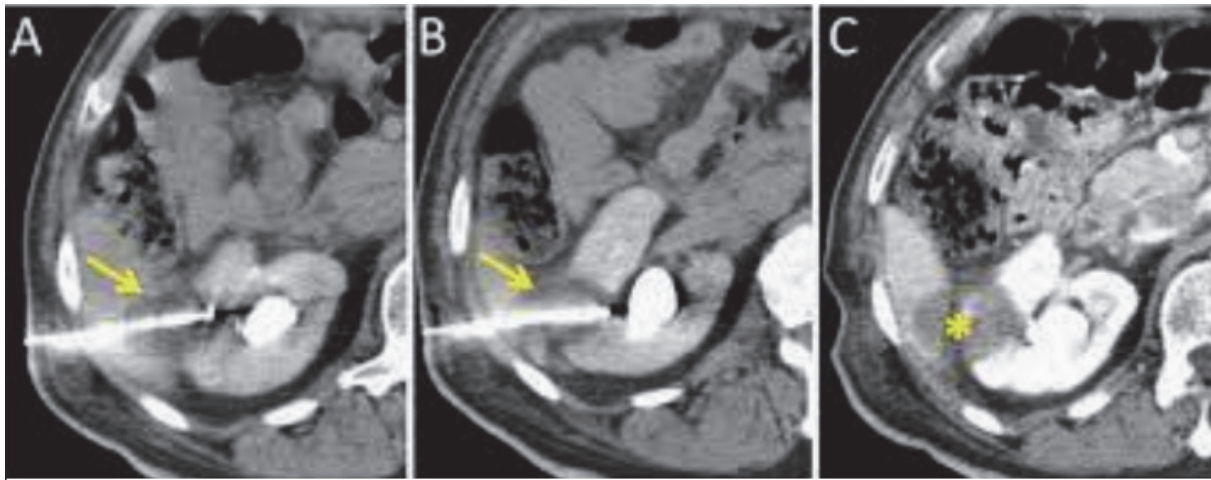


Figure 10 : Image scannographique de l'introduction scannoguidée d'une sonde de cryoablation, avec visualisation en per procédure des limites de la boule de glace (flèche A et B). C : TDM post procédure, avec visualisation des limites du traitement.

7. Les limites de ces traitements focaux

Ces traitements focaux (RFA ou CA) présentent certaines limites liées à la tumeur par sa taille et sa situation anatomique [43]. Ils ne peuvent pas s'appliquer aux :

- Tumeurs de taille > 4 cm étant donné le risque hémorragique et le défaut d'efficacité.
- Tumeurs à proximité des uretères étant donné le risque de sténose ou de fistule.
- Tumeurs à proximité des structures vasculaires (inefficacité de la RFA liée à la dilution de la chaleur).

Par ailleurs ces méthodes restent invasives puisque réalisées sous anesthésie générale le plus souvent, sous sédation consciente, ou sous anesthésie locale associée à un bloc para-vertébral avec les risques de complications liés à ces procédures. Cela implique une suspension (avec ou sans relais) des anticoagulants, ainsi que la mobilisation d'une équipe d'anesthésie.

De plus, ces techniques ne sont pas dénuées de complications.

Dans son étude monocentrique rétrospective, Matvey Tsivian rapportait 3,6% de complications sévères de grade III selon Clavien-Dindo, que la CA soit percutanée ou laparoscopique [44-45]. Les complications majeures (Clavien Dindo II-IV) représentaient 1% des procédures de RFA. (Annexe 6)

Le service de radiologie de la Mayo Clinic a effectué, en 2014, une revue de la littérature sur les complications de ces traitements « micro invasifs », afin de sensibiliser le praticien (radiologue interventionnel dans ce cas) à leurs survenues [46]. Le taux de complication global était de 11,3% (65/573), avec 6,6% (38/573) complications majeures. La CA semblait être plus pourvoyeuse de complications majeures : 7,7% versus 4,7% en RFA sans que cela soit significatif ($p=0,15$).

L'hémorragie était plus fréquente en cas de CA (4,8% versus 1,2% en cas de RFA). Le risque était d'autant plus élevé que la tumeur était de gros volume, le nombre de cryoprobés étaient élevés, qu'il s'était produit une fracture de l'iceball.

La lésion urothéliale, elle, était plus fréquente en cas de RFA, avec plusieurs cas de sténoses de la jonction pyélo-urétérale ou d'urinomes. A l'inverse, des études animales laissent penser que les voies urinaires ne sont pas lésées par les basses températures induites par la CA. [47].

Ces techniques exposent également à des complications non urologiques.

L'infection du site opératoire par effraction du système urinaire était recensée dans moins de 1% des cas. Fort heureusement, l'infection par lésion digestive étaient encore moins fréquentes [48].

Le pneumothorax était rapporté dans 2% des traitements cryoablatifs, plus fréquent lorsque la tumeur était située au pôle supérieur du rein.

La brûlure cutanée a eu lieu dans 1% des procédures de RFA.

Les lésions nerveuses (nerf intercostal ou sous-costal) sont également rapportées et sources de paresthésies ou de douleurs chroniques. Elles sont plus fréquentes en cas de RFA : 1 à 6% des procédures [49].

Enfin, la dissémination sur le trajet de ponction est une complication anecdotique : moins de 1% des cas, et ne doit pas être confondue avec la réaction inflammatoire post thérapeutique qui peut mimer cette récurrence [50].

Ces procédures sont également sujettes à des complications médicales telles que l'iléus réflexe, l'arythmie, l'embolie pulmonaire, l'OAP, infarctus rénal segmentaire.

Les principaux facteurs de risque de complications majeures identifiées dans cette revue de la littérature étaient : un âge avancé, une taille de la tumeur élevée, un nombre élevé de cryoprobés, une localisation centrale de la lésion. Les auteurs précisait toutefois qu'il pouvait y avoir un biais de sélection étant donné les tumeurs de plus gros volumes traitées par CA.

Afin de se libérer de ces contraintes anatomiques (taille ou localisation), ou logistiques (gestion des anticoagulants, salle de radiologie interventionnelle, personnel d'anesthésie), la radiothérapie (RT) hypo-fractionnée en conditions stéréotaxiques (RTHS), semblerait être une arme supplémentaire dans le traitement des tumeurs rénales localisées. En effet, la RTHS est une technique non invasive, réalisée en ambulatoire, sans anesthésie, et qui a des contraintes de taille et de localisation anatomique moins strictes.

Les études cliniques évaluant cette méthode, bien que limitées, montrent des taux de contrôle local à 2 ans allant de 86 à 100%, résultats équivalent aux traitements focaux [51].

8. Cancer du rein : dogme de radiorésistance

De prime abord, proposer de la radiothérapie comme traitement d'une tumeur rénale considérée comme « radio-résistante » peut sembler insensé. En effet, les caractéristiques moléculaires de ces cellules malignes les rendent résistantes au schéma classique de radiothérapie qui consiste à administrer entre 1,8 et 3 Gy par fraction [52,53].

Ceci est expliqué par une modification génétique des cellules rénales tumorales, illustrée par la figure 11.

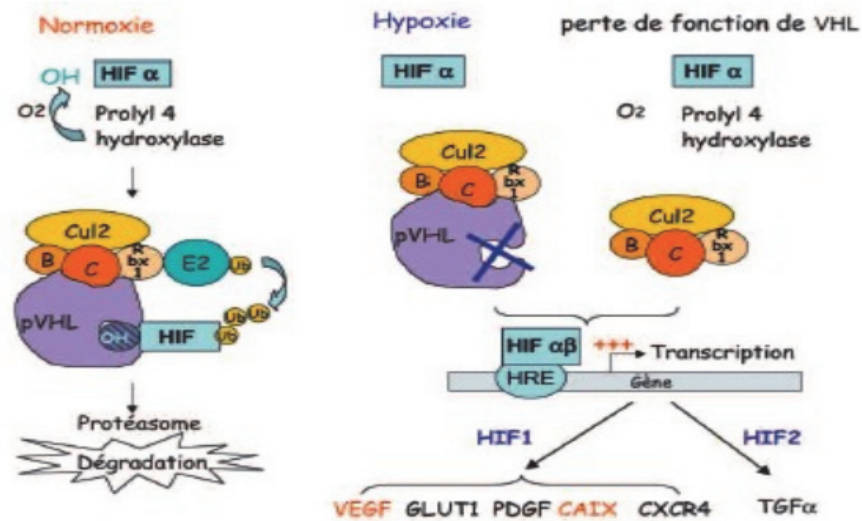


Figure 11 : Métabolisme d'HIF1- en conditions de normoxie, d'hypoxie ou de perte de la fonction de gène VHL.

Le gène VHL, suppresseur de tumeur est inactivé dans 70% des cancers du rein sporadiques, entraînant une accumulation d'HIF1 α qui n'est plus dégradé par le protéasome, et source d'une importante néo-vascularisation.

HIF1 α est transloqué puis dimérisé avec HIF1 α de localisation nucléaire. Ce dimère HIF1 α -HIF1 α agit alors comme un facteur de transcription et induit l'expression de gènes codant pour des facteurs pro-angiogéniques tels que Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF).

De ce fait les tumeurs rénales sont le siège d'une néo-vascularisation importante. Cependant, celle-ci présente une structure et une fonction altérées, à l'origine d'une hypoxie tumorale chronique, qui augmente l'expression de VEGF et donc la stimulation angiogénique. Cette hypoxie chronique est la source de résistance aux rayonnements ionisants (l'oxygène stabilisant les radicaux libres). Ce sont ces données biologiques expliquent ainsi la radorésistance, connue, aux schémas de fractionnement classiques de radiothérapie externe.

9. La radiothérapie hypofractionnée en condition stéréotaxique pour dépasser ce dogme ?

La radiothérapie fractionnée conventionnelle, avec délivrance d'une dose quotidienne de 1,8 à 3 Gy par fraction agit par cassure simple brin, double brin, de dommage de bases ou de pontage ADN-ADN, ou ADN-protéine, avec production de radicaux libres oxygénés. Ce sont les non-réparations ou les réparations fautives de ces lésions, par le système enzymatique cellulaire qui provoquent, in fine, la mort de la cellule par apoptose à travers la voie p53 [54,55].

L'hypoxie et la dysrégulation angiogénique décrites précédemment, protègent l'endothélium de la tumeur et conduisent à sa radio-résistance de la tumeur rénale.

Dans son étude pré-clinique, Ning & al, lui suggère que les cellules tumorales rénales seraient sensibles à de plus hautes doses de rayonnement par fraction, laissant une porte ouverte au traitement des tumeurs rénales par la RTHS [56].

Pour être efficace, la radiothérapie stéréotaxique hypofractionnée (RTHS) doit utiliser un autre processus radio-biologique que celui engagé par la radiothérapie standard.

C'est Walsh & al qui ont suggéré, pour la première fois en 2006, une radiosensibilité exacerbée des cellules rénales cancéreuses lorsqu'elles étaient soumises à une radiothérapie stéréotaxique d'ablation [57]. Son étude consistait à injecter des cellules tumorales rénales chez 19 souris, puis à en traiter 12 d'entre elles par 48 Gy en 3 fractions et de suivre l'évolution de la taille tumorale. Le but n'était donc pas de comparer la radiothérapie classique à la radiothérapie hypo-fractionnée mais simplement de suggérer la radiosensibilité des cellules tumorales rénales, lorsque soumises à des plus hautes doses de rayonnement.

Et en effet, cette technique induit une mort cellulaire non pas par l'intermédiaire de cassure de l'ADN et par la production de radicaux libres oxygénés mais par activation d'une voie pro-apoptotique. La RTHS permet de délivrer des doses élevées par fraction avec une précision millimétrique, une distribution de dose ultra conformationnelle et un important gradient de dose autour de la cible, limitant la dose délivrée aux tissus sains adjacents. Il s'agit d'une mort cellulaire pro-apoptotique via l'activation de la voie des céramides [58] (Figure 12). Sous l'effet d'une dose élevée par fraction, la sphingomyélinase (ASMase) est transloquée du secteur intra-cellulaire au feuillet externe de la membrane cytoplasmique. Cette enzyme hydrolyse

alors la sphingomyéline en céramide, qui active, via des récepteurs transmembranaires (FAS-LG), la voie des caspases impliquée dans l'apoptose endothéliale. Cette voie est prédominante dans les cellules endothéliales car la concentration en ASMase est vingt fois plus élevée dans ce type cellulaire. Ceci explique l'effet préférentiel des doses élevées de rayonnement ionisant sur l'endothélium vasculaire, et donc leur efficacité anti-tumorale sur les tumeurs rénales, sièges d'une néo-vascularisation majeure.

Les données de la littérature actuelle tendent à montrer que la RTHS est une méthode permettant d'obtenir des résultats acceptables en termes de contrôle local et de toxicité [59]. Cependant, les données sont encore insuffisantes pour pouvoir recommander cette thérapeutique en pratique courante.

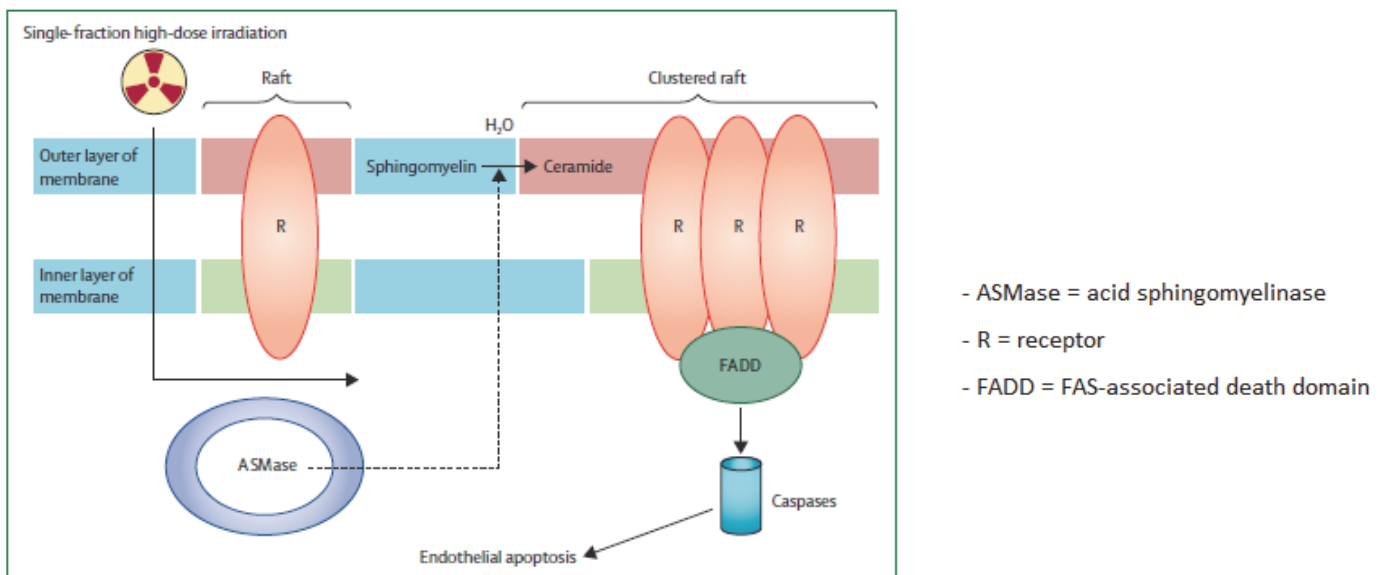


Figure 12 : Activation de la voie des céramides par une irradiation haute dose mono fractionnée.

10. Objectifs de ce travail

Ainsi, nous rapportons les résultats précoces concernant de contrôle local, la toxicité, et l'impact sur la fonction rénale de notre série de patients atteints de cancer primitif du rein, traités par RTHS, non éligibles à la chirurgie et aux traitements ablatifs focaux.

III. MATERIEL ET METHODE

Il s'agit d'une étude rétrospective, monocentrique, concernant des patients atteints de cancers du rein, dont la tumeur primitive est traitée par RTHS, entre octobre 2016 et mars 2021.

1. Critères d'inclusion

Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- Imagerie pré thérapeutique
- Histologie disponible pour chaque patient

Et

- Patients non éligibles à une chirurgie par contre-indication médicale ou refus du patient

Et/ou

- Mauvais candidats aux traitements focaux (Taille > 4 cm, tumeur proche des vaisseaux ou des voies excrétrices)

Et/ou

- Non éligibles à la surveillance : progression tumorale objectivée sur des imageries comparatives, de grade élevé ou une tumeur symptomatique (saignement, douleur)

2. Critères d'exclusion

Les critères d'exclusion étaient les suivants :

- Patients ne supportant pas la contention abdominale ou le maintien de la position allongée nécessaires au bon déroulement du traitement
- Patients non compliant
- Antécédents de radiothérapie abdominale ou pelvienne

3. Histologie et imagerie pré-thérapeutique

La biopsie radioguidée était systématique et indispensable. Le grade de Fuhrmann ou ISUP (pour les patients plus récemment inclus) et le type histologique étaient enregistrés.

Tous les patients étaient vus au préalable par un urologue, qui évaluait, en lien avec les anesthésistes, les onco-gériatres si nécessaires, la balance bénéfique risque d'un traitement invasif. Le dossier était discuté en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) pour prendre une décision collégiale. Une imagerie (TDM ou IRM) avant le traitement par RTHS était indispensable et servait de référence.

La classification TNM était basée sur la dernière version de 2017.

4. Evaluation de la fonction rénale

La fonction rénale avant traitement était évaluée par la mesure du Débit de Filtration Glomérulaire (DFG) calculée avec la formule CKD EPI. Une scintigraphie rénale au DMSA était proposée systématiquement avant le traitement. Chaque patient devait avoir un bilan sanguin avec numération formule sanguine pour calcul du rapport Polynucléaires/Lymphocytes (NLR).

5. Indication de traitement par RTHS

L'indication de traiter ces patients a été retenue dans les situations suivantes :

- une progression tumorale objective,
- un grade histologique élevé
- une lésion tumorale symptomatique (douleur ou saignement)

Les raisons du choix de traitement par RTHS sont décrites dans le tableau 2. La décision était validée de manière collégiale en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP). Les patients ont reçu une information complète et éclairée concernant les résultats préliminaires des premières études sur la RTHS, les modalités thérapeutiques et les effets secondaires à court et moyen terme. Ils ont été sensibilisés notamment au risque d'altération de la fonction rénale.

Indication de la RTHS	Nombre de patients
Patient avec une insuffisance rénale chronique (IRC) ou un rein unique et contre-indiqué aux traitements thermo-ablatifs	7
Refus de geste invasif par le patient	1
Patient avec comorbidités ou trouble de la coagulation contre indiquant des gestes invasifs	12
Patient métastatique (en progression ou récurrence locale)	5

Tableau 2 : Motif de traitement par radiothérapie hypofractionnée stéréotaxique (RTHS)

6. Technique de radiothérapie

i. Outil et protocole

Les patients ont été traités dans le service de radiothérapie de l'hôpital Nord de Marseille, par l'appareil de TomoTherapy® Accuray, (Figure 13) délivrant en arc thérapie des rayons X de 6 MV.

Le système d'immobilisation était une contention spécialisée de type Body Fixe/ Blue Bag (Figure 14).

Pour prendre en compte les mouvements respiratoires, un système de compression abdominale était utilisé permettant de réduire l'amplitude respiratoire. Des séances test étaient réalisées 3 jours de suite pour savoir si le patient était capable de supporter le système de compression. Un scanner de simulation était alors réalisé à J3 puis à J10 pour s'assurer de la reproductibilité du traitement.

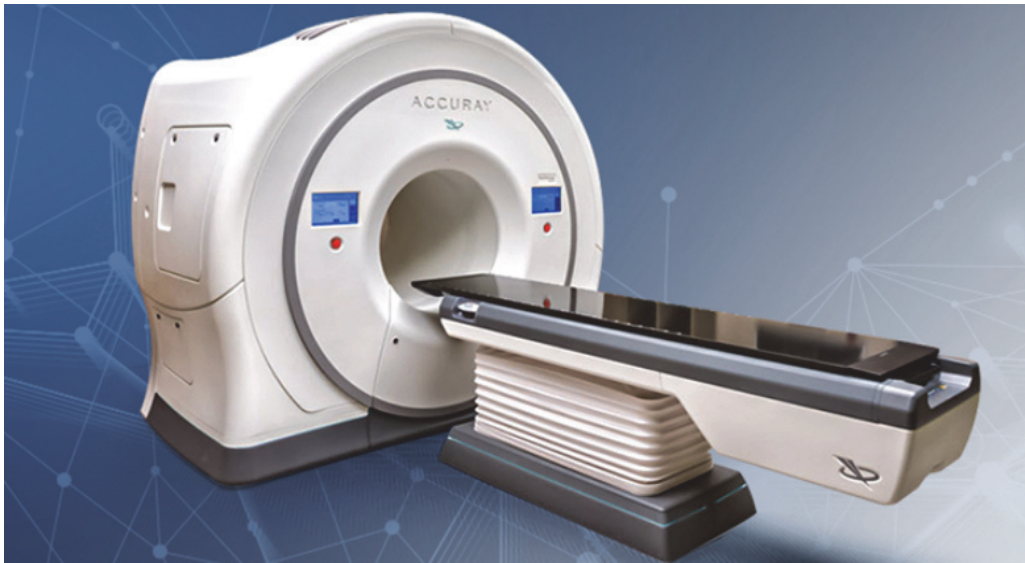


Figure 13 : Appareil de Tomothérapie : TomoTherapy® Accuray,



Figure 14 : Contention spécialisée de type Blue Bag

ii. Définition de la zone à traiter : « contours » et volumes traités

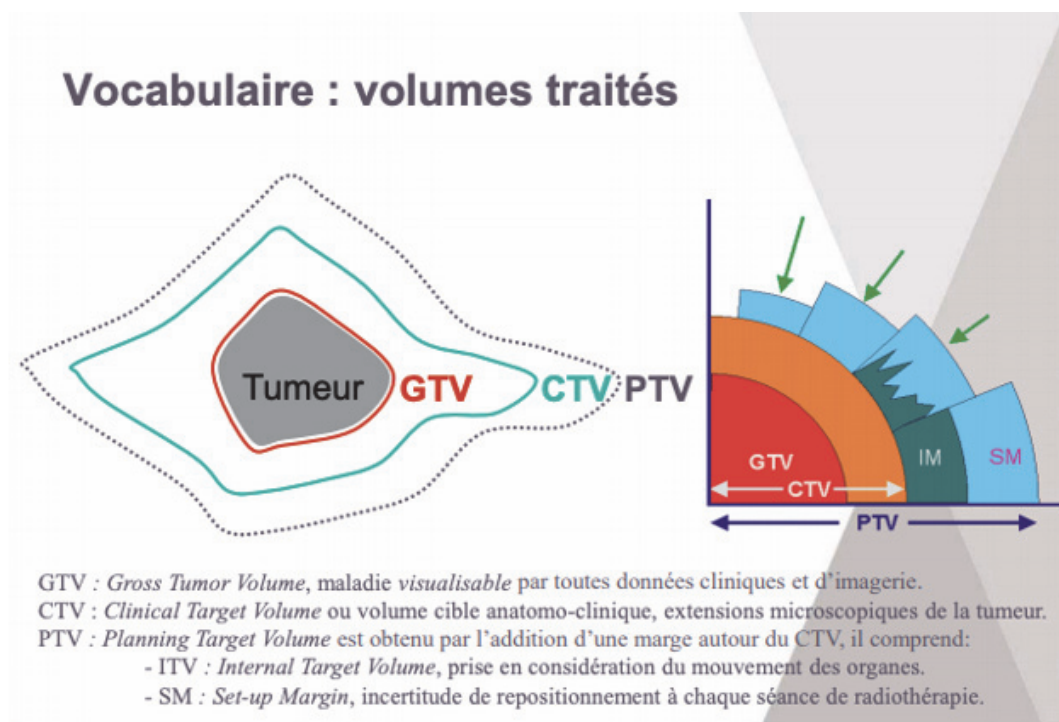


Figure 15 : Définitions des différents volumes « contours »

Le GTV était contouré sur des reconstructions différentes du scanner de simulation avec des séquences lente et rapide en compression et en respiration libre avec des coupes d'épaisseur 1,5 et 2,5 mm.

Pour les derniers patients inclus, un scanner de simulation 4D a été réalisé. Le GTV était contouré sur les différentes phases respiratoires, afin d'être le plus précis possible.

Dans les 2 systèmes, la somme de ces GTV permettait de générer l'ITV considéré comme CTV. Le PTV consistait en l'ajout d'une marge de 0,5 cm autour de l'ITV [60].

La dosimétrie était réalisée sur le logiciel VOLO d'Accuray.

Il n'existe pas de recommandation sur le schéma d'irradiation des tumeurs rénales primitives en condition stéréotaxique.

La dose totale de prescription a suivi les recommandations de De Meerleer [58] avec au choix :

- 35 Gy en 5 fractions de 7 Gy (ou 7 fractions de 5 Gy quand le volume tumoral était en contact des structures digestives ne permettant pas le respect des contraintes de doses à ce niveau).
- 36 Gy en 3 fractions de 12 Gy.
- 32 Gy en 2 fractions de 16 Gy.
- 24 Gy en 1 fraction.

Les séances étaient réalisées un jour sur deux.

Les BED (Biologically Effective Dose) et les équivalents de dose en 2 Gy par fraction (EQD2) de ces différents schémas ont été calculés à l'aide de la formule du modèle linéaire quadratique en se basant sur 2 lignées de cellules rénales tumorales : Caki-1 et A-498 avec un α/β de 6,1 et 2,6 Gy respectivement [51, 56].

Le PTV devait être couvert au minimum par l'isodose à 95%.

Les contraintes de doses aux organes à risque (OAR) sont rapportées dans le tableau 3 et ont suivi les recommandations de R. Timmerman et A. Swaminath [61,62].

Avant chaque séance un contrôle par imagerie de type Megavolting CT (MVCT) (scanner de haute énergie) effectué.

<u>OAR</u>	<u>Contraintes (5 fractions</u>	
	<u>Dose max ou dose moyenne</u>	<u>Dose-Volume</u>
Colon	Dmax < 38Gy	V25 ≤ 20cc
Duodénum	Dmax < 32Gy	V18 ≤ 5cc
		V12 ≤ 10cc
Intestin grêle	Dmax < 38Gy	V19,5 ≤ 5cc
Estomac	Dmax < 32Gy	V18 < 10cc
Moelle	Dmax < 30Gy	V22,5 ≤ 0,25cc
		V14,5 ≤ 1,2cc
Foie	Dose moyenne < 18Gy	V21 ≤ 700cc
Cortex Rénal (droit + gauche)		V17,5 ≤ 200cc
		V17 < 67cc
Rein irradié	D moyenne < 11,3Gy	

Tableau 3 : Contraintes aux OAR selon Timmerman

7. Suivi et Évaluation

Un examen clinique était réalisé tous les 3 mois en consultation.

Les patients étaient évalués, pour le contrôle local, par une imagerie tous les 3 mois par scanner thoraco-abdomino-pelvien ou une IRM en alternance avec une échographie abdominale. Chaque patient était suivi avec le même type d'examen que celui prescrit initialement (TDM ou IRM). En revanche, les patients ayant eu une échographie initialement, la surveillance était complétée par une IRM ou un TDM. L'imagerie et l'examen clinique étaient espacés tous les 6 mois après 2 ans de suivi sans progression de la maladie.

La réponse locale au traitement était classée en maladie stable, réponse partielle, réponse complète ou progression selon les critères RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumours) version 1.1 [63] (Annexe 7 : RECIST 1.1), définis comme suit :

- Réponse complète (RC) : Disparition de la lésion rénale.
- Réponse partielle (RP) : Diminution $\geq 30\%$ par rapport au diamètre initial.
- Progression (P) : Augmentation $\geq 20\%$ par rapport au diamètre initial.
- Stabilisation (S) : Ni RP (ou RC), ni P.

Le contrôle local correspondait à RC, RP et S.

Les effets secondaires aigus (<6 mois) et chroniques (>6mois) étaient gradés de 1 à 4, selon la classification CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) version 4.0 [64]. (Annexe 8 : CTACE)

La fonction rénale était calculée selon la formule CKD EPI et contrôlée tous les 3 mois.

8. Critères de jugement principal et secondaires

Le critère de jugement principal était le taux de contrôle local.

Les critères de jugement secondaires étaient :

- la survie sans évènement (rechute locale, ganglionnaire ou métastatique)
- la survie sans métastase
- la survie globale
- l'évaluation de la toxicité et le retentissement sur la fonction rénale.

9. Analyses statistiques

Les caractéristiques des patients et du traitement ont été présentées selon une méthode statistique descriptive. Les résultats sont présentés en moyenne, écart-type, médiane et minimum-maximum pour les données quantitatives, et en pourcentage pour les données qualitatives.

Les caractéristiques sociodémographiques et cliniques ont été comparées en fonction de la réponse tumorale par le test exact de Fischer (données qualitatives) ou le test de Student (données quantitatives). Les analyses univariées du taux de réponse tumorale et de la fonction rénale ont été effectuées en utilisant une régression linéaire.

Les survies ont été mesurées selon la méthode de Kaplan Meier et comparées avec le test de Log-Rank.

Un $p < 0.05$ était considéré comme significatif.

L'intervalle de confiance à 95% était rapporté.

Considérant le faible nombre d'évènements, une analyse multivariée n'a pas été faite.

IV. RESULTATS

1. Population à l'étude

Au total, 25 patients ont été inclus dans l'étude. Les caractéristiques des patients sont présentées dans le tableau 4.

Il s'agissait en majorité d'hommes (64%) avec un âge médian de 81 ans (48-90ans).

Le score ECOG (Annexe 1) était de 0 ou 1 pour 23 patients (92%).

Le score de Charlson médian était de 6 (1-10).

La diamètre tumoral moyen était de 38,9 mm (SD = 14,4)

Le type histologique le plus représenté était le carcinome rénal à cellules claires (76%).

Les tumeurs rénales étaient en majorité de grades de Furhmann/ISUP II-III (56%)

Le suivi médian était de 17,8 mois (5 – 52,9).

Le dernier patient inclus pour lequel le suivi était inférieur à 3 mois a été exclu de l'analyse de suivi.

Au total, 1 patient a été perdu de vue en cours de traitement de RT. Ce dernier patient était traité pour une lésion rénale de gros volume, à but premier hémostatique et a été exclu de l'analyse de suivi étant donné l'absence de données post RTHS.

2. Traitement

Les différents schémas de prescription de la dose totale et les BED/EQD2 sont résumés dans le tableau 5. Le schéma le plus utilisé était celui délivrant 35 Gy en 5 (40% 10/25) ou 7 fractions (36% 9/25).

Les volumes de PTV moyen et médian étaient respectivement de 111 cc et 100 cc (14 à 379 cc).

Les séances de radiothérapie étaient réalisées en ambulatoire exclusivement ; aucun patient n'a été hospitalisé pour recevoir ce traitement.

Tableau 4 : Caractéristiques des patients

Total, n :	25
Age Médian (min-max)	81 (48 – 90)
Sexe : Femme Homme	9 (36%) 16 (64%)
ECOG : 0 1 2 3	10 (40%) 13 (52%) 1 (4%) 1 (4%)
Stade T : T1a T1b T2a	14 (56%) 10 (40%) 1 (4%)
Stade M : M+ M-	5 20
Taille tumeur TDM (mm) Moyenne Médiane (SD) (min-max)	38,88 40 (14,4) (20-79mm)
PNN/ Lymphocytes : Valeurs manquantes Moyenne (SD) Médiane (Q1, Q3)	5 4,73 (2,74) 4,74 (2,77, 6,03)
Latéralité, n(%) Gauche Droit	11 (44%) 14 (56%)
Types histologiques: CCR Carcinome Papillaire Carcinome urothélial Carcinome Rénal inclassé Tumeur à cellule éosinophile	19 (76%) 2 (8%) 2 (8%) 1 (4%) 1 (4%)
Grades Histologiques, n (%) : I II III IV NA	4 (16%) 10 (40%) 6 (24%) 2(8%) 3 (12%)
Score de Charlson, n(%) 0-3 4-5 6 7 8 9-10 Médiane	1 (4%) 6 (24%) 6 (24%) 3 (12%) 5 (2,5%) 4 (16%) 6 (24%)
Diabète, n (%) Oui Non	10 (40%) 15 (60%)
HTA, n (%) Oui Non	15 (60%) 10 (40%)
DFG initial, n (%) MRC Stade I (DFG ≥ 90 mL/min) MRC Stade II (DFG 60-89 mL/min) MRC Stade III (DFG 30-59 mL/min) MRC Stade IV (DFG ≥ 15-30 mL/min) MRC Stade V (DFG < 15 mL/min) Moyenne (mL/min) Médiane (mL/min)	1 (4%) 11 (44%) 9 (36%) 3 (12%) 1 (4%) 55,8 57
Scintigraphie DMSA (%) NC (n) Médiane rein homolatéral (min-max) Médiane rein controlatéral (min-max)	10 52% (38-100) 47% (0-62)

<u>Dose prescription/ fractionnement:</u>	<u>BED Estimated by RCC type (Gy)</u>		<u>EQD2 estimated by RCC type (Gy)</u>		<u>Nombre (%)</u>
	<u>Caki- 1($\alpha/\beta=6,1$)</u>	<u>A498 ($\alpha/\beta=2,6$)</u>	<u>Caki- 1($\alpha/\beta=6,1$)</u>	<u>A498 ($\alpha/\beta=2,6$)</u>	
35Gy / 5 Fractions	63,7	102,3	48	57,8	10 (40%)
35Gy / 7 Fractions	75,1	129,2	56,6	73	9 (36%)
36Gy / 3 Fractions	55,5	97,9	41,8	55,3	5 (20%)
24Gy / 3 fractions	106,8	202,2	80,4	114,3	1 (4%)

Tableau 5 : Caractéristiques des schémas de doses utilisés

3. Contrôle local

Sur les 23 patients ayant un suivi radiologique supérieur à 3 mois, aucun n'a eu de progression locale selon les critères RECIST.

Cependant un patient atteint d'un carcinome à cellules rénales de type inclassé, a présenté, sur le TEP-choline, réalisé dans le cadre de son suivi pour un adénocarcinome de prostate, une franche majoration de l'hypermétabolisme de la lésion rénale, sans augmentation de taille. Les biopsies du site tumoral alors réalisées étaient positives (36 mois après la RTHS).

Un patient (4,3%) a obtenu une réponse complète radiologique selon les critères RECIST. Ce patient, initialement métastatique, a été traité par Sunitinib puis Nivolumab, débuté 2 ans après la RTHS.

Par ailleurs, une autre patiente métastatique au diagnostic pour sa deuxième tumeur rénale primitive, ayant reçu une RTHS avec en concomitance du Nivolumab (en 2^{ème} ligne de traitement) a présenté une réponse histologique complète. En effet, trois biopsies effectuées au cours du suivi objectivaient que de la nécrose.

Une réponse partielle a pu être mise en évidence chez 9 patients (39,1%) et 13 (56,5%) patients ont eu une maladie stable.

Ceci se traduit par un taux de contrôle local brut de 100% selon les critères RECIST ou de 95,7% si l'on tient compte des résultats histologiques. La survie sans récurrence locale était de 100% à 2 ans et de 85,8% à 3 ans.

La figure 16 illustre nos résultats pour le contrôle local. Le taux de survie sans récurrence locale est présenté sur la figure 17.

Aucune récurrence locale n'a été notée dans le groupe des carcinomes rénaux à cellules claires soit un taux de contrôle local de 100% dans ce groupe.

Il est important de souligner que dans les 20 premiers mois une augmentation de moins de 20% du volume tumoral traité a été observée et qu'après ce délai une diminution du volume tumoral a pu survenir (3 exemples dans la figure 18).

Ainsi il existe une corrélation positive entre le taux de réponse locale et le délai de suivi avec un coefficient de corrélation $R = -0.64$ et une p -valeur = 0.001 (Figure 19).

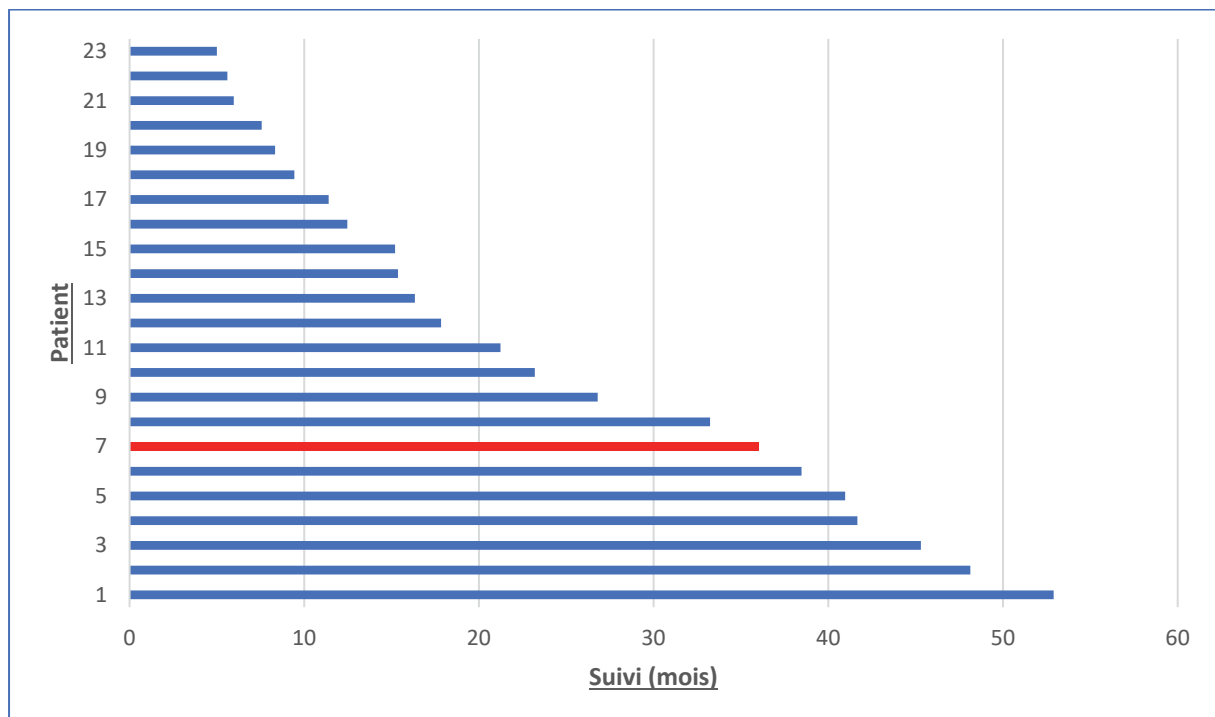


Figure 16 : Temps jusqu'à la progression locale par patient

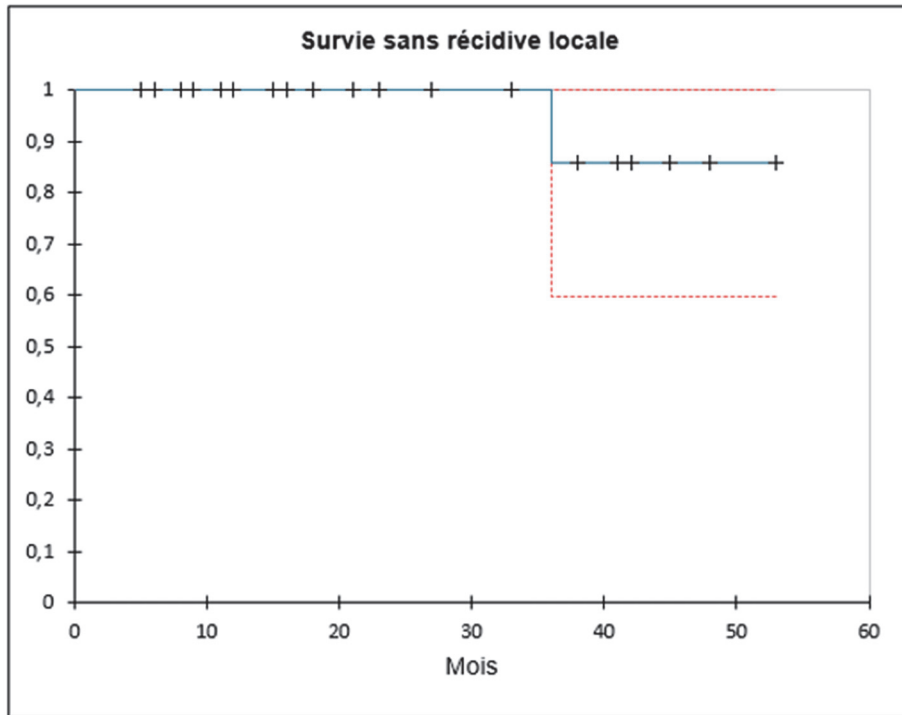


Figure 17 : Survie sans récurrence locale

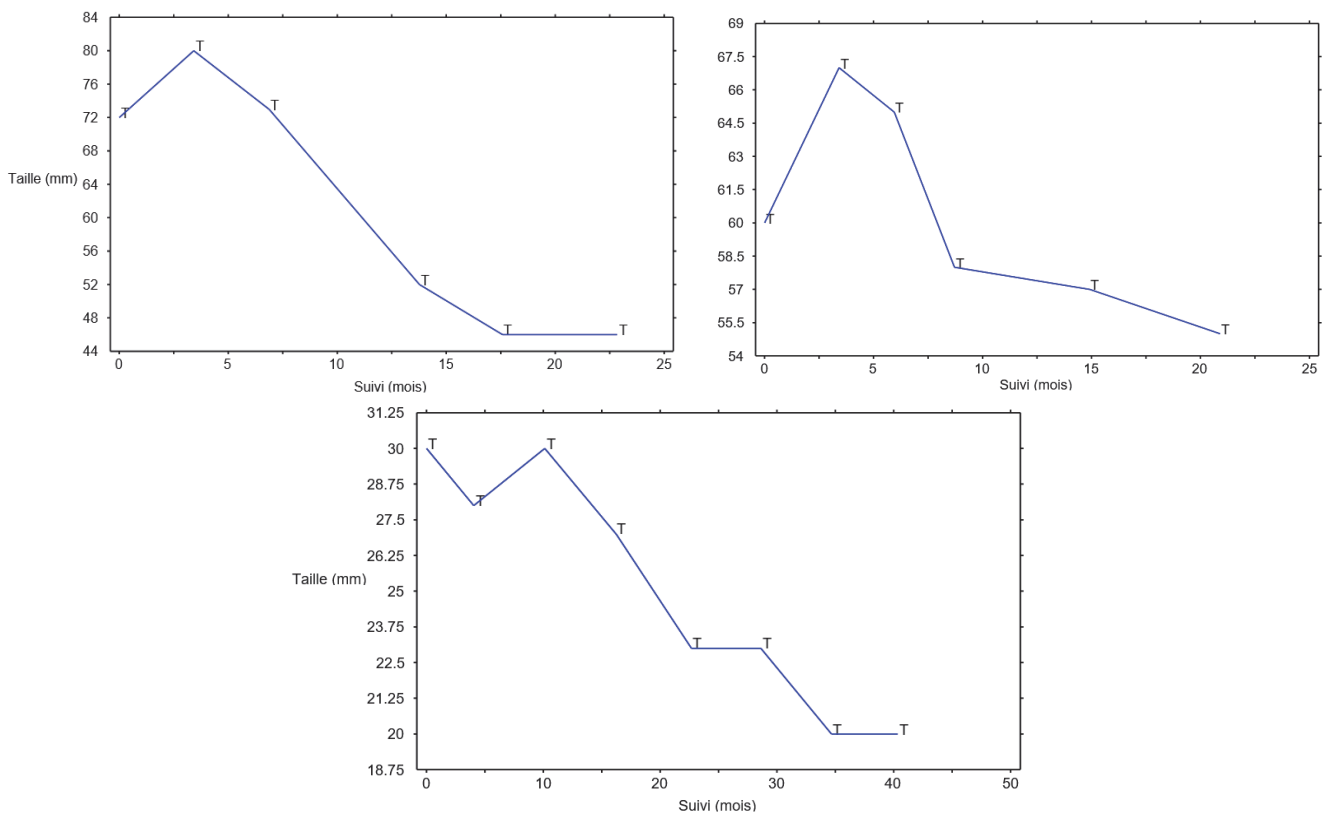


Figure 18 : Évolution de la taille tumorale après traitement : Exemples de 3 patients

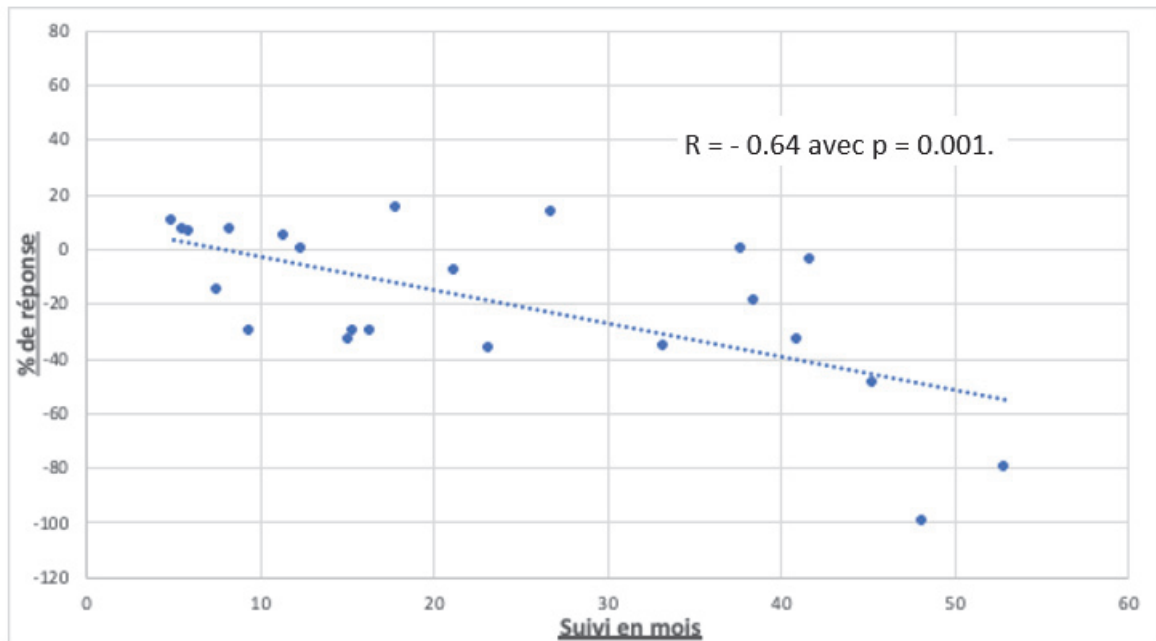


Figure 19 : Courbe de corrélation linéaire entre la réponse locale (%) et le suivi (mois).

4. Analyse univariée de la réponse tumorale

Seul un âge avancé a été corrélé de manière significative à une moins bonne réponse tumorale locale (coefficient de corrélation entre l'âge (années) et la progression scannographique (%) : 0,46 ; $p= 0,02$) (Figure 20). Le sexe, le score de Charlson, l'état général, le BED, le volume de PTV, et le NLR initial n'ont pas montré de corrélation significative avec le taux de réponse locale tumorale.

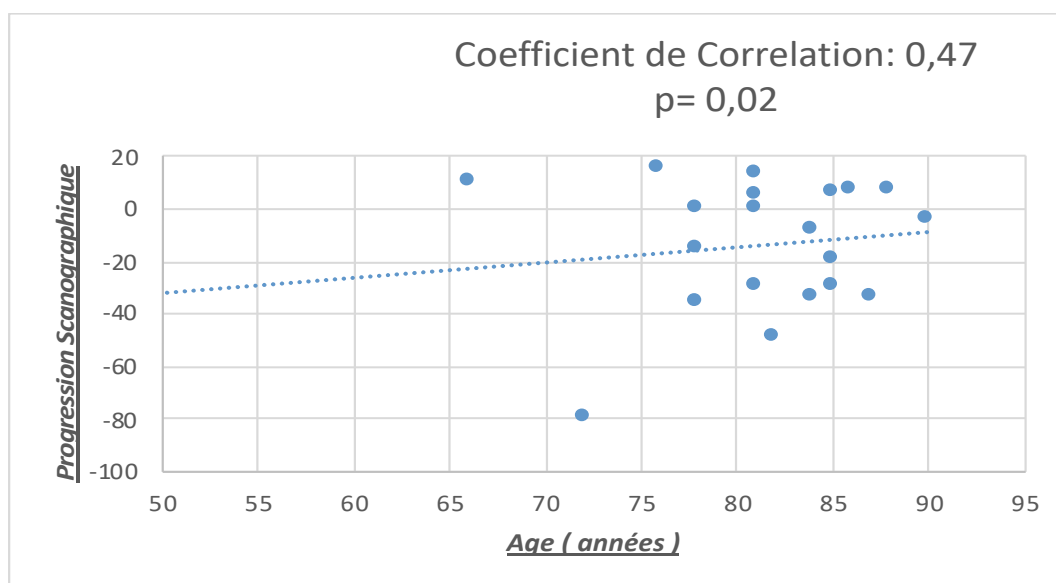


Figure 20 : Courbe de corrélation entre l'âge et la progression scannographique

5. Survie sans évènement

L'évènement était défini par une récurrence locale, une récurrence régionale ganglionnaire, une récurrence ou progression métastatique. Un patient a eu une récurrence régionale ganglionnaire 6 mois post RTHS. Il était atteint d'un carcinome urothélial de grade 3. Chez les 5 patients métastatiques d'emblée 2 ont eu une nouvelle progression métastatique 12 mois après la RTHS. Dans les deux cas, il s'agissait d'un carcinome rénal à cellules claires de grade 2 et de stade pT1a. Les patients M0 initialement sont abordés dans le paragraphe suivant.

Le taux de survie sans évènement était de 76,1% à 1 an (IC 95% : 57,7-94,5) et de 70,2 % à 2 ans (IC 95% : 50-90,5).

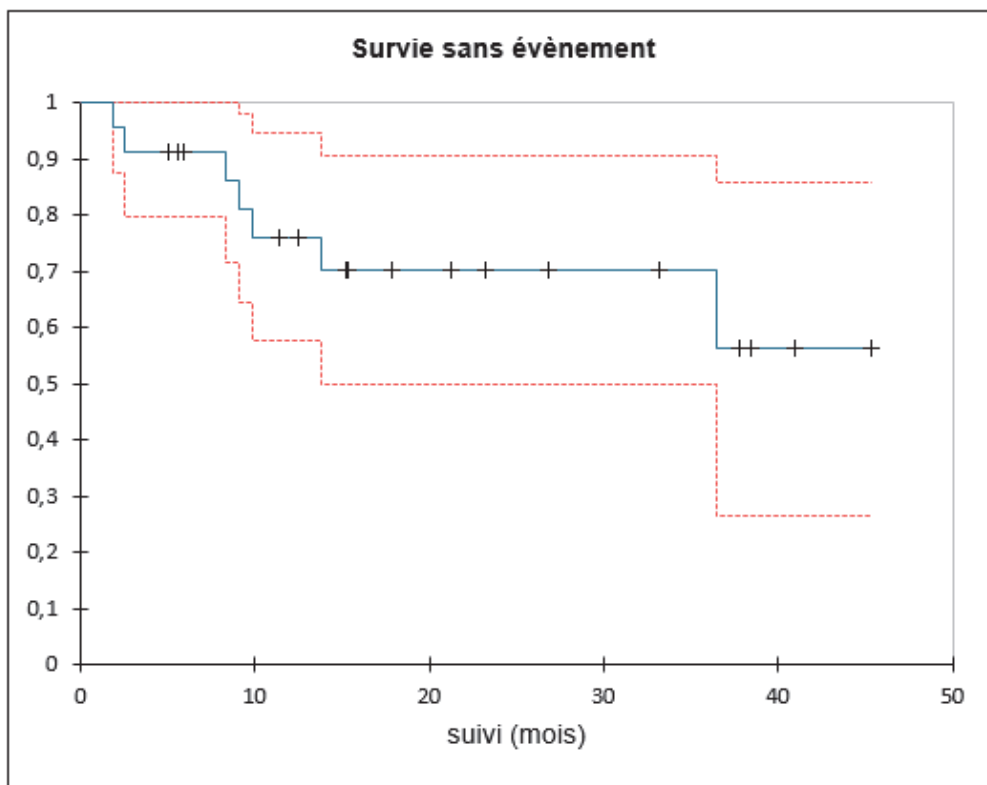


Figure 21 : Survie sans évènement

6. Survie sans métastase

20 patients étaient non métastatiques au stade initial et 18 patients ont pu être évalués dans le suivi (2 patients exclus dont l'un avait un suivi inférieur à 3 mois et 1 patiente traitée palliativement pour hémorragie). 2 patients ont eu une rechute métastatique : l'un atteint d'un RCC de grade 3 de 60 mm, l'autre atteint d'un carcinome urothélial de grade 3 à respectivement 9 mois et 2 mois post RTHS.

Le taux de survie sans métastase dans ce groupe M0 lors du traitement par RTHS a été de 92,3% (IC 95% 70,4-100) à 1 an et 2 ans.

La figure 22 représente le taux de survie sans métastase dans le groupe M0 et dans le groupe des carcinomes rénaux à cellules claires et M0.

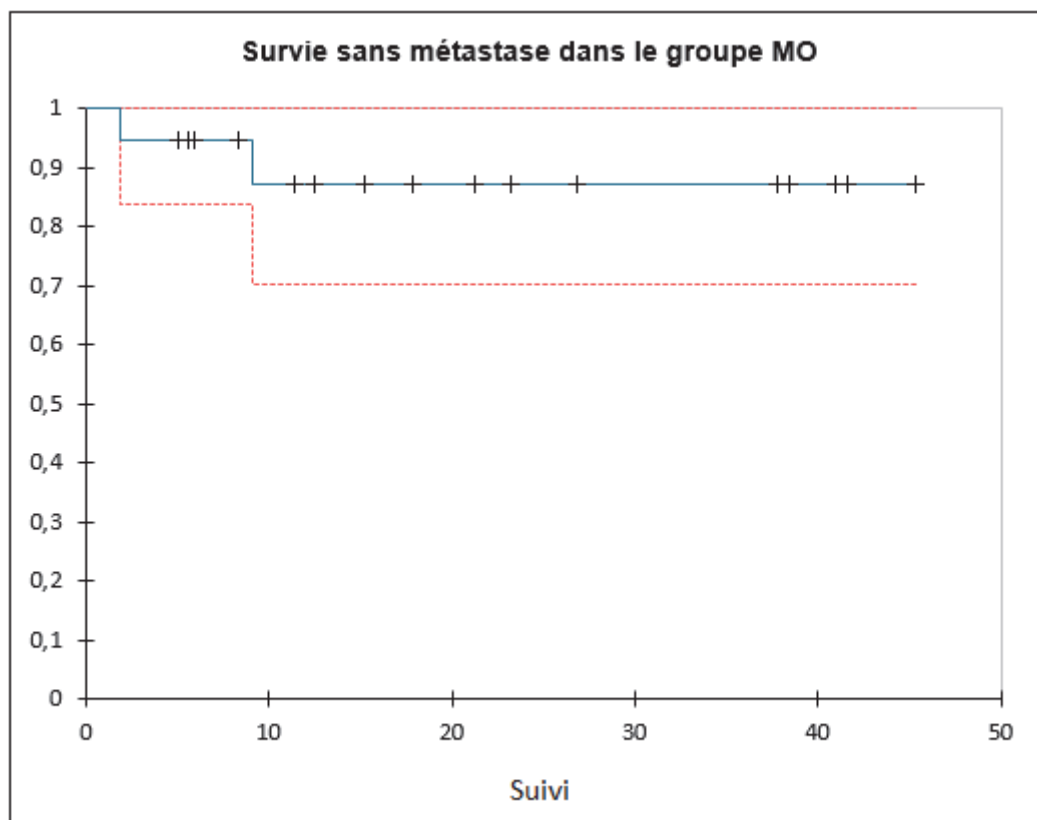


Figure 22 : Survie sans métastase dans le groupe M0 au traitement par RTHS.

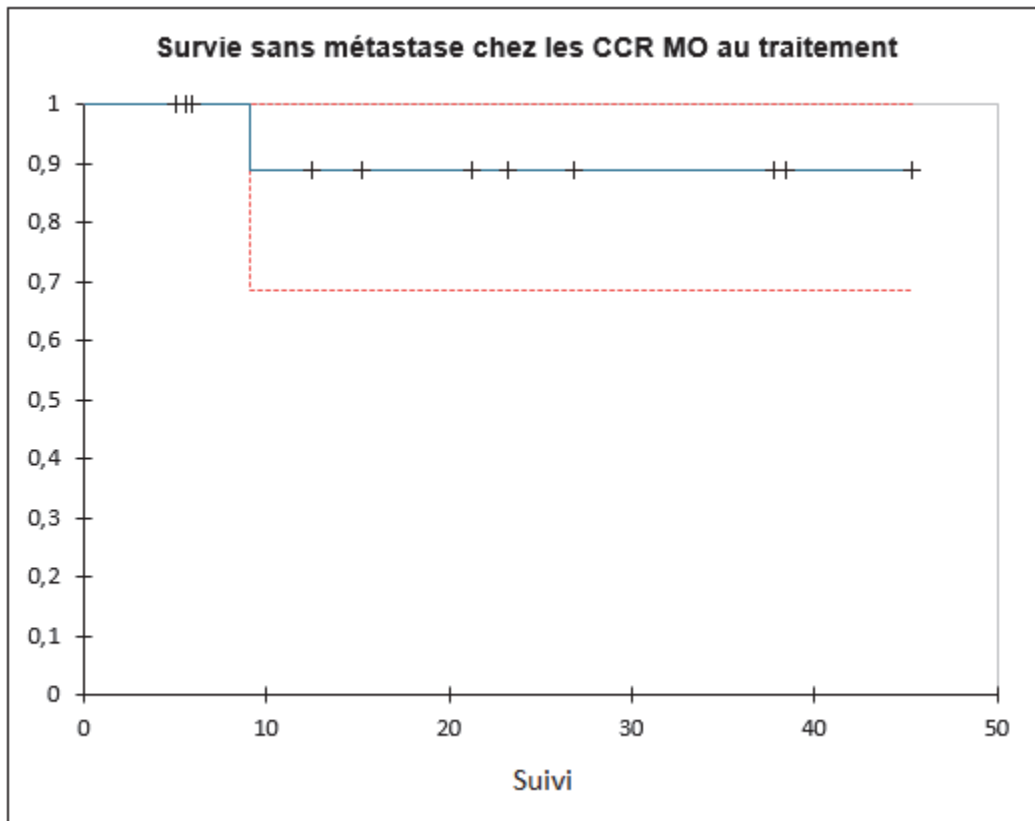


Figure 23 : Survie sans métastase chez les patients M0 au traitement, atteints d'un CCR
 Dans le groupe CCR non métastatique au traitement, la survie sans métastase a 1 an est de 89% (IC 95% : 0,68-100%).

7. Survie globale

Quatre patients sont décédés : 3 de causes intercurrentes et 1 patient de progression métastatique. Ce dernier était atteint d'un CCR de grade 3 de 60 mm. Il présentait une évolution métastatique 9 mois après la RTHS. Les taux de survie globale à 1 et 2 ans de l'ensemble du groupe étaient respectivement de 95,7% (IC 95% : 87-100) et de 73,8% (IC 95% : 51-97) (Figure 24).

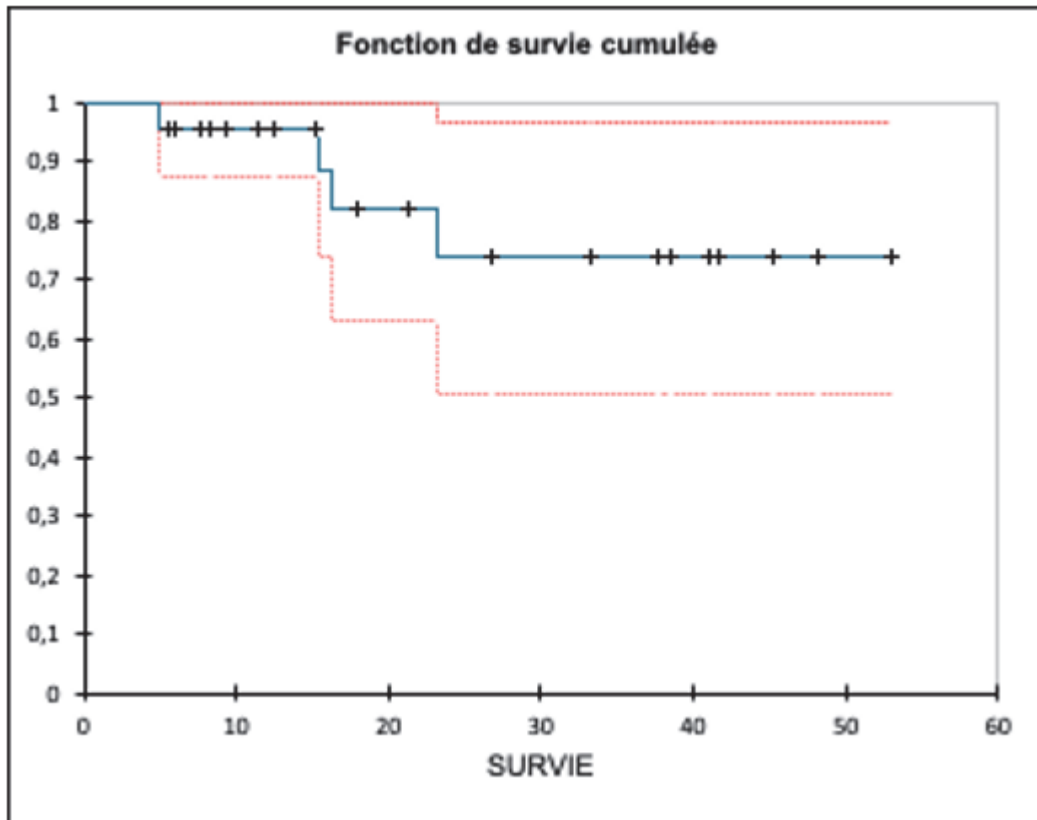


Figure 24 : Survie globale en fonction du suivi

8. Retentissement sur la fonction rénale

Concernant la fonction rénale des 23 patients ayant un suivi de plus de 3 mois, le CKD-épi moyen est passé de 58.8 ml/min avant la RTHS à 44.7 ml/min après la RTHS. Ceci a représenté une diminution moyenne de clairance de la créatinine de 10.1 ml/min. Le patient ayant eu la plus importante altération de sa fonction rénale (-51 ml/min) a été traité au cours de son suivi par sels de platine pour un cancer du côlon. Par ailleurs, un autre patient dont la diminution de la fonction rénale a été de 30 ml/min a eu une néphrite interstitielle auto-immune sous Nivolumab.

Aucun patient n'a dû être dialysé.

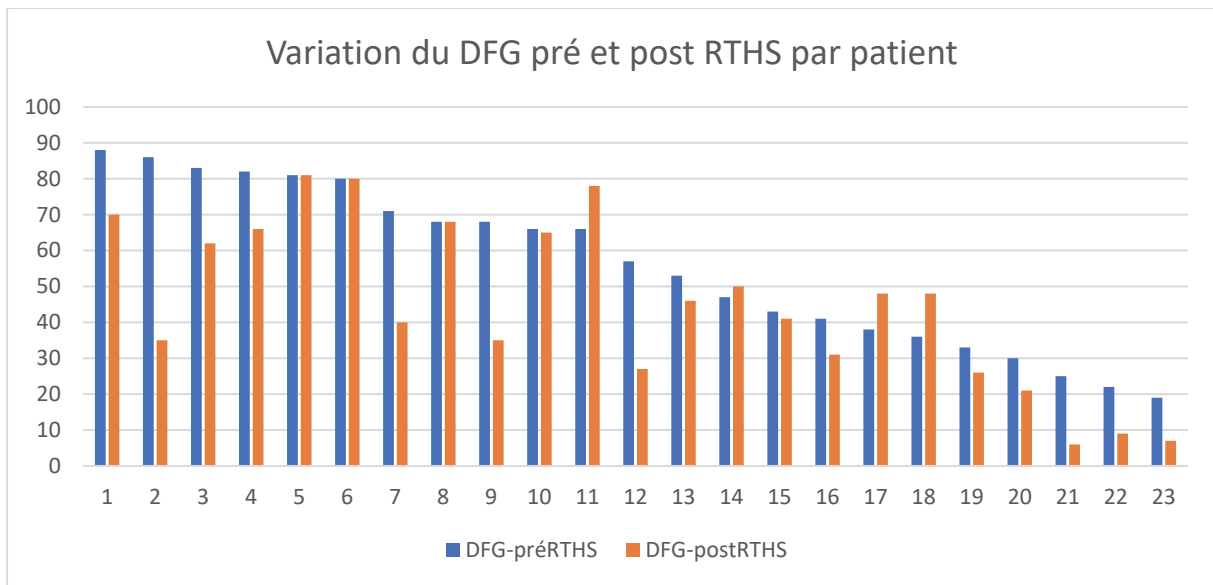


Figure 25 : Variation du DFG pré et post RTHS, par patient

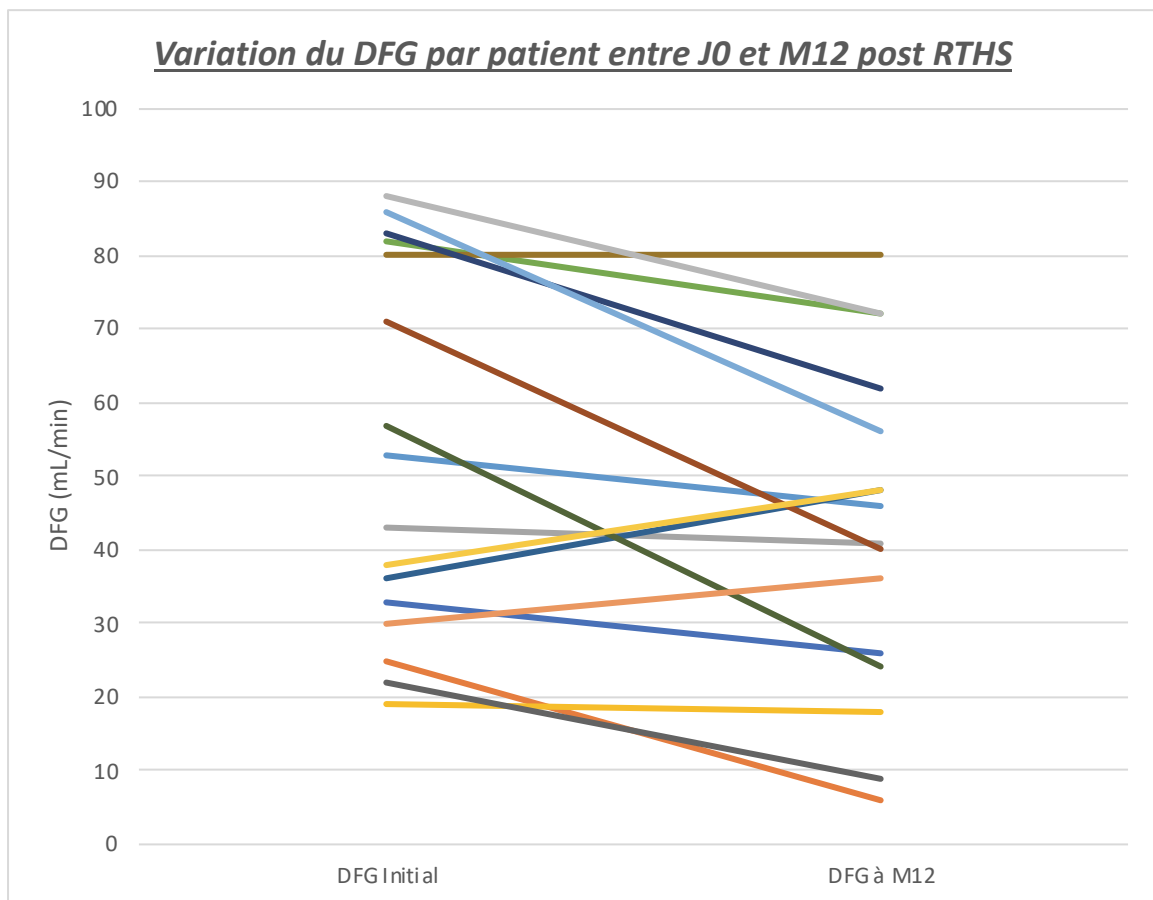
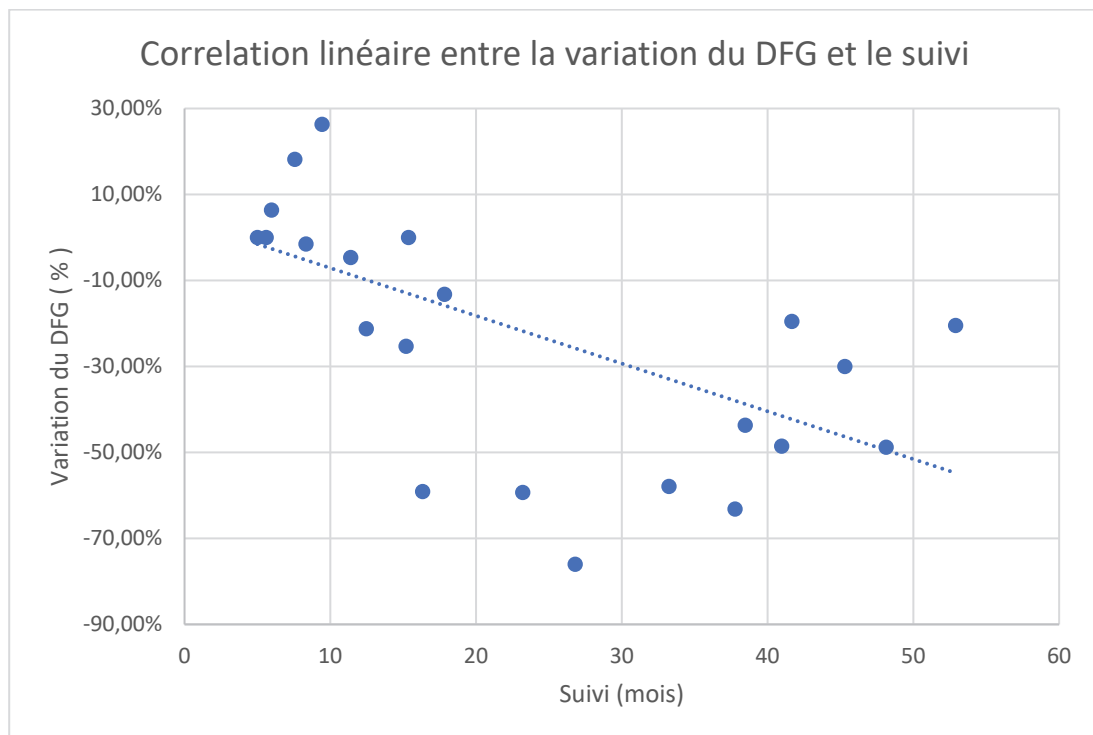


Figure 26 : Variation du DFG pré et post RTHS, par patient

Un test de corrélation linéaire a été réalisé entre le pourcentage de modification du DFG après la RTHS et le suivi au cours du temps (Figure 27) retrouvant un coefficient de corrélation $R = -0.56$ avec une p-valeur = 0.0055



$p = 0,0055$, Coefficient de corrélation: $-0,56$

Figure 27 : Courbe de corrélation linéaire entre le pourcentage de modification de la fonction rénale et le suivi en mois

9. Analyse univariée de la fonction rénale

L'âge, le score Charlson, l'HTA et le diabète n'ont pas été associés de manière significative à une dégradation de la fonction rénale. Le DFG initial, la taille de la tumeur et le PTV n'ont pas non plus été associés de manière significative à une dégradation de la fonction rénale.

10. Toxicité

Les toxicités aiguës et tardives sont rapportées dans le tableau 6.

Le taux de toxicité aiguë de grade 1-2, s'est élevé à 25%. En effet, deux patients ont développé une asthénie de grade 2, un patient a eu des nausées de grade 1, un autre des épigastralgies de grade 1 et enfin, 1 patient a présenté des douleurs abdominales de grade 2. Il n'y a pas eu d'effet secondaire de grade 3-4. Aucun décès ou complication tardive liés au traitement n'ont été rapportés. Aucun patient n'a dû être hospitalisé pour une complication aiguë.

Toxicités	Aiguës			Tardives		
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 1	Grade 2	Grade 3
Asthénie	0	2	0	0	0	0
Douleurs Abdominales/ Nausées	1	1	0	0	0	0
Nausées	1	0	0	0	0	0
Diarrhée	0	0	0	0	0	0

Tableau 6 : Toxicités aiguës et tardives

V. DISCUSSION

Nous rapportons dans ce travail les **résultats** de notre étude rétrospective, monocentrique sur l'efficacité, la toxicité et l'impact sur la fonction rénale de la radiothérapie hypofractionnée en condition stéréotaxique dans le traitement de tumeurs rénales primitives. Elle constitue la première étude de RTHS avec tomothérapie dans cette indication.

Les 25 patients inclus étaient contre indiqués à la chirurgie ou aux traitements thermo-ablatifs, traitements de références de tumeurs rénales localisées. Les raisons de la contre-indication étaient : leurs comorbidités associées aux données anatomiques tumorales (tumeur > 4 cm ou proche du hile ou des voies excrétrices urinaires) ou le refus du geste invasif (n=1). Le Charlson médian était de 6 et l'âge médian de 81 ans confirmant une population fragile. Dans une série française, en analyse multivariée, un score de Charlson supérieur à 2 était le seul facteur prédictif de complications sévères (OR=3,17 ; IC95 %=[1,23–8,18] ; p =0,017) pour des patients opérés de CCR inférieur à 4 cm [65].

Le diamètre médian des tumeurs traitées dans notre étude était de 40 mm avec une valeur minimale et maximale de 20 et 79 mm respectivement, avec 40% de T1b et 4% de T2a, avec 40% de grade II et 24% de grade III, 8% de grade IV. Le schéma d'irradiation le plus fréquemment utilisé était de 35 Gy en 5 ou 7 fractions en accord avec les recommandations de Meerler & Al [58].

En termes de **contrôle local**, le résultat est ici de 100% selon les critères RECIST (critères utilisés pour les recommandations de l'EAU [15]). Il est de 96% (1 rechute sur 23 tumeurs évaluées), en intégrant les données histologiques d'un patient (biopsie tumorale à 3 ans réalisée après la progression hypermétabolique mais non volumétrique du foyer tumoral). Cela est concordant avec les résultats disponibles dans la littérature. Chang et al. ont montré un taux de contrôle local de 100% dans une étude similaire à la nôtre, qui incluait 16 patients avec un suivi médian de 19 mois ayant reçu 30 à 40 Gy en 5 fractions [65]. Siva et al. ont présenté en 2012, une revue de la littérature comprenant 10 études cliniques, réunissant 126 patients traités pour une tumeur rénale primitive [51]. La dose et le fractionnement les plus souvent utilisés étaient de 40 Gy en 5 fractions de 8 Gy. Le suivi médian allait de 9 à 57 mois. Le taux de contrôle local brut était de 93%. Ce même auteur a montré dans une étude

prospective de 33 patients atteints de cancer du rein primitif et non éligibles à un traitement chirurgical, une survie sans progression locale à 1 et 2 ans de 100% [59].

Il n'y a pas d'étude comparative entre la RTHS et les traitements thermo-ablatifs ou la néphrectomie partielle. L'étude de Michael R & Al est toutefois intéressante, puisque qu'elle rapporte les résultats de la CA percutanée pour 12 tumeurs rénales T2, au volume médian de 8,4 cm (extrêmes 7,2-9,7cm) [67]. Le contrôle local à 2 ans était de 100% et la survie globale de 91% chez les 11 patients avec un suivi de plus de 3 mois. En revanche, les complications aiguës les plus fréquentes ont été hémorragiques (2 patients sur 12 soit 17%) malgré une embolisation préalable effectuée chez 7 patients (58%). Les complications aiguës de faible grade (I-II) sont survenues chez 7 patients (58%) (hématurie, hématome péri-rénal, embolie pulmonaire sous-segmentaire, fibrillation auriculaire paroxystique). Ceci a augmenté le temps d'hospitalisation (séjour médian de 5 jours avec des extrêmes de 1 à 21 jours).

Concernant la RFA pour les tumeurs de gros volume, les études sont rares étant donné son indication princeps pour les tumeurs de moins de 3-4cm [68]. L'étude de Putska & Al incluant 185 patients traités pour un CCR sporadique, a rapporté un taux de survie sans récurrence de 87,6% au suivi médian de 6,4 ans [69].

J-A Long a comparé les résultats oncologiques de la néphrectomie partielle versus les techniques thermo-ablatives, en cas « d'épargne néphronique impérative » (tumeur bilatérale, rein unique, maladie rénale chronique) [70]. Le taux de survie sans récurrence locale (radiologique) à 5 ans était de 92% dans le groupe NP, de 74% dans le groupe traitement thermo-ablatif (log rank : $p < 0,001$). Les 172 tumeurs traitées par chirurgie étaient plus grosses ou plus complexes. Cependant, dans cette étude le traitement thermo-ablatif était principalement la RFA : sur les 112 patients traités par technique thermo-ablative : 107 ont été traités pas RFA, seulement 7/112 par CA). Or, il a été plus récemment prouvé que les résultats en termes de contrôle local étaient meilleurs en CA pour les tumeurs T1b [71]. Cette étude a montré que l'efficacité primaire (ie après une seule séance de CA ou RFA) de CA était statistiquement meilleure (96% vs 65%, $p = 0,02$) qu'après 1 séance de RFA. Cependant, l'efficacité secondaire (ie après 1 à 3 séances complémentaires de CA ou de RFA) était de 100% et 91% $p = 0,24$, respectivement.

Par ailleurs, ce taux de récurrence locale plus précoce et plus fréquent dans le groupe TA n'a pas eu d'impact sur la survie sans métastase, puisque qu'il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes (NP versus traitement TA).

Notre étude ne rapporte aucune **toxicité** aiguë de grade 3 et aucune hospitalisation au décours du traitement. Trois patients (3/25) ont déclaré une toxicité aiguë digestive : 2 de grade 1 (nausée, douleur épigastrique) et 1 patient de grade 2 (douleur abdominale). Aucune toxicité tardive n'a été rapportée par les patients. Ces résultats sont concordants avec ceux de la littérature. Siva et al ont rapporté un taux de 78 % d'effets secondaires de grade 1-2 et de 3 % de grade 3 [59]. Chang et al. recensait seulement 1 patient atteint de nausées, classées grade 2 [66]. Correa et al. ont montré dans leur méta analyse de 2019, un taux d'effets indésirables de grade 3-4 estimé à 1,5% [72].

Or les volumes tumoraux traités dans notre étude sont importants et ont été associés à un risque supérieur d'échec et de complications lorsqu'ils sont traités par les techniques thermo-ablatives. En effet, pour la RFA, le taux de récurrence locale est plus important. Ceci est montré dans l'étude Psutka qui recense un taux de rechute locale après RFA de 4,2% pour les tumeurs T1a et de 14,3% pour les tumeurs de T1b [69]. Pour la CA le risque de complications et notamment d'hémorragie (liées à la profondeur des sondes ou à la fracture de l'iceball) augmente avec la taille de la lésion [73]. Dans son étude mono-centrique rétrospective, Matvey Tsvian rapportait 3,6% de complications sévères de grade III que la technique soit percutanée ou laparoscopique [44]. La distribution des complications était différente en fonction de la technique ; un taux de complications grade I et II (Clavien) statistiquement plus élevé chez les CA percutanées (22,3% vs 5,6 p=0,001), tandis que les grades III et IV étaient plus fréquents dans la technique laparoscopique 8,3 vs 0,8% ; p=0,011). Il faut noter que les complications grade III dans le groupe laparoscopique sont majoritairement d'ordre médical. Dans le groupe laparoscopique, pour les complications de grade \geq III : on note 2 lésions de l'appareil urinaire, 1 hémorragie traitée par néphrectomie d'hémostase, 1 infarctus du myocarde. Le taux de complication global de 13,9% dans ce groupe. Dans le groupe CA percutanée les complications les plus fréquentes sont de grades I à III, aucune au-delà, et sont représentées par : 5 hématomes péri-rénaux, 12 douleur ou paresthésie, 1 hématurie post procédure surveillée, 2 pneumothorax surveillés, une fistule urinaire asymptomatique surveillée, 2 saignements minimes surveillés, 2 iléus réflexes avec traitement médical, 1

pseudo-anévrisme embolisé. Le taux de complications total de la technique percutanée est de 21,1%, qui sont de grade I à III seulement.

Les complications de ces techniques sont majoritairement liées au caractère invasif de celles-ci. Ceci est d'autant plus marqué dans le groupe percutané, avec des complications liées à la ponction radio guidée (pneumothorax, paresthésie, hématome péri rénal...).

La RTHS semble donc être une technique faisable et sûre, avec un taux de complications inférieur aux techniques thermo-ablatives, pour le traitement des gros volumes tumoraux, sans que toutefois il n'y ait d'étude comparative prospective.

En ce qui concerne **l'impact sur la fonction rénale**, dans notre étude il a été retrouvé une baisse moyenne de la clairance de 10,1 mL/ min. Il n'a pas été mis en évidence ici de corrélation entre un DFG pré thérapeutique bas et une altération plus importante de la fonction rénale post RTHS. Aucun patient n'a dû être dialysé. Le DFG médian pré-thérapeutique était de 57 mL/min (allant de 9mL/min à 103mL/min), avec 54% de stade III à V (36% stade III, 12% stade IV, 4% stade V). Cette baisse de DFG est comparable aux données disponibles dans la littérature [74]. La méta-analyse de l'EAU de Correa et al. a montré une diminution de -7,7 ml/min (95% CI: -12.5 à -2.8 ml/min) et Siva et al. ont montré une diminution de -11 ml/min [72, 59].

Siva & Al en 2020, rapportaient, dans leur cohorte de tumeur rénale > ou = T1b, une baisse de DFG de 7,9mL/min après RTHS. 30% des patients de cette cohorte avaient une insuffisance rénale chronique (IRC) de stade \geq IIIB (modéré à sévère) (DFG < 45mL/min) et 29,5% de patient avaient rein unique [75]. 3 patients sur les 95 (3,2%) des patients ont eu recours à la dialyse.

Dans l'étude de Joniau S & Al 3% (2/65) des patients traités par NP pour des tumeurs T1b (taille moyenne 4,5cm), ont dû avoir recours à la dialyse [76].

Dans une autre étude menée par Lane & Al quelle que soit la taille de la tumeur initiale, la néphrectomie partielle chez un patient ayant une IRC stade III était associée à un risque de IRC terminale de 3,7% (sur les 1169 patients étudiés) [77].

Dans son étude multi-centrique rétrospective française, Ja Long a rapporté des résultats comparables sur la fonction rénale au long terme entre néphrectomie partielle et les traitements thermo-ablatifs avec une baisse de 12,5% dans le groupe NP contre 11,1% dans

le groupe TA [70]. Le DFG moyen était respectivement de 55,5 mL/min/1,73m² contre 58,5mL/min/1,73m² pour les groupes NP et TA. Le DFG pré-opératoire dans les 2 groupes était de 65,9mL/min/1,73m². Cependant, l'épuration extra rénale a été plus fréquente dans le groupe néphrectomie partielle dans 4% des cas contre 2% dans le groupe TA, différence statistiquement non significative.

Dans son étude sur la CA pour tumeur de plus de 4cm, Michael R & Al enregistrent une perte de DFG médian de 11mL/min (extrême 7-14mL/min). Un patient (9%) avec une IRC stade IV a présenté un choc hémorragique et a dû être dialysé en aigu. Un autre patient (9%), avec une IRC de stade IV au moment de la CA, est entré en dialyse péritonéale à 20 mois après la procédure.

Une hypothèse à explorer pour essayer de limiter encore l'impact de la radiothérapie sur les néphrons adjacents à la tumeur traitée, est l'utilisation du **Cyber Knife** (CK), nécessitant la pose de fiduciaires au préalable. La radiochirurgie par Cyber Knife permet de suivre en temps réel le déplacement de la lésion au cours du cycle respiratoire et ainsi de diminuer les marges autour du GTV utilisée pour le calcul de la PTV. Cette technique permet donc de délivrer de hautes doses, avec un gradient de doses important, une PTV la plus petite possible, et donc d'épargner au maximum les néphrons adjacents à la lésion, et à fortiori les organes à risques.

C'est ce que suggéraient C. Senger & al, dans leur étude rétrospective analysant la faisabilité et l'impact sur la fonction rénale du CK pour traiter 13 CCR, chez 10 patients avec une fonction rénale altérée (7/10 avaient une MRC \geq stade III) [78]. Ils posaient 1 fiduciaire par voie scannoguidée, par lésion, sous anesthésie locale. La séance de CK était effectuée dans les 8 jours. Le schéma de dose était fonction du volume tumoral et des organes à risques. Deux schémas de doses principaux étaient utilisés : 24 ou 25 Gy en 1 seule fraction ou 36 Gy en 3 fractions (12 Gy / fractions). Le taux de contrôle local était de 92,3%, avec un suivi médian de 27 mois (extrêmes 15-54). 1 patient a dû être opéré par néphrectomie totale pour progression tumorale. Concernant l'impact sur la fonction rénale ils rapportaient un DFG post RTHS moyen de 51,6 \pm 25,8 mL/min pour un DFG pré thérapeutique moyen de 51,3 \pm 19,7 mL/min. Ils ne rapportaient pas de toxicité de grade 2 ou plus et seulement 3 effets indésirables de grade 1 (1 douleur abdominale modérée, 1 épisode de diarrhée), chez des patients traités pour des tumeurs de plus de 40 mm. Aucune complication de pose de fiduciaires n'a été rencontrée.

Dans cette perspective, nous avons traité un patient, contre indiqué aux traitements de référence, par Cyber Knife. Il a été décidé d'utiliser le Cyber Knife étant donné la localisation étroite avec le diaphragme. La lésion était du CCR grade 2, et mesurait 31 mm. Trois fiduciales ont été posées sous anesthésie locale. L'une d'entre elles a migré, 2 fiduciales étaient trop proches, causant un artéfact au moment du traitement. Cependant, malgré une situation non optimale des fiduciales, elles ont permis de traiter la lésion au CK, par 3 fractions de 12 Gy. Le scanner de contrôle à M2 montre une lésion stable à 31 mm. Le patient n'a pas rapporté de toxicité précoce. Le DFG pré thérapeutique était de 103 mL/min et reste stable à 92 mL minutes à M2.

Bien qu'il soit encore trop tôt pour évaluer l'efficacité du CK dans le contrôle local de cette lésion ou son impact sur la fonction rénale, car nous n'avons pas encore trois mois de suivi, on peut néanmoins souligner que cette technique n'a pas été délétère pour ce patient et a permis de traiter une lésion rénale avec une épargne néphronique optimale.

L'utilisation du Cyber Knife, chez des patients sélectionnés, semble un vrai avantage dans l'arsenal thérapeutique, malgré le caractère mini-invasif qu'il impose par la pose des fiduciales sans anesthésie générale.

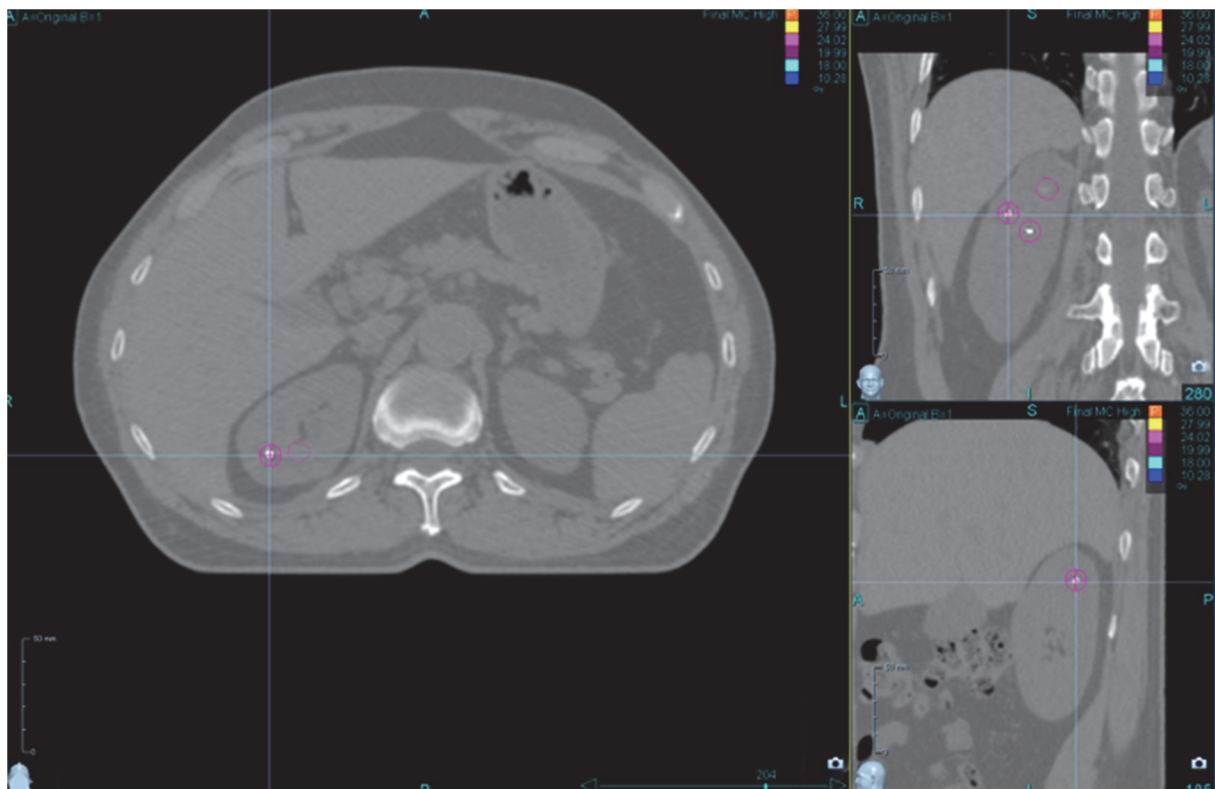


Figure 28 : Fiduciales posés pour traitement d'un CCR grade 2 du rein droit par Cyber Knife

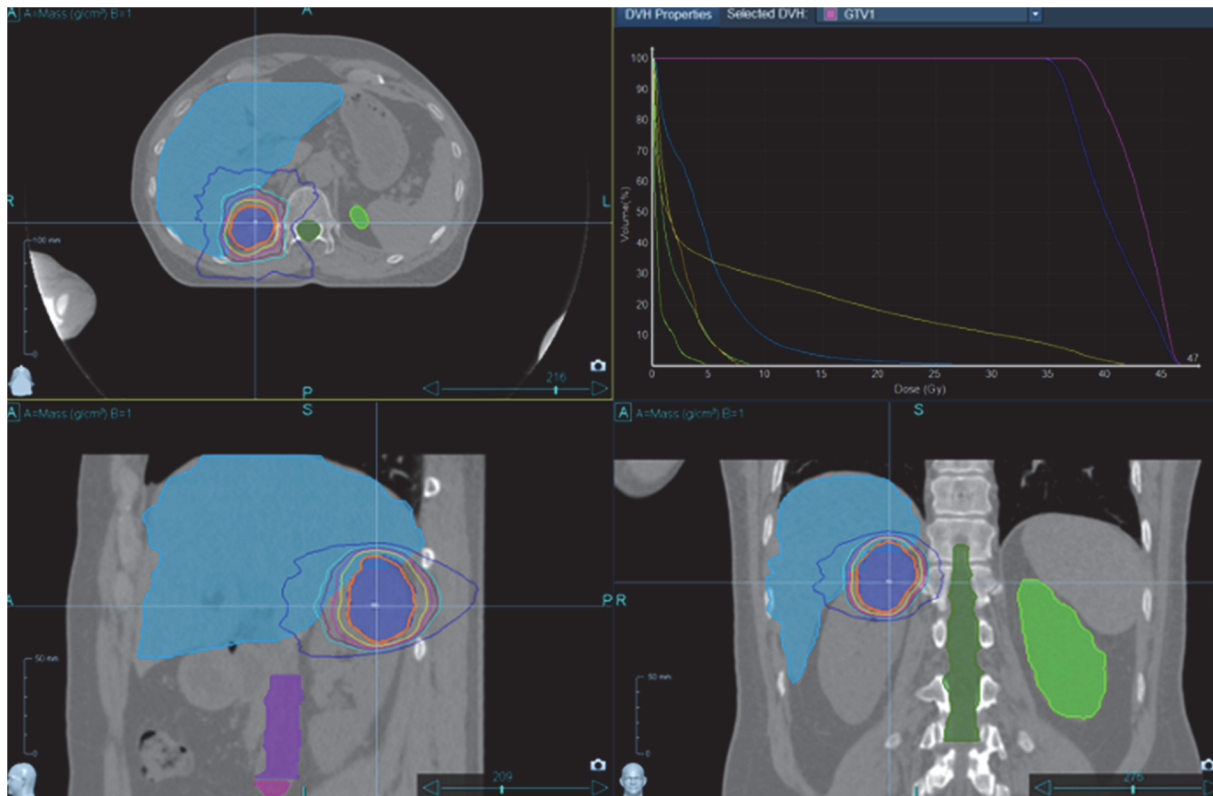


Figure 29 : Contours avant traitement par Cyber Knife

En ce qui concerne le **schéma de prescription de la dose et de la dose totale à délivrer**, les études sont assez hétérogènes [51,72,79]. Les schémas les plus fréquemment utilisés ont comporté 3 à 5 fractions pour des doses totales de 25 à 40 Gy, conformément aux recommandations de De Meerleer et al. [58]. Une analyse poolée multi-institutionnelle IROCK [80] a porté sur une cohorte de 223 patients traités radiothérapie stéréotaxique ablative pour un cancer rénal primitif. Les patients ont été répartis en 2 groupes : ceux recevant une fraction unique avec une dose moyenne 25 Gy (14-26 Gy) et ceux recevant des fractions multiples avec une dose totale moyenne de 40 Gy (2 à 10 fractions). Le taux de contrôle local à 5 ans était de 97,8% dans les 2 groupes. Les auteurs ont rapporté dans le groupe de patients traités par un schéma mono-fractionné un taux significativement plus élevé de nausées (17.0% vs 6.8% $p=0.005$) mais un meilleur taux de contrôle à distance et de survie globale. Les auteurs ont évoqué la possibilité de survenue d'un effet abscopal dans le groupe monofractionné. Cependant ce groupe comprenait des sujets plus jeunes, en meilleur état général, des tumeurs plus petites et la distribution du grade histologique n'était pas rapportée ni les critères de décision entre les deux schémas de traitement.

La capacité d'**immunostimulation** des schémas d'hypofractionnement rapportés au cours du traitement des CCR a été également évoquée dans l'étude de Siva et al. [59]. Il a rapporté une corrélation significative entre un ratio polynucléaires neutrophiles/lymphocytes (NLR) bas et un meilleur taux de contrôle local, en analyse univariée. Malheureusement nous n'avons pas pu retrouver ce résultat dans notre série. Ceci est probablement dû au faible nombre de sujets ($p=0,23$) et au taux de récurrence local très faible.

Chez nos 5 patients traités en situation métastatique, 4 sont toujours en vie, soit en réponse complète sous immunothérapie, soit classés en maladie stable sous un traitement anti angiogénique. Le cinquième patient est décédé d'une cause intercurrente mais sa maladie était stable sous ce dernier traitement.

Concernant la patiente métastatique en réponse complète histologique, celle-ci avait eu initialement une néphrectomie totale controlatérale à la RTHS puis un traitement par radiochirurgie de type Perfexion, à 2 reprises, pour le traitement de 22 lésions cérébrales. Un traitement antiangiogénique puis une immunothérapie ont été entrepris devant une progression pulmonaire et rénale controlatérale. La RTHS a été réalisée de manière concomitante au traitement par Nivolumab, initié 1 mois avant, pour progression rénale locale et pulmonaire. Cette patiente est actuellement en rémission complète sur l'ensemble de ces lésions métastatiques pulmonaires. La lésion rénale est stable au niveau volumétrique. Trois séries de biopsies ont été réalisées au niveau de la lésion rénale, objectivant toutes uniquement de la nécrose. Le Nivolumab a été interrompu depuis 1 an et 4 mois du fait d'une néphrite interstitielle et d'une colite auto immune.

Cette évolution laisse penser qu'il existe une réelle immunomodulation par la radiothérapie hypofractionnée en condition stéréotaxique.

Réponse immunologique impliquant les dommages radio-induits de l'ADN des cellules tumorales :

Le mécanisme thérapeutique admis de la radiothérapie normofractionnée est l'induction de dommages indirects à l'ADN, qui entraînent la mort des cellules cancéreuses (mort mitotique). Cependant, la radiothérapie contribue également à des effets antitumoraux par l'induction d'une réponse immunitaire antitumorale [81].

Les lésions de l'ADN induites par les rayonnements ionisants déclenchent elles-mêmes la reconnaissance des cellules cancéreuses par le système immunitaire. Les fragments double

brin cytoplasmiques de l'ADN d'origine nucléaire et mitochondrial se lie au cGAS, suivi d'une catalyse de la synthèse du cGAMP. cGAMP est un messenger secondaire qui se lie et active la protéine adaptatrice STING. La voie activée cGAS / STING conduit finalement à la synthèse de l'ARNm de l'interféron de type I (IFN-I) via IRF3 / NF- κ B. Cette synthèse d'ARNm active l'induction et la transcription de gènes stimulés par l'IFN. L'IFN-I généré par la voie cGAS / STING induit la migration des cellules dendritiques vers la tumeur et l'amorçage croisé avec les cellules T nécessaires à l'effet antitumoral de la radiothérapie [82]. L'activation de la voie cGAS / STING est régulée par TREX1 : une exonucléase qui régule la réponse immunitaire en supprimant la production d'IFN-I. L'induction de TREX1, initiée par des dommages de l'ADN radio-induits, est affectée par la dose de rayonnement. Les données précliniques suggèrent que la radiothérapie hypofractionnée administrant des doses de l'ordre de 8 à 12 Gy par fraction active la voie cGAS / STING plus efficacement que des doses uniques de 20 Gy ou plus. Ceci est dû, au moins en partie, par la régulation à la hausse de TREX1 lorsque des doses supérieures à 12Gy sont délivrées. [83].

La dégradation de l'ADN cytosolique médiée par TREX1 empêche ainsi l'activation de la voie cGAS / STING dans les cellules cancéreuses ainsi que dans les cellules dendritiques. Dans une étude récente de phase I sur la radiothérapie multi-sites associée au Pembrolizumab (ICI) une augmentation de TREX1 après irradiation (quantifié sur des biopsies de la tumeur irradiée) était associée à une pauvre réponse oncologique [84].

Les dommages à l'ADN causés par la radiothérapie améliorent également l'expression des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de classe I dans les cellules cancéreuses en impliquant le système de la réparation de l'ADN. Inversement, la radiothérapie peut induire un effet immuno-suppresseur. Elle active la synthèse d'IFN-I ainsi que l'interféron de type II, augmente l'expression de protéines « check point » telle que PD1-PDL1 (Programmed-cell Death 1/PD ligand 1), et CTLA4 (Cytotoxic Lymphocyte-associated protein) qui régulent la maturation, l'activation et la viabilité ainsi que l'interaction des cellules T avec le microenvironnement tumoral [85].

Les cassures double brin de l'ADN (DSB= Double-Strand Break) entraînent également l'expression de PD-L1. Ceci a lieu par l'intermédiaire des facteurs de signalisation de dommages à l'ADN comme les gènes de l'ataxie télangiectasie mutée (ATM), et de l'ataxie télangiectasie liée à Rad3 (ATR), le gène Chk1 et le gène STAT1 [86].

En résumé, les dommages à l'ADN, considérés comme mécanisme central sous-jacent de destruction cellulaire par la radiothérapie, induit non seulement la mort cellulaire directe, mais module également le système de communication entre le système immunitaire et la tumeur.

Réponse immunologique induite par l'irradiation du microenvironnement tumoral :

L'un des effets importants de la radiothérapie sur l'environnement immunitaire du stroma tumoral conduisant à la mort cellulaire immunologique implique l'activation des cellules dendritiques et la présentation de néo antigènes tumoraux aux lymphocytes T CD8 +, par la libération de différentes molécules. Ces molécules comprennent l'expression de la calréticuline à la surface cellulaire, la libération de la boîte 1 de protéine de groupe à haute mobilité (HMGB1) et l'adénosine-5-triphosphate (ATP). Les fragments tumoraux d'ADN sont transférés aux cellules dendritiques par la phagocytose des exosomes induits par l'irradiation tumorale. Ceci favorise ainsi la reconnaissance des tumeurs irradiées par le système immunitaire. L'induction de l'IFN-I et l'exposition à des mutations immunogènes peuvent être d'importants mécanismes qui contribuent au succès des combinaisons de la radiothérapie avec l'immunothérapie [87].

De même, la RT induit également, dans le stroma tumoral, une immunosuppression relative, par différents mécanismes. Elle augmente la concentration des cellules myéloïdes (MDSC), stimule les lymphocytes T-régulateurs immunosuppresseurs (T-reg) par la synthèse du TGF β et augmentent la sécrétion de VEGF qui inhibe la maturation des cellules dendritiques présentatrices d'antigène et la polarisation des macrophages. Tous ces processus ont un rôle prééminent dans l'atténuation du potentiel cytotoxique des Lymphocytes T CD8+ en bloquant leur maturation et leur activation. La radiothérapie permet cependant d'outrepasser ce phénomène dans le microenvironnement tumoral en augmentant le taux de présentation antigénique aux cellules T cytotoxiques. Ceci permet donc d'attirer les Lymphocytes T effecteurs pour bloquer les « check points » de l'immunité et les molécules immunosuppressives. En outre, l'utilisation la tumeur du patient comme source d'antigènes spécifiques tumoraux peut diversifier la réponse des lymphocytes T [88].

Ainsi la radiothérapie a la capacité de convertir la tumeur irradiée en un processus de vaccination « in situ ». Cette activation de la réponse du système immunitaire crée un environnement dans lequel l'immunothérapie peut fonctionner plus efficacement.

Les processus « pro immunogènes » de la radiothérapie stéréotaxique sont illustrés par la figure 30, issue de l'étude de Faya Zang & al. [89,90].

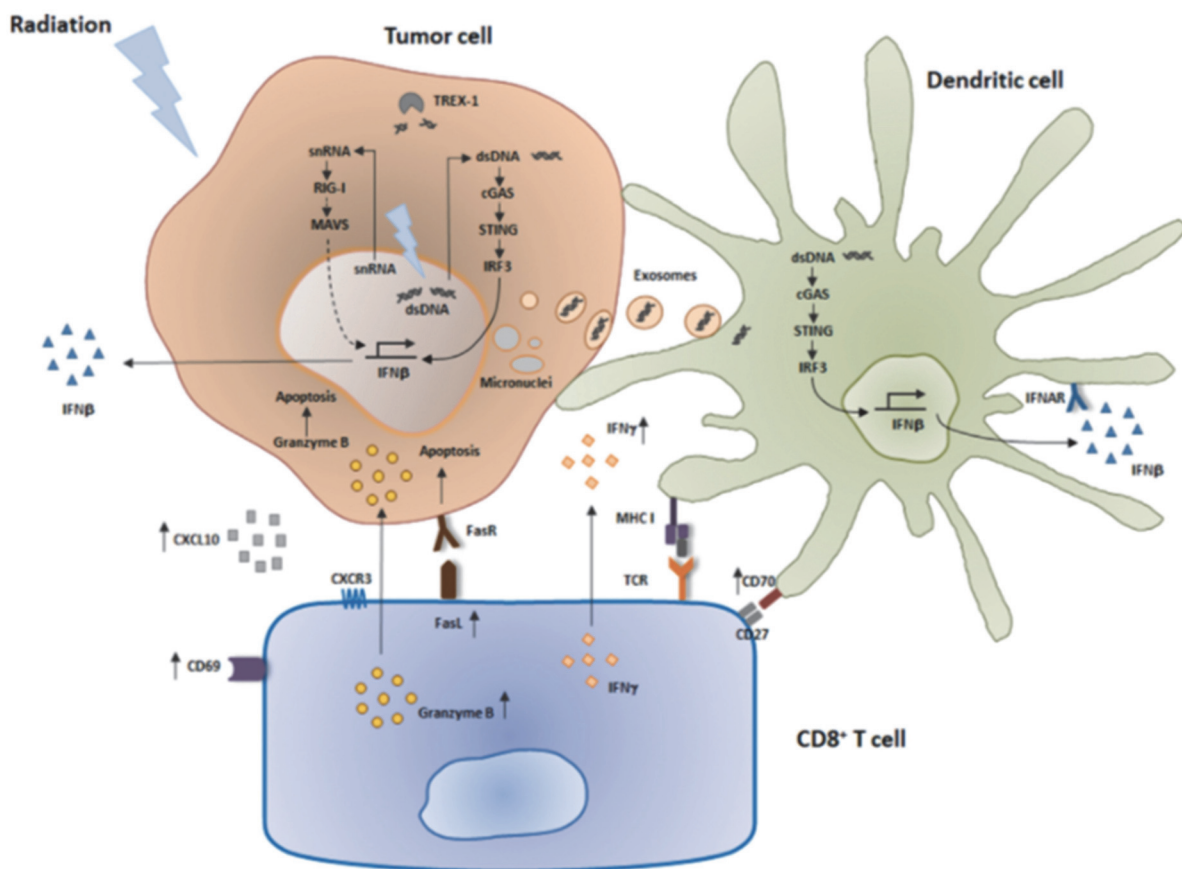


Figure 30 : Modalité d'immuno-activation induite par la Radiothérapie. Issue de l'article « type I interferon response in radiation induced anti – tumor immunity” Faya Zang & al

Ainsi, à partir de ces résultats précliniques, notre équipe a modélisé la synergie entre la RTHS et les traitements inhibiteurs des check-points inhibiteurs (ICI) en soulignant l'intérêt de délivrer ces 2 traitements de manière concomitante [91].

L'effet synergique de la radiothérapie associée à l'immunothérapie résulte de l'interaction de 5 mécanismes biologiques : coopération spatiale, modulation temporelle, coopération biologique, augmentation de la cytotoxicité et protection du tissu sain environnant illustrés dans la figure 31, issue de la revue de la revue de littérature menée par Justin C. Cependant cette synergie dépend de la dose délivrée par fraction, du fractionnement, de l'étalement ainsi que du type de cancer traité avec sa sensibilité au fractionnement (le coefficient α/β). Ainsi nous avons créé un modèle prédictif de cette synergie appelé IED (Immunologic Efficient Dose) ou Dose Immunologiquement Efficace, complémentaire à la formule classique linéaire-quadratique de la radiothérapie conventionnelle [92].

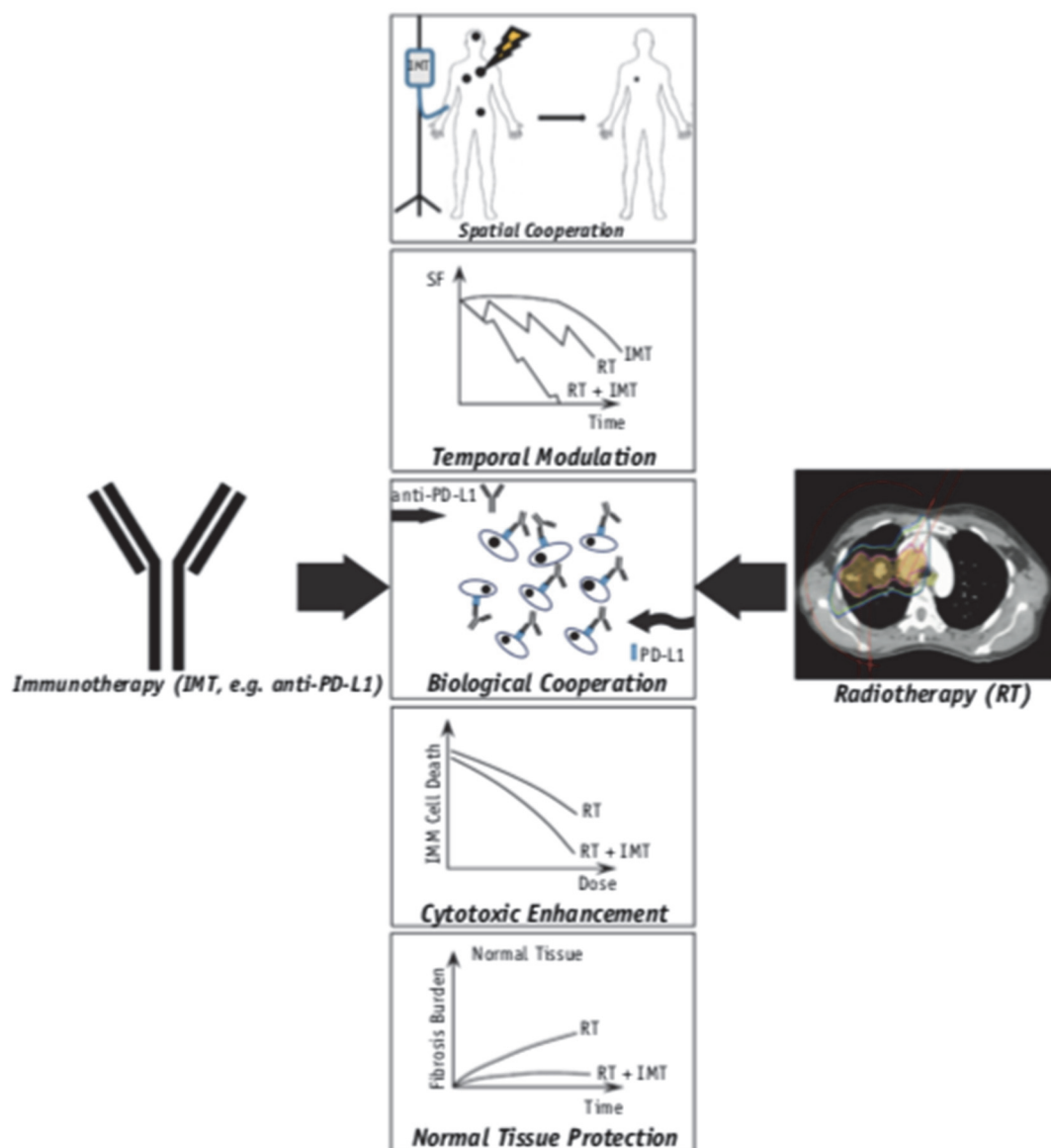


Figure 31 : illustre les 5 mécanismes de coopération entre radiothérapie et immunothérapie

Les limites de notre étude sont essentiellement liées au caractère rétrospectif des données, au faible nombre de patients et au suivi modeste. De plus, nos patients ont, pour la grande majorité, de multiples comorbidités et un âge élevé. Ainsi, la survie globale n'est pas un bon critère de jugement pour l'efficacité du traitement.

Ensuite, le contrôle local est fondé sur l'évolution scannographique de la lésion, par analogie aux recommandations de l'EAU après traitement thermo-ablatif, et surtout dans l'objectif de rester le moins invasif possible chez ces patients fragiles. Cependant, nous avons pu voir que ce critère d'évaluation peut être pris en défaut, avec une lésion stable morphologiquement mais dont la biopsie objective la présence de tumeur ou de la nécrose seule.

Enfin, l'impact sur la fonction rénale, évalué par une scintigraphie au DMSA n'a pu être réalisé que chez un nombre insuffisant de patients, alors que cette donnée permettrait de visualiser la cartographie de la réduction néphronique et donc l'étendue des lésions induites par la RTHS.

VI. CONCLUSION

Les résultats de notre étude rétrospective, mono-centrique sur l'efficacité, la toxicité et l'impact sur la fonction rénale de la radiothérapie hypofractionnée en condition stéréotaxique pour traiter les tumeurs rénales primitives chez les patients fragiles et inéligibles à un traitement percutané semblent prometteurs, et sont similaires aux données de la littérature.

Le taux de contrôle local brut était de 100% selon les critères RECIST ou de 95,7% si l'on tient compte des résultats histologiques. Les taux de survie globale à 1 et 2 ans de l'ensemble du groupe étaient respectivement de 95,7% (IC 95% : 87-100) et de 73,8% (IC 95% : 51-97). Le taux de survie sans événement était de 76,1% à 1 an (IC 95% : 57,7-94,5) et de 70,2 % à 2 ans (IC 95% : 50-90,5). Le taux de survie sans métastase dans ce groupe M0 a été de 92,3% (IC 95% 70,4-100) à 1 an et 2 ans. La clairance de la créatinine a baissé en moyenne de -10.1 ml/min au cours du suivi. Aucun recours à la dialyse n'a été nécessaire. Aucune complication sévère aiguë ou tardive n'a été rapportée.

Ces résultats, bien qu'obtenus sur une faible cohorte, avec un suivi court, soulignent l'intérêt d'exploiter la RTHS pour traiter ces patients fragiles et co-morbides.

Ce travail révèle également un aspect important et encore méconnu du mécanisme de lutte anti tumorale induit par la RTHS : l'immunomodulation. En effet, la RTHS provoque l'apoptose cellulaire en induisant directement la mort cellulaire au sein de la tumeur (effet vasculaire protéique) mais également grâce à son effet « vaccin anti-tumoral » lié à l'activation du système immunitaire adaptatif, à travers la stimulation du micro-environnement tumoral. Cette immunomodulation est d'autant plus importante à exploiter qu'elle semble agir en synergie avec les ICI recommandés actuellement pour le traitement des tumeurs rénales métastatiques.

VII. PERSPECTIVES

Il faudrait poursuivre le suivi de ces patients pour obtenir des résultats à plus long terme afin de confirmer nos résultats à court terme. L'étude de phase II FASTRACK II [93] menée par Siva et al. est en cours pour obtenir des données plus robustes concernant l'efficacité de la RTHS (incluant la tomothérapie) sur les tumeurs rénales primitives. Ceci permettrait ensuite d'ouvrir un essai de phase III. Notre étude souligne l'intérêt de tester différents schémas de radiothérapie hypofractionnée stéréotaxique ablative en association avec les différents traitements d'immunothérapie à la recherche de la meilleure immunostimulation [87,94].

VIII. BIBLIOGRAPHIE

1. Bray, F. *et al.* Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* **68**, 394–424 (2018).
2. Siegel, R. L., Miller, K. D. & Jemal, A. Cancer statistics, 2016: Cancer Statistics, 2016. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* **66**, 7–30 (2016).
3. Bensalah, K. *et al.* Recommandations françaises du Comité de Cancérologie de l'AFU – Actualisation 2018–2020 : prise en charge du cancer du rein. *Progrès en Urologie* **28**, R5–R33 (2018).
4. Ferlay, J. *et al.* Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018. *European Journal of Cancer* **103**, 356–387 (2018).
5. Ferlay, J. *et al.* Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012: Globocan 2012. *Int. J. Cancer* **136**, E359–E386 (2015).
6. Capitanio, U. *et al.* Epidemiology of Renal Cell Carcinoma. *European Urology* **75**, 74–84 (2019).
7. Rossi, S. H., Klatte, T., Usher-Smith, J. & Stewart, G. D. Epidemiology and screening for renal cancer. *World J Urol* **36**, 1341–1353 (2018).
8. Chow, W.-H. Rising Incidence of Renal Cell Cancer in the United States. *JAMA* **281**, 1628 (1999).
9. Black, R. J., Bray, F., Ferlay, J. & Parkin, D. M. Cancer incidence and mortality in the European Union: Cancer registry data and estimates of national incidence for 1990. *European Journal of Cancer* **33**, 1075–1107 (1997).
10. Padala, S. A. *et al.* Epidemiology of Renal Cell Carcinoma. *World J Oncol* **11**, 79–87 (2020).
11. Scott, C. S. & Chiu, W. A. Trichloroethylene Cancer Epidemiology: A Consideration of Select Issues. *Environ Health Perspect* **114**, 1471–1478 (2006).
12. Case–Control Study on Renal Cell Cancer and Occupational Exposure to Trichloroethylene. Part II: Epidemiological Aspects. *The Annals of Occupational Hygiene* (2006) doi:10.1093/annhyg/mel039.
13. Karami, S. *et al.* Occupational trichloroethylene exposure and kidney cancer risk: a meta-analysis. *Occup Environ Med* **69**, 858–867 (2012).
14. Patard, J.-J. *et al.* Use of the University of California Los Angeles Integrated Staging System to Predict Survival in Renal Cell Carcinoma: An International Multicenter Study. *JCO* **22**, 3316–3322 (2004).
15. Ljungberg B, Albiges L, Bensalah K, *et al* (2018) EAU guidelines on renal cell carcinoma. <http://uroweb.org/guideline/renal-cell-carcinoma/>. Accessed 1 Apr 2018.
16. Vermooten, V. Indications for Conservative Surgery in Certain Renal Tumors: A Study Based on the Growth Pattern of the Clear Cell Carcinoma. *Journal of Urology* **64**, 200–208 (1950).
17. Go, A. S. *et al.* (2004) 'Chronic Kidney Disease and the Risks of Death, Cardiovascular Events, and Hospitalization', *New England Journal of Medicine*, 351(13), pp. 1296–1305. doi: 10.1056/NEJMoa041031.

18. Becker, F. *et al.* Elective Nephron Sparing Surgery Should Become Standard Treatment for Small Unilateral Renal Cell Carcinoma: Long-term Survival Data of 216 Patients. *European Urology* **49**, 308–313 (2006).
19. Huang, W. C., Donin, N. M., Levey, A. S. & Campbell, S. C. Chronic Kidney Disease and Kidney Cancer Surgery: New Perspectives. *Journal of Urology* **203**, 475–485 (2020).
20. Thompson, R. H. *et al.* Radical Nephrectomy for pT1a Renal Masses May be Associated With Decreased Overall Survival Compared With Partial Nephrectomy. *Journal of Urology* **179**, 468–473 (2008).
21. Zini, L. *et al.* Radical versus partial nephrectomy: Effect on overall and noncancer mortality. *Cancer* **115**, 1465–1471 (2009).
22. Van Poppel, H. *et al.* A Prospective, Randomised EORTC Intergroup Phase 3 Study Comparing the Oncologic Outcome of Elective Nephron-Sparing Surgery and Radical Nephrectomy for Low-Stage Renal Cell Carcinoma. *European Urology* **59**, 543–552 (2011).
23. Simmons, M. N., Weight, C. J. & Gill, I. S. Laparoscopic Radical Versus Partial Nephrectomy for Tumors >4 cm: Intermediate-term Oncologic and Functional Outcomes. *Urology* **73**, 1077–1082 (2009).
24. Thompson, R. H. *et al.* Partial Versus Radical Nephrectomy for 4 to 7 cm Renal Cortical Tumors. *Journal of Urology* **182**, 2601–2606 (2009).
25. Kutikov, A. & Uzzo, R. G. The R.E.N.A.L. Nephrometry Score: A Comprehensive Standardized System for Quantitating Renal Tumor Size, Location and Depth. *Journal of Urology* **182**, 844–853 (2009).
26. Ficarra, V. *et al.* Preoperative Aspects and Dimensions Used for an Anatomical (PADUA) Classification of Renal Tumours in Patients who are Candidates for Nephron-Sparing Surgery. *European Urology* **56**, 786–793 (2009).
27. Salagierski, Adrianna Wojciechowska The Role of Ablation and Minimally Invasive Techniques in the Management of Small Renal Masses; *Eur Urol Oncol* 2018 Oct;1(5):395-402. doi: 10.1016/j.euo.2018.08.029.
28. Zlotta, A. R. *et al.* Radiofrequency Interstitial Tumor Ablation (RITA) Is a Possible New Modality for Treatment of Renal Cancer: *Ex Vivo* and *in Vivo* Experience. *Journal of Endourology* **11**, 251–258 (1997).
29. Chong, W. K. Radiofrequency Ablation of Liver Tumors: *Journal of Clinical Gastroenterology* **32**, 372–374 (2001).
30. Goldberg, S. N., Gazelle, G. S. & Mueller, P. R. Thermal Ablation Therapy for Focal Malignancy: A Unified Approach to Underlying Principles, Techniques, and Diagnostic Imaging Guidance. *American Journal of Roentgenology* **174**, 323–331 (2000).
31. Crowley, J. D. *et al.* Laparoscopic and computed tomography-guided percutaneous radiofrequency ablation of renal tissue: acute and chronic effects in an animal model. *Urology* **57**, 976–980 (2001).
32. Rendon, R. A. *et al.* The Uncertainty Of Radio Frequency Treatment Of Renal Cell Carcinoma: Findings At Immediate And Delayed Nephrectomy. *Journal of Urology* **167**, 1587–1592 (2002).
33. Klingler, H. C., Marberger, M., Mauermann, J., Remzi, M. & Susani, M. “Skipping” is still a problem with radiofrequency ablation of small renal tumours. *BJU Int* **99**, 998–1001 (2007).

34. Korpan, N. N. A History of Cryosurgery: Its Development and Future. *Journal of the American College of Surgeons* **204**, 314–324 (2007).
35. Soanes, W. A. & Gonder, M. J. Cryosurgery in benign and malignant diseases of the prostate. *Int Surg* **51**, 104–116 (1969).
36. Buy, X., Lang, H., Garnon, J. & Gangi, A. [Percutaneous ablation of renal tumors: radiofrequency ablation or cryoablation?]. *J Radiol* **92**, 774–788 (2011).
37. Chosy, S. G., Nakada, S. Y., Lee, F. T. & Warner, T. F. Monitoring renal cryosurgery: predictors of tissue necrosis in swine. *Journal of Urology* **159**, 1370–1374 (1998).
38. Campbell, S. C. *et al.* Renal cryosurgery: experimental evaluation of treatment parameters. *Urology* **52**, 29–34 (1998).
39. Desai, M. M. & Gill, I. S. Current status of cryoablation and radiofrequency ablation in the management of renal tumors. *Curr Opin Urol* **12**, 387–393 (2002).
40. Sophie, C., Etude experimentale sur modèle porcin: cryoablation rénale lors d'une ischémie artérielle transitoire et tolérance des parois vasculaire et du système excréteur à une cryolésion. 2010.
41. Warlick, C. A. *et al.* Clinical sequelae of radiographic iceball involvement of collecting system during computed tomography-guided percutaneous renal tumor cryoablation. *Urology* **67**, 918–922 (2006).
42. Kunkle, D. A. & Uzzo, R. G. Cryoablation or radiofrequency ablation of the small renal mass: A meta-analysis. *Cancer* **113**, 2671–2680 (2008).
43. Garnon, J. *et al.* [Percutaneous renal ablation: Pre-, per-, post-interventional evaluation modalities and adapted management]. *Prog Urol* **27**, 971–993 (2017).
44. Tsvian, M. *et al.* Complications of Laparoscopic and Percutaneous Renal Cryoablation in a Single Tertiary Referral Center. *European Urology* **58**, 142–148 (2010).
45. Dindo, D., Demartines, N. & Clavien, P.-A. Classification of Surgical Complications: A New Proposal With Evaluation in a Cohort of 6336 Patients and Results of a Survey. *Annals of Surgery* **240**, 205–213 (2004).
46. Kurup, A. Percutaneous Ablation for Small Renal Masses—Complications. *Semin Intervent Radiol* **31**, 042–049 (2014).
47. Sutor, A. H., Walter Bowie, E. J. & Owen, C. A. Effect of temperature on hemostasis: A cold-tolerance test. *Blut* **22**, 27–34 (1971).
48. Park, B. K. & Kim, C. K. Complications of image-guided radiofrequency ablation of renal cell carcinoma: causes, imaging features and prevention methods. *Eur Radiol* **19**, 2180–2190 (2009).
49. Boss, A. *et al.* Thermal damage of the genitofemoral nerve due to radiofrequency ablation of renal cell carcinoma: a potentially avoidable complication. *AJR Am J Roentgenol* **185**, 1627–1631 (2005).
50. Lokken, R. P. *et al.* Inflammatory nodules mimic applicator track seeding after percutaneous ablation of renal tumors. *AJR Am J Roentgenol* **189**, 845–848 (2007).
51. Siva, S., Pham, D., Gill, S., Corcoran, N. M. & Foroudi, F. A systematic review of stereotactic radiotherapy ablation for primary renal cell carcinoma: *Stereotactic radiotherapy ablation for renal cell carcinoma*. *BJU International* **110**, E737–E743 (2012).

52. Mery, B. *et al.* Cancer du rein et radiothérapie : radiorésistance et au-delà. *Bulletin du Cancer* **105**, S280–S285 (2018).
53. Fergelot, P., Rioux-Leclercq, N. & Patard, J.-J. [Molecular pathways of tumour angiogenesis and new targeted therapeutic approaches in renal cancer]. *Prog Urol* **15**, 1021–1029 (2005).
54. Kolesnick, R. & Fuks, Z. Radiation and ceramide-induced apoptosis. *Oncogene* **22**, 5897–5906 (2003).
55. Haimovitz-Friedman, A. *et al.* Ionizing radiation acts on cellular membranes to generate ceramide and initiate apoptosis. *Journal of Experimental Medicine* **180**, 525–535 (1994).
56. Ning, S., Trisler, K., Wessels, B. W. & Knox, S. J. Radiobiologic studies of radioimmunotherapy and external beam radiotherapy in vitro and in vivo in human renal cell carcinoma xenografts. *Cancer* **80**, 2519–2528 (1997).
57. Walsh, L. *et al.* Efficacy of Ablative High-Dose-per-Fraction Radiation for Implanted Human Renal Cell Cancer in a Nude Mouse Model. *European Urology* **50**, 795–800 (2006).
58. De Meerleer, G. *et al.* Radiotherapy for renal-cell carcinoma. *The Lancet Oncology* **15**, e170–e177 (2014).
59. Siva, S. *et al.* Stereotactic ablative body radiotherapy for inoperable primary kidney cancer: a prospective clinical trial. *BJU Int* **120**, 623–630 (2017).
60. Siva, S. *et al.* Consensus statement from the International Radiosurgery Oncology Consortium for Kidney for primary renal cell carcinoma. *Future Oncology* **12**, 637–645 (2016).
61. Timmerman, R. D. An overview of hypofractionation and introduction to this issue of seminars in radiation oncology. *Semin Radiat Oncol* **18**, 215–222 (2008).
62. Swaminath, A. & Chu, W. Stereotactic body radiotherapy for the treatment of medically inoperable primary renal cell carcinoma: Current evidence and future directions. *CUAJ* **9**, 275 (2015).
63. Eisenhauer, E. A. *et al.* New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *European Journal of Cancer* **45**, 228–247 (2009).
64. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0. National Cancer Institute. May 28, 2009.
65. Batista da costa, J. *et al.* Le score de Charlson est associé aux complications post-opératoires lors de la prise en charge chirurgicale des petites masses rénales. *Progrès en Urologie* **25**, 745–746 (2015).
66. Chang, J. H. *et al.* Stereotactic Ablative Body Radiotherapy for Primary Renal Cell Carcinoma in Non-surgical Candidates: Initial Clinical Experience. *Clinical Oncology* **28**, e109–e114 (2016).
67. Moynagh, M. R. *et al.* Percutaneous Cryoablation of Clinical T2 (> 7 cm) Renal Masses: Technical Considerations, Complications, and Short-Term Outcomes. *Journal of Vascular and Interventional Radiology* **26**, 800–806 (2015).
68. Zagoria, R. J. *et al.* Oncologic efficacy of CT-guided percutaneous radiofrequency ablation of renal cell carcinomas. *AJR Am J Roentgenol* **189**, 429–436 (2007).
69. Psutka, S. P. *et al.* Long-Term Oncologic Outcomes After Radiofrequency Ablation for T1 Renal Cell Carcinoma. *European Urology* **63**, 486–492 (2013).

70. Long, J-A *et al.* For the French association of Urology Cancerology Comitee (CCAFU) *et al.* Partial nephrectomy versus ablative therapy for the treatment of renal tumors in an imperative setting. *World J Urol* **35**, 649–656 (2017).
71. Hasegawa, T. *et al.* Radiofrequency ablation versus cryoablation for T1b renal cell carcinoma: a multi-center study. *Jpn J Radiol* **36**, 551–558 (2018).
72. Correa, R. J. M. *et al.* The Emerging Role of Stereotactic Ablative Radiotherapy for Primary Renal Cell Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *European Urology Focus* **5**, 958–969 (2019).
73. Ismail, M. *et al.* Renal cryoablation: Multidisciplinary, collaborative and perspective approach. *Cryobiology* **83**, 90–94 (2018).
74. Siva, S. *et al.* Impact of stereotactic radiotherapy on kidney function in primary renal cell carcinoma: Establishing a dose–response relationship. *Radiotherapy and Oncology* **118**, 540–546 (2016).
75. Siva, S. *et al.* Stereotactic Ablative Radiotherapy for \geq T1b Primary Renal Cell Carcinoma: A Report From the International Radiosurgery Oncology Consortium for Kidney (IROCK). *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*Physics* **108**, 941–949 (2020).
76. Joniau, S., Eeckt, K. V., Srirangam, S. J. & Van Poppel, H. Outcome of nephron-sparing surgery for T1b renal cell carcinoma. *BJU International* **103**, 1344–1348 (2009).
77. Lane, B. R. *et al.* Factors Predicting Renal Functional Outcome After Partial Nephrectomy. *Journal of Urology* **180**, 2363–2369 (2008).
78. Senger, C. *et al.* Robotic stereotactic ablative radiotherapy for renal cell carcinoma in patients with impaired renal function. *BMC Urol* **19**, 96 (2019).
79. Siva, S. *et al.* (2016) ‘Stereotactic ablative body radiotherapy for primary kidney cancer: what have we learned from prospective trials and what does the future hold?’, *Future Oncology*, 12(5), pp. 601–606.
80. Siva, S. *et al.* Pooled analysis of stereotactic ablative radiotherapy for primary renal cell carcinoma: A report from the International Radiosurgery Oncology Consortium for Kidney (IROCK): Pooled Analysis of SABR for Primary RCC. *Cancer* **124**, 934–942 (2018).
81. Lee, Y. *et al.* Therapeutic effects of ablative radiation on local tumor require CD8+ T cells: changing strategies for cancer treatment. *Blood* **114**, 589–595 (2009).
82. Burnette, B. C. *et al.* The Efficacy of Radiotherapy Relies upon Induction of Type I Interferon–Dependent Innate and Adaptive Immunity. *Cancer Res* **71**, 2488–2496 (2011).
83. Vanpouille-Box, C. *et al.* DNA exonuclease Trex1 regulates radiotherapy-induced tumour immunogenicity. *Nat Commun* **8**, 15618 (2017).
84. Luke, J. J. *et al.* Improved Survival Associated with Local Tumor Response Following Multisite Radiotherapy and Pembrolizumab: Secondary Analysis of a Phase I Trial. *Clin Cancer Res* **26**, 6437–6444 (2020).
85. Shin, D. S. *et al.* Primary Resistance to PD-1 Blockade Mediated by *JAK1/2* Mutations. *Cancer Discov* **7**, 188–201 (2017).
86. Sato, H. *et al.* DNA double-strand break repair pathway regulates PD-L1 expression in cancer cells. *Nat Commun* **8**, 1751 (2017).

87. Rodriguez-Ruiz, M. E. *et al.* Immune mechanisms mediating abscopal effects in radioimmunotherapy. *Pharmacology & Therapeutics* **196**, 195–203 (2019).
88. Twyman-Saint Victor, C. *et al.* Radiation and dual checkpoint blockade activate non-redundant immune mechanisms in cancer. *Nature* **520**, 373–377 (2015).
89. Golden, E. B., Marciscano, A. E. & Formenti, S. C. Radiation Therapy and the In Situ Vaccination Approach. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics* **108**, 891–898 (2020).
90. Zhang, F. *et al.* Type I Interferon Response in Radiation-Induced Anti-Tumor Immunity. *Seminars in Radiation Oncology* **30**, 129–138 (2020).
91. Serre, R. *et al.* Mathematical Modeling of Cancer Immunotherapy and Its Synergy with Radiotherapy. *Cancer Res* **76**, 4931–4940 (2016).
92. Serre, R., Barlesi, F., Muracciole, X. & Barbolosi, D. Immunologically effective dose: a practical model for immuno-radiotherapy. *Oncotarget* **9**, 31812–31819 (2018).
93. Siva, S. *et al.* TROG 15.03 phase II clinical trial of Focal Ablative STereotactic Radiosurgery for Cancers of the Kidney - FASTRACK II. *BMC Cancer* **18**, 1030 (2018).
94. Weichselbaum, R. R., Liang, H., Deng, L. & Fu, Y.-X. Radiotherapy and immunotherapy: a beneficial liaison? *Nat Rev Clin Oncol* **14**, 365–379 (2017).

IX. LISTE FIGURES ET TABLEAUX

- **Figure 1 :** Variation des risques cumulés d'incidence et de mortalité par CCR (carcinome à cellules rénales), stratifiés sur la région et le sexe
- **Figure 2 :** incidence du cancer du rein standardisé sur l'âge et le sexe. Les chiffres sont exprimés par 100 000 personnes
- **Figure 3 :** Taux de mortalité par cancer rénal standardisé sur l'âge et le sexe. Les chiffres sont exprimés par 100 000 personnes.
- **Figure 4A :** Evolution de l'incidence CCR au Royaume Unis, standardisée sur l'âge selon le genre, entre 1993 et 2014
- **Figure 4B :** Evolution de l'incidence du CCR au Royaume Unis, standardisé sur le sexe, et en fonction de l'âge.
- **Figure 4C :** Evolution du Taux de mortalité par CCR au Royaume Unis, standardisé sur l'âge et selon le genre, entre 1993 et 2014.
- **Figure 5:** score pronostique UISS
- **Figure 6:** Survie globale en fonction du score pronostic UISS.
- **Figure 7:** Classification TNM 2017 du cancer du rein.
- **Tableau 1:** Recommandations françaises du Comité de Cancérologie de l'AFU – Actualisation 2018-2020: prise en charge du cancer du rein.
- **Figure 8 :** Aiguille de RFA déployable et image scannographique per procédure
- **Figure 9 :** Cryoablation laparoscopique : visualisation de la « boule de glace »
- **Figure 10 :** Image scannographie de l'introduction scannoguidée d'une sonde de cryoablation, avec visualisation en per procédure des limites de la boule de glace (flèche A et B). C : TDM post procédure, avec visualisation des limites du traitement.
- **Figure 11 :** Métabolisme d'HIF1- en conditions de normoxie, d'hypoxie ou de perte de la fonction de gène VHL.
- **Figure 12 :** Activation de la voie des céramides par une irradiation haute dose mono-fractionnée.
- **Tableau 2 :** Motif de traitement par radiothérapie stéréotaxique hypofractionnée (RTHS)

- **Figure 13** : Appareil de Tomothérapie : TomoTherapy® Accuray,
- **Figure 14** : Contention spécialisée de type Blue Bag
- **Figure 15** : Définitions des différents volumes « contours »
- **Tableau 3** : Contraintes aux OAR selon Timmerman
- **Tableau 4** : Caractéristiques des patients
- **Tableau 5** : Caractéristiques des schémas de doses utilisés
- **Figure 16** : Temps jusqu'à la progression locale par patient
- **Figure 17** : Survie sans récurrence locale
- **Figure 18** : Évolution de la taille tumorale après traitement : Exemples de 3 patients
- **Figure 19** : Courbe de corrélation linéaire entre la réponse locale (%) et le suivi (mois)
- **Figure 20** : Courbe de corrélation entre l'âge et la progression scannographique
- **Figure 21** : Survie sans événement
- **Figure 22** : Survie sans métastase dans le groupe M
- **Figure 23** : Survie sans métastase chez les patients M0 au traitement, atteints d'un CCR
- **Figure 24** : Survie globale
- **Figure 25** : Variation du DFG pré et post RTHS, par patient
- **Figure 26** : Variation du DFG pré et post RTHS, par patient
- **Figure 27** : Courbe de corrélation linéaire entre le pourcentage de modification de la fonction rénale et le suivi en mois
- **Tableau 6** : Toxicités aiguës et tardives
- **Figure 28** : Fiduciaires posés pour traitement d'un CCR grade 2 du rein droit par Cyber Knife
- **Figure 29** : Contours avant traitement par Cyber Knife
- **Figure 30** : Modalité d'immuno-activation induite par la Radiothérapie. Issue de l'article « type I interferon response in radiation induced anti – tumor immunity” Faya Zang & al
- **Figure 31** : illustre les 5 mécanismes de coopération entre radiothérapie et immunothérapie

X. ANNEXES

- Annexe 1 : ECOG (Eastern Cooperative Oncologic Group) Performance Status / Statut de Performance de l'OMS

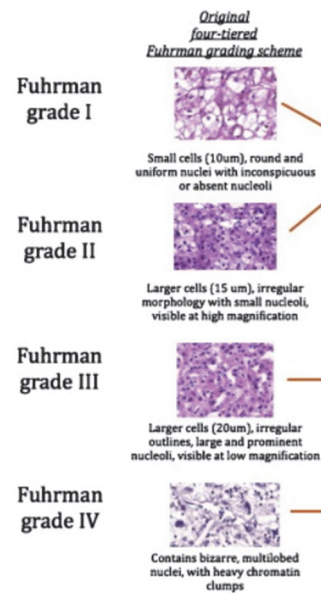
Activité	Score
Capable d'une activité identique à celle précédant la maladie	0
Activité physique diminuée, mais ambulatoire et capable de mener un travail	1
Ambulatoire et capable de prendre soin de soi-même. Incapable de travailler et alité moins de 50% du temps	2
Capable seulement de quelques activités. Alité ou en chaise plus de 50% du temps	3
Incapable de prendre soin de soi-même. Alité ou en chaise en permanence	4

- Annexe 1 bis : Indice de KARNOFSKY

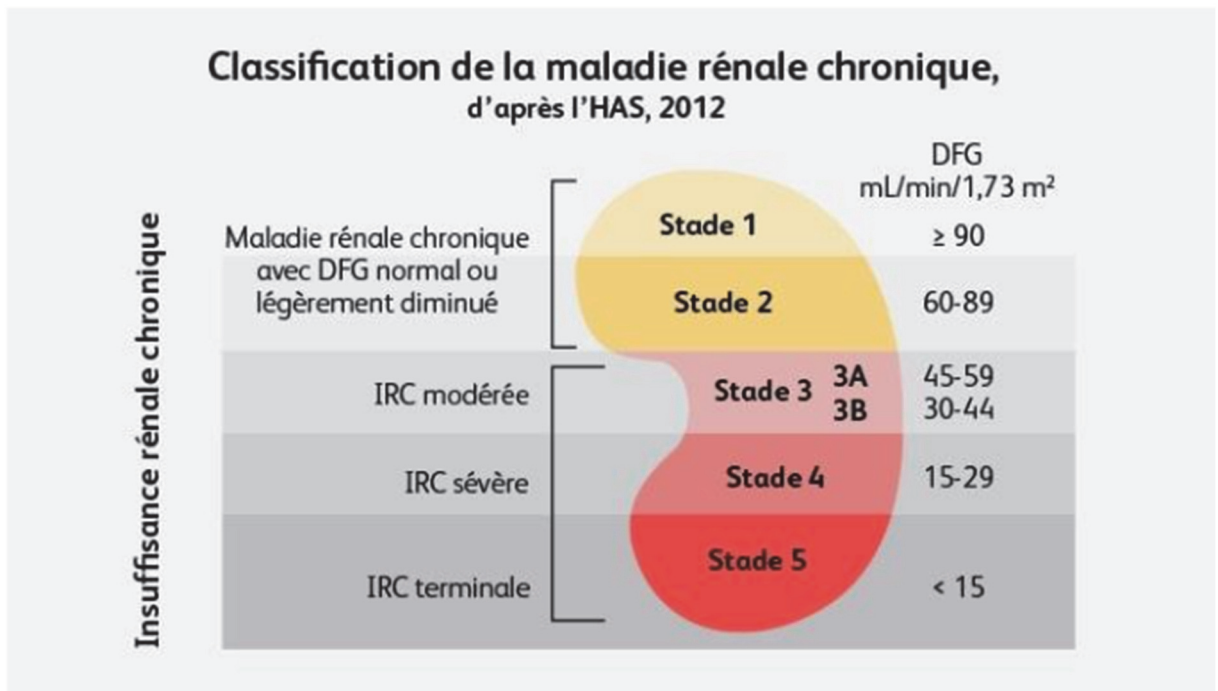
Capable de mener une activité normale	100 %	normal, pas de signe de maladie
	90 %	peut mener une activité normale, symptômes mineurs de la maladie, totalement autonome
	80 %	peut mener une activité normale, mais avec effort, symptômes ou signes mineurs, totalement autonome
Incapable de travailler, capable de vivre chez lui et d'assumer ses besoins personnels, une assistance variable est nécessaire	70 %	peut se prendre en charge, incapable de mener une activité normale, autonome mais à stimuler
	60 %	nécessite une aide occasionnelle mais peut prendre en charge la plupart des besoins, semi-autonome
	50 %	nécessite une aide suivie et des soins médicaux fréquents, semi-autonome
	40 %	handicapé, nécessite une aide et des soins particuliers
Incapable de s'occuper de lui-même, nécessite des soins hospitaliers ou l'équivalent	30 %	sévèrement handicapé, dépendant
	20 %	très malade soutien actif, absence totale d'autonomie
	10 %	moribond, processus fatal progressant rapidement

- Annexe 2 : Grade nucléaire de Fuhrman

grade nucleaire selon FUHRMAN et al. (1982).	
Grade I	Noyaux ronds, d'environ 10µm, avec un nucléole mal visible ou absent
Grade II	Noyaux ronds, un peu irréguliers, d'environ 15µm avec un nucléole visible mais petit
Grade III	Noyaux très irréguliers, d'environ 20µm avec un nucléole large et proéminent
Grade IV	Noyaux bizarres ou multilobés de plus de 20µm avec un nucléole proéminent et une chromatine irrégulière



- Annexe 3 : Stades de la maladie rénale chronique

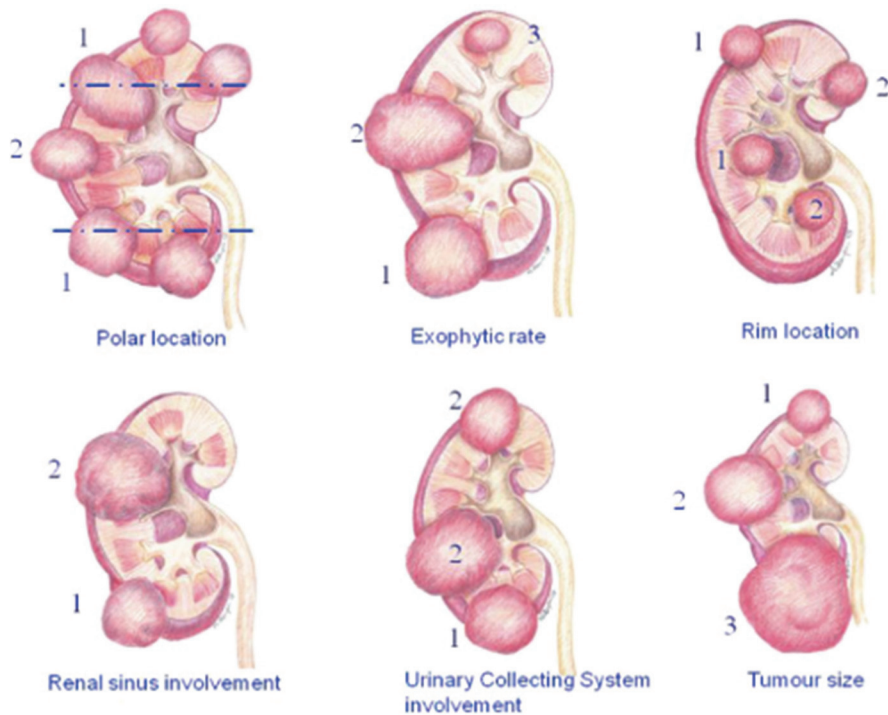


- Annexe 4 : Score RENAL

	1pt	2pts	3 pts
(R) adius (maximal diameter in cm)	≤4	>4 but <7	≥7
(E) xophytic/endophytic properties	≥50%	<50%	Entirely endophytic
(N) earness of the tumor to the collecting system or sinus (mm)	≥7	>4 but <7	≤4
(A) nterior/Posterior	No points given. Mass assigned a descriptor of a, p, or x		
(L) ocation relative to the polar lines* * suffix "h" assigned if the tumor touches the main renal artery or vein	Entirely above the upper or below the lower polar line	Lesion crosses polar line	>50% of mass is across polar line (a) <u>or</u> mass crosses the axial renal midline (b) <u>or</u> mass is entirely between the polar lines (c)

1
2
3

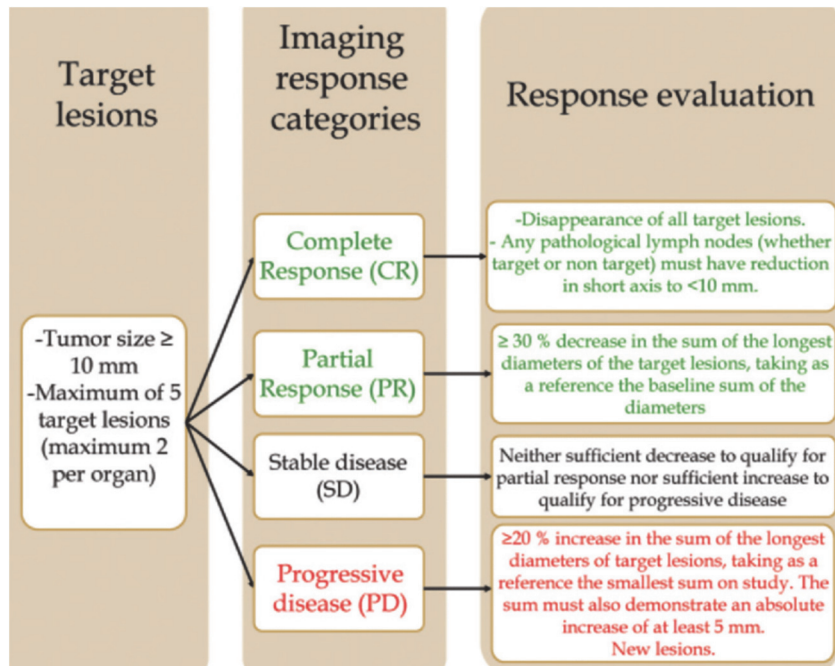
- Annexe 5 : Score PADUA



- Annexe 6 : Classifications des complications chirurgicales selon Clavien Dindo

Grade	Définition	Exemples
Grade I	Tout évènement post-opératoire indésirable ne nécessitant pas de traitement médical, chirurgical, endoscopique ou radiologique. Les seuls traitements autorisés sont les antiémétiques, antipyrétiques, antalgiques, diurétiques, électrolytes et la physiothérapie.	Iléus, abcès de paroi mis à plat au chevet du patient
Grade II	Complication nécessitant un traitement médical n'étant pas autorisé dans le grade 1.	Thrombose veineuse périphérique, nutrition parentérale totale, transfusion
Grade III	Complication nécessitant un traitement chirurgical, endoscopique ou radiologique.	
IIIa	Sans anesthésie générale	Ponction guidée radiologiquement
IIIb	Sous anesthésie générale	Reprise chirurgicale pour saignement ou autre cause
Grade IV	Complication engageant le pronostic vital et nécessitant des soins intensifs	
IVa	Défaillance d'un organe	Dialyse
IVb	Défaillance multi-viscérale	
Grade V	Décès	
Suffixe d	Complication en cours au moment de la sortie du patient nécessitant un suivi ultérieur (d = discharge)	

- Annexe 7 : score RECIST 1.1 = Response Evaluation Criteria In Solid Tumors 1.1



- Annexe 9 : CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events)

Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0 (CTCAE)

Publish Date: May 28, 2009

Quick Reference

The NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events is a descriptive terminology which can be utilized for Adverse Event (AE) reporting. A grading (severity) scale is provided for each AE term.

Components and Organization

SOC

System Organ Class, the highest level of the MedDRA hierarchy, is identified by anatomical or physiological system, etiology, or purpose (e.g., SOC Investigations for laboratory test results). CTCAE terms are grouped by MedDRA Primary SOCs. Within each SOC, AEs are listed and accompanied by descriptions of severity (Grade).

CTCAE Terms

An Adverse Event (AE) is any unfavorable and unintended sign (including an abnormal laboratory finding), symptom, or disease temporally associated with the use of a medical treatment or procedure that may or may *not* be considered related to the medical treatment or procedure. An AE is a term that is a unique representation of a specific event used for medical documentation and scientific analyses. Each CTCAE v4.0 term is a MedDRA LLT (Lowest Level Term).

Definitions

A brief definition is provided to clarify the meaning of each AE term.

Grades

Grade refers to the severity of the AE. The CTCAE displays Grades 1 through 5 with unique clinical descriptions of severity for each AE based on this general guideline:

Grade 1 Mild; asymptomatic or mild symptoms; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated.

Grade 2 Moderate; minimal, local or noninvasive intervention indicated; limiting age-appropriate instrumental ADL*.

Grade 3 Severe or medically significant but not immediately life-threatening; hospitalization or prolongation of hospitalization indicated; disabling; limiting self care ADL**.

Grade 4 Life-threatening consequences; urgent intervention indicated.

Grade 5 Death related to AE.

A Semi-colon indicates 'or' within the description of the grade.

A single dash (-) indicates a grade is not available.

Not all Grades are appropriate for all AEs. Therefore, some AEs are listed with fewer than five options for Grade selection.

Grade 5

Grade 5 (Death) is not appropriate for some AEs and therefore is not an option.

Activities of Daily Living (ADL)

*Instrumental ADL refer to preparing meals, shopping for groceries or clothes, using the telephone, managing money, etc.

**Self care ADL refer to bathing, dressing and undressing, feeding self, using the toilet, taking medications, and not bedridden.

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque.

RESUME

Introduction : Le but de cette étude est de rapporter nos résultats pour le contrôle local, la toxicité et l'impact sur la fonction rénale de la radiothérapie hypofractionnée stéréotaxique (RTHS) dans le traitement des tumeurs rénales primitives, chez les patients non éligibles à la chirurgie ou aux traitements thermo-ablatifs.

Méthode : Nous avons mené une étude rétrospective, monocentrique incluant 25 patients consécutifs traités par radiothérapie hypofractionnée en condition stéréotaxique (RTHS) pour une tumeur rénale primitive, entre octobre 2016 et mars 2021. Le diagnostic histologique était systématique. La décision de traitement par RTHS a été décidée en réunion de concertation pluridisciplinaire oncologique. Les patients ont été traités en TomoTherapy™ (Accuray, Madison, États-Unis). Les schémas utilisés et la dose totale administrée étaient conformes aux recommandations de De Meerleer. Les toxicités liées au traitement ont été rapportées selon le Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), version 4.0. Le critère de jugement principal était le contrôle local défini selon les critères RECIST, version 1.1. Les critères de jugement secondaires étaient la survie globale, la survie sans métastase, la toxicité et le devenir de la fonction rénale.

Résultats : L'âge médian, le Charlson médian, et le volume tumoral médian au diagnostic étaient respectivement de 81 ans (extrêmes 48-90 ans), 6 (extrêmes 1-10), et 40 mm (20-79mm) caractérisent notre cohorte de patients fragiles. Le schéma de dose le plus utilisé était 35 Gy en 5 ou 7 fractions. Le suivi médian est de 17,8 mois (5 – 52,9). Le taux de contrôle local brut était de 100% selon les critères RECIST ou de 95,7% si l'on tient compte des résultats histologiques. Les taux de survie globale à 1 et 2 ans de l'ensemble du groupe étaient respectivement de 95,7% (IC 95% : 87-100) et de 73,8% (IC 95% : 51-97). Le taux de survie sans métastase dans le groupe non métastatique au diagnostic était de 92,3% (IC 95% 70,4-100) à 1 an et 2 ans. La diminution moyenne de la clairance de la créatinine a été de -10.1 ml/min. Aucun recours à la dialyse n'a été nécessaire. Aucune complication sévère aiguë ou tardive n'a été rapportée.

Discussion : Les résultats encourageants oncologiques, de toxicité et d'impact sur la fonction rénale rapportés dans cette étude doivent être confirmés par une étude prospective, multi-centrique d'une cohorte plus importante, et avec un suivi à plus long terme. L'utilisation du cyber-knife et son rôle dans l'épargne néphronique sont à explorer. L'immunomodulation induite par la RTHS permet un véritable « vaccin anti-tumoral ». L'effet d'immunostimulation de la RTHS est une arme thérapeutique majeure étant donné l'indication de l'immunothérapie dans le traitement des tumeurs rénales métastatiques.

Mots-clés : cancer du rein, radiothérapie, radiothérapie stéréotaxique hypofractionnée, traitement focal, taux de contrôle local, fonction rénale, toxicité, immunomodulation radio-induite