

## Faculté de Pharmacie

Année 2023

Thèse N°

### Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement

Le 14 septembre 2023

Par Julie MORISOT

Née le 18 janvier 1996 à Carcassonne

### **Retour d'expérience sur l'association immunothérapie/thérapie ciblée antiangiogénique dans la prise en charge des carcinomes rénaux avancés au Centre Hospitalier de Brive-la-Gaillarde.**

Thèse dirigée par le docteur Caroline STREICHER et le docteur Elodie MARCELLAUD

#### Examineurs :

Pr. Nicolas PICARD, PU-PH, Université de Limoges – CHU de Limoges

Dr. Caroline STREICHER, PH – CH de Brive-la-Gaillarde

Dr. Elodie MARCELLAUD, AHU, Université de Limoges – CHU de Limoges

Dr. Tiffany DARBAS, PHU, Université de Limoges – CHU de Limoges

Dr. Fanny ROUSSIN, PH – CH de Brive-la-Gaillarde

Président du jury

Membre juge

Membre juge

Membre juge

Membre invité





**Faculté de Pharmacie**

Année 2023

Thèse N°

**Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie**

Présentée et soutenue publiquement

Le 14 septembre 2023

Par Julie MORISOT

Née le 18 janvier 1996 à Carcassonne

**Retour d'expérience sur l'association immunothérapie/thérapie  
ciblée antiangiogénique dans la prise en charge des carcinomes  
rénaux avancés au Centre Hospitalier de Brive-la-Gaillarde.**

Thèse dirigée par le docteur Caroline STREICHER et le docteur Elodie MARCELLAUD

Examineurs :

Pr. Nicolas PICARD, PU-PH, Université de Limoges – CHU de Limoges

Dr. Caroline STREICHER, PH – CH de Brive-la-Gaillarde

Dr. Elodie MARCELLAUD, AHU, Université de Limoges – CHU de Limoges

Dr. Tiffany DARBAS, PHU, Université de Limoges – CHU de Limoges

Dr. Fanny ROUSSIN, PH – CH de Brive-la-Gaillarde

Président du jury

Membre juge

Membre juge

Membre juge

Membre invité



# Personnel enseignant de la Faculté de Pharmacie de Limoges

---

Le 1<sup>er</sup> janvier 2023

## Doyen de la Faculté

Monsieur le Professeur COURTIOUX Bertrand

## Vice-doyen de la Faculté

Monsieur LÉGER David, Maître de conférences

## Assesseurs de la Faculté

Monsieur le Professeur BATTU Serge

Monsieur le Professeur PICARD Nicolas

## Professeurs des Universités – Hospitalo-Universitaires

M. PICARD Nicolas	Pharmacologie
Mme ROGEZ Sylvie	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
M. SAINT-MARCOUX Franck	Toxicologie

## Professeurs des Universités – Universitaires

M. BATTU Serge	Chimie analytique et bromatologie
M. CARDOT Philippe	Chimie analytique et bromatologie
M. COURTIOUX Bertrand	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
M. DESMOULIERE Alexis	Physiologie
M. DUROUX Jean-Luc	Biophysique et mathématiques
Mme FAGNÈRE Catherine	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
M. LIAGRE Bertrand	Biochimie et biologie moléculaire
Mme MAMBU Lengo	Pharmacognosie
M. TROUILLAS Patrick	Biophysique et mathématiques

**Mme VIANA Marylène** Pharmacie galénique

**Maitres de Conférences des Universités – Hospitalo-Universitaires**

**M. BARRAUD Olivier (\*)** Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie

**Mme. CHAUZEIX Jasmine** Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie

**M. JOST Jérémy** Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique

**Maitres de Conférences des Universités – Universitaires**

**M. BASLY Jean-Philippe (\*)** Chimie analytique et bromatologie

**Mme BEAUBRUN-GIRY Karine** Pharmacie galénique

**Mme BÉGAUD Gaëlle** Chimie analytique et bromatologie

**M. BILLET Fabrice** Physiologie

**Mme BONAUD Amélie** Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie

**M. CALLISTE Claude** Biophysique et mathématiques

**M. CHEMIN Guillaume** Biochimie et biologie moléculaire

**Mme CLÉDAT Dominique** Chimie analytique et bromatologie

**M. COMBY Francis** Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique

**Mme DELEBASSÉE Sylvie** Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie

**Mme DEMIOT Claire-Elise (\*)** Pharmacologie

**M. FABRE Gabin** Biophysique et mathématiques

**M. LABROUSSE Pascal (\*)** Botanique et cryptogamie

**Mme LAVERDET Betty** Pharmacie galénique

**M. LAWSON Roland** Pharmacologie

**M. LÉGER David** Biochimie et biologie moléculaire

**Mme MARRE-FOURNIER Françoise** Biochimie et biologie moléculaire

<b>M. MERCIER Aurélien</b>	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
<b>Mme MILLOT Marion (*)</b>	Pharmacognosie
<b>Mme PASCAUD-MATHIEU Patricia</b>	Pharmacie galénique
<b>Mme POUGET Christelle (*)</b>	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
<b>M. TOUBLET François-Xavier</b>	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
<b>M. VIGNOLES Philippe (*)</b>	Biophysique et mathématiques

**(\*) Titulaire de l'Habilitation à Diriger des Recherches (HDR)**

#### **Assistant Hospitalo-Universitaire**

<b>Mme MARCELLAUD Elodie</b>	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
------------------------------	---

#### **Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche**

<b>Mme KENE MALAHA Angéladine</b>	Épidémiologie, statistique, santé publique
<b>M. NASSER Mohamad</b>	Pharmacognosie, botanique et mycologie

#### **Enseignants d'anglais**

<b>M. HEGARTY Andrew</b>	Chargé de cours
<b>Mme VERCELLIN Karen</b>	Professeur certifié

## Remerciements

---

**A mon président du jury, au Pr. Nicolas Picard**, je vous remercie de m'avoir fait l'honneur de présider ce jury de thèse. Merci pour votre disponibilité et votre gentillesse tout au long de mes études de pharmacie. Veuillez trouver ici l'expression de mes sentiments respectueux.

**A ma directrice de thèse, au Dr Caroline Streicher**, je te remercie d'avoir accepté de mener ce projet avec moi. Je ne saurai jamais assez te remercier pour ta disponibilité, ton soutien et tes précieux conseils. Je te suis également extrêmement reconnaissante de m'avoir fait découvrir et donner goût à l'oncologie clinique. Soit assurée de ma profonde gratitude.

**A ma co-directrice de thèse, au Dr Elodie Marcellaud**, je te remercie d'avoir accepté de co-diriger ma thèse auprès de Caroline. Merci pour tes conseils et tes relectures. Je t'en suis extrêmement reconnaissante.

**Au Dr Tiffany Darbas**, je vous remercie de m'avoir fait l'honneur de faire partie de ce jury de thèse alors que vous ne me connaissiez pas. Soyez assurée de ma profonde gratitude et de mon respect.

**Au Dr Fanny Roussin**, je te remercie d'avoir acceptée de faire partie de mon jury. Merci pour ta gentillesse et ta bienveillance envers moi. Ce fut un plaisir de travailler à tes côtés.

**Au Dr Jérémy Jost**, je vous remercie pour votre accompagnement tout au long de mes études de pharmacie et durant l'internat. Soyez assuré de mon profond respect.

**A toute l'équipe de la PUI de Brive-la-Gaillarde, à Régine Larnaudie, Sylvie Poux, Cécile Chastang-Chung, Vivien Pigeon, Christophe Gellis, Dominique Plat, Annick Daulange, Caroline Streicher, Fanny Roussin, ainsi que toute l'équipe, cadres, préparateurs, magasiniers et administratifs**, je vous remercie pour votre gentillesse, votre bonne humeur et votre disponibilité. J'ai énormément appris à vos côtés. Ce fût un immense plaisir de travailler avec vous. Ne changez rien !

*PS : Je vous remercie également de m'avoir permis de perfectionner ma recette du gâteau basque, vous avez été mes meilleurs cobayes !*

**A tous les autres pharmaciens auprès de qui j'ai effectué mes stages d'internat, A Corinne Treillard, Antoine Chastang, Caroline Guibaud, Anne-Laure Lepetit et Laurence Piquet de Tulle,**

**A Voa Ratsimbazafy, Nathalie Gosse-Boeuf, Agnès Cournède et Marie-Lyne Pradal de Limoges,**

**Ainsi qu'à tous les autres pharmaciens avec qui j'ai pu travailler durant mon internat et tous les cadres, préparateurs, magasiniers et administratifs,**

Je vous remercie pour tout ce que vous m'avez appris. Je vous dois énormément. Soyez assurés de ma profonde reconnaissance.

**A tous les pharmaciens officinaux avec qui j'ai pu travailler durant mes études, Sandra Hurard, Hélène Pourchet, Camille Durand puis Benjamin Quillard, Isabelle Triau, Sandrine Croguennec, Caroline Marbouty (et GuiGui !) ainsi que leurs équipes de préparateurs**, merci pour la patience dont vous avez fait preuve avec moi et surtout merci pour toutes les connaissances que vous m'avez transmises. C'est avec beaucoup de plaisir que je me remémore les moments passés avec vous les samedis et les vacances. Soyez assurés de ma profonde gratitude.

## **A ma famille,**

**A mes parents**, merci de m'avoir toujours laissé le choix de mes études. Merci pour votre soutien indéfectible que ce soit dans les moments de joie mais aussi dans les moments difficiles. Merci pour votre amour inconditionnel et votre confiance en moi depuis toujours. Merci pour tout ce que vous faites pour moi au quotidien. J'espère ne jamais vous décevoir. Je vous aime !

**A mes grands-mères**, Mamie Marie-Anne et Mamie Marcelle, je vous remercie pour votre gentillesse et votre soutien. Je n'en serais pas là aujourd'hui sans vous également. Je vous aime !

**A mes autres grands-parents**, Mamie Denise, Papy Raymond et Papy Roland.

**A ma tante Annie et mon parrain Henri**, merci pour votre amour et votre bienveillance. Je vous suis reconnaissante pour tout ce que vous avez fait pour moi.

**A mon oncle, dit Claudius, dit Grand-Capricorne**, le seul, le grand, l'unique !! Merci pour ton soutien et ton affection depuis toujours.

**A Valentine, René, Michel, Dorian, Claudine et David**. Quelle chance d'avoir eu comme premiers voisins René et Valentine ! Merci de m'avoir toujours accueillie pour jouer chez vous avec Belle et les biquettes et manger les fruits de votre jardin (je pense que si mes parents avaient dû régler la note, elle aurait été salée !). Je suis fière de pouvoir vous compter parmi ma famille.

## **A mes amis,**

**A la Team BRI'V.I.P, Imane, Grizzo, Alexia, Beuchard, Iboubou** (oui j'ai osé!), **AnthoGab, Théo et Paul**, quel premier semestre d'anthologie ! ♥ Les confinements et couvre-feux n'auraient clairement pas eu la même saveur sans vous. Merci de me supporter au quotidien. Je suis fière de vous compter parmi mes amis. A toutes nos anecdotes et à celles à venir ! #BradleyCoopé

**A la Team RCP, Safia, Pauline, Tabata, Lina, Myriam, Bertille, Thibault, Chenard, Milan**, car sans vous, toutes ces années d'internat n'auraient pas été pareilles. Merci pour tout.

**A la Team COLOPUCES, Sonia, Estelle, Isma, Jules, Hugo et Emilie**, best coloc' ever ! Merci pour cet été briviste riche en rebondissements entomologiques. Merci d'avoir supporté sans (*trop*) broncher de vivre dans une maison empestant la citronnelle tout le semestre. ~~Merci pour la découverte de l'anchoïade~~, nos virées au Singe en Hiver et tout le reste !

**A Nathalie**, mon binôme de choc d'officine ! Je n'aurai pu rêver meilleure collègue. Merci pour ton soutien et ton amitié depuis toutes ces années.

**A Lolol'asticot**, co-interne de folie durant ce dernier semestre ! Merci d'avoir été là, sans toi ce semestre aurait été « hypofun » comme tu aimes tant le dire ! Merci pour ton soutien et nos fous rires, toi seule sait combien tu as rendu mon semestre divertissant !

**A FRoussin**, je te re-dédis une petite ligne ici, car je te considère également comme une amie. Je sais que je peux toujours compter sur ton soutien, que ce soit pour me faire découvrir de bonnes adresses sur Brive ou pour une assistance dépannage en m'amenant des béquilles à 22h !

A tous les co-internes qui ont rendu mes semestres encore meilleurs et à tous ceux que je porte dans mon cœur mais que je n'ai pas cités : merci !

## Droits d'auteurs

---

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :  
« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »  
disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



## Liste des abréviations

---

<b>ABC</b> : ATP Binding Cassette	<b>HIF</b> : Hypoxia Inducible Factor
<b>AEG</b> : Altération de l'Etat Général	<b>HTA</b> : Hypertension
<b>AFU</b> : Association Française d'Urologie	<b>ICI</b> : Immune Checkpoint Inhibitors
<b>ccAFU</b> : comité de cancérologie de l'AFU	<b>IDE</b> : Infirmier Diplômé d'Etat
<b>Akt</b> : Ak (strain) transforming	<b>IFN-<math>\alpha</math></b> : Interféron alpha
<b>AMM</b> : Autorisation de Mise sur le Marché	<b>IL-2</b> : Interleukine-2
<b>ATP</b> : Adénosine Triphosphate	<b>IMDC</b> : International Metastatic (Renal Cell Carcinoma) Database Consortium
<b>BCRP</b> : Breast Cancer Resistance Protein	<b>IP</b> : Intervention Pharmaceutique
<b>CBNPC</b> : Cancer Bronchique Non à Petites Cellules	<b>IRM</b> : Imagerie par Résonance Magnétique
<b>CKD - EPI</b> : Chronic Kidney Disease - Epidemiology collaboration	<b>ITK</b> : Inhibiteur de Tyrosine Kinase
<b>CH</b> : Centre Hospitalier	<b>IV</b> : Intraveineux
<b>CPA</b> : Cellule Présentatrice d'Antigène	<b>LDH</b> : Lactate Déshydrogénase
<b>CPP</b> : Consultation de Primo-Préscription	<b>MSKCC</b> : Memorial Sloan Kettering Cancer Center
<b>CRCC</b> : Cancer Rénal à Cellules Claires	<b>mTOR</b> : mammalian Target Of Rapamycin
<b>CRP</b> : Protéine-C Réactive	<b>mTORi</b> : inhibiteur de mTOR
<b>CTCAE</b> : Common Terminology Criteria for Adverse Events	<b>NA</b> : Nouvelle Aquitaine
<b>CTLA-4</b> : Cytotoxic T-Lymphocyte Associated protein 4	<b>NFS</b> : Numération Formule Sanguine
<b>CYP</b> : Cytochrome	<b>NR</b> : Non remboursé
<b>DFG</b> : Débit de Filtration Glomérulaire	<b>OMS</b> : Organisation Mondiale de la Santé
<b>DNV</b> : Diarrhées, Nausées, Vomissements	<b>OR</b> : Objective Response
<b>DRESS</b> : Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms	<b>OS</b> : Overall Survival
<b>EAU</b> : European Association of Urology	<b>P-gp</b> : Permeability glycoprotein
<b>ECOG</b> : Eastern Cooperative Oncology Group	<b>PAL</b> : Phosphatase alcaline
<b>EMA</b> : European Medicines Agency	<b>PBR</b> : Ponction Biopsie Rénale
<b>EMP</b> : Erythème Maculo-Papuleux	<b>PD-1</b> : Programmed cell Death protein 1
<b>FEVG</b> : Fraction d'Ejection Ventriculaire Gauche	<b>PD-L1</b> : Programmed cell Death Ligand 1
<b>HAS</b> : Haute Autorité de Santé	<b>PFS</b> : Progression Free Survival
	<b>PGI</b> : Perforation Gastro-Intestinale
	<b>PI3K</b> : Phosphoinositide 3-kinase
	<b>PID</b> : Pneumopathie Interstitielle Diffuse
	<b>PPP</b> : Plan Pharmaceutique Personnalisé

**PPS** : Plan Personnalisé de Soins

**TCR** : T-Cell Receptor

**TDM** : Tomodensitométrie

**TNF- $\alpha$**  : Tumor Necrosis Factor alpha

**TNM** : Tumor Node Metastasis

**UCLA** : University of California Los Angeles

**UGT** : UDP-glycosyltransferase

**UISS** : UCLA Integrated Staging System

**UPCP** : Unité de Production et de Contrôles Pharmaceutiques

**VEGF** : Vascular Endothelial Growth Factor

**VEGFR** : Vascular Endothelial Growth Factor Receptor

**VIH** : Virus de l'Immunodéficience Humaine

**WHO** : World Health Organisation

## Table des matières

---

Introduction .....	19
I. Le cancer du rein .....	20
I.1. Épidémiologie.....	20
I.2. Facteurs de risques.....	20
I.3. Types histologiques.....	20
I.3.1. Carcinome rénal à cellules claires .....	21
I.3.2. Carcinome papillaire .....	21
I.3.3. Carcinome chromophile .....	21
I.3.4. Formes rares .....	21
I.4. Diagnostic.....	21
I.4.1. Contexte .....	21
I.4.2. Examen clinique .....	21
I.4.3. Bilan biologique .....	22
I.4.4. Imagerie.....	22
I.4.5. Biopsie .....	23
I.5. Classifications .....	23
I.5.1. Classification pTNM 2017 .....	23
I.5.2. Classification OMS 2022 .....	25
I.6. Facteurs et systèmes pronostiques.....	26
I.6.1. Facteurs pronostiques .....	26
I.6.1.1. Facteurs cliniques .....	26
I.6.1.2. Facteurs anatomiques.....	27
I.6.1.3. Facteurs histologiques .....	27
I.6.1.4. Facteurs biologiques .....	28
I.6.2. Systèmes pronostiques .....	28
I.6.2.1. Cancer du rein localisé.....	29
I.6.2.1.1. UISS .....	29
I.6.2.1.2. SSIGN .....	29
I.6.2.2. Cancer du rein métastatique .....	31
I.6.2.2.1. IMDC .....	31
I.6.2.2.2. MSKCC.....	32
II. Stratégies thérapeutiques dans le cancer du rein .....	33
II.1. Tumeurs localisées .....	33
II.1.1. Tumeurs ≤ 4 cm.....	33
II.1.1.1. Néphrectomie partielle .....	33
II.1.1.2. Néphrectomie totale .....	33
II.1.1.3. Techniques ablatives .....	33
II.1.1.4. Surveillance simple .....	34
II.1.1.5. Surveillance active .....	34
II.1.2. Tumeurs > 4 cm.....	34
II.1.2.1. Place de la néphrectomie partielle .....	34
II.1.2.2. Place de la néphrectomie totale.....	35
II.1.2.3. Alternatives : les techniques ablatives .....	35
II.1.3. Traitements néoadjuvants et adjuvants dans le cancer du rein localisé .....	35
II.1.3.1. Traitements néoadjuvants.....	35



II.1.3.2. Traitements adjuvants.....	35
II.2. Tumeurs localement avancées .....	36
II.3. Cancer du rein métastatique .....	36
II.3.1. Contexte .....	36
II.3.2. Choix de la stratégie thérapeutique.....	37
II.3.3. Sévérité et gradation des effets indésirables.....	37
II.3.4. Thérapies ciblées .....	38
II.3.4.1. Voies de signalisation impliquées dans le processus tumoral .....	38
II.3.4.1.1. Angiogenèse.....	38
II.3.4.1.2. Voies de signalisation du VEGF .....	39
II.3.4.1.3. Voie de signalisation PI3K/AKT/mTOR .....	39
II.3.4.2. Inhibiteurs de Tyrosine Kinase anti-VEGFR .....	39
II.3.4.2.1. Synthèse des différents ITK indiqués dans le cancer du rein.....	41
II.3.4.2.2. Effets indésirables des ITK antiangiogéniques.....	42
II.3.4.3. Anticorps monoclonal anti-VEGF .....	42
II.3.4.4. Inhibiteurs de mTOR .....	43
II.3.4.4.1. Temsirolimus .....	44
II.3.4.4.2. Évériolimus.....	45
II.3.5. Immunomodulateurs .....	45
II.3.6. Immunothérapie.....	46
II.3.6.1.1. Anti-CTLA-4.....	47
II.3.6.1.2. Anti-PD1 et anti-PD-L1 .....	48
II.3.6.1.2.1. Nivolumab .....	48
II.3.6.1.2.2. Pembrolizumab .....	49
II.3.6.2. Effets indésirables de l'immunothérapie .....	49
II.3.6.2.1. Généralités .....	49
II.3.6.2.2. Délai d'apparition.....	51
II.3.6.2.3. Toxicité cutanéomuqueuse .....	51
II.3.6.2.4. Toxicité digestive .....	51
II.3.6.2.5. Toxicité pulmonaire .....	52
II.3.6.2.6. Toxicité endocrinienne.....	52
II.3.6.2.7. Toxicité hépatique .....	53
II.3.6.2.8. Toxicité rhumatologique .....	53
II.3.6.2.9. Autres toxicités .....	54
II.3.6.2.10. Prévention et prise en charge.....	54
II.3.6.2.11. Lien entre apparition d'effets indésirables immuno-induits et efficacité de l'immunothérapie .....	56
II.3.6.2.12. Quid du rechallenge de l'immunothérapie après un effet indésirable immuno-induit sévère .....	57
II.3.7. Evolution de la stratégie thérapeutique et recommandations actuelles .....	57
II.3.8. Efficacité et tolérance des combinaisons immunothérapie + ITK.....	58
III. Principes fondamentaux de la pharmacie clinique .....	62
III.1. Généralités .....	62
III.2. Dispensation des produits de santé .....	63
III.3. Bilan de médication .....	63
III.4. Plan pharmaceutique personnalisé .....	64

IV. Parcours des patients atteints de cancer du rein au centre hospitalier de Brive-la-Gaillarde.....	65
IV.1. Réunions de Concertation Pluridisciplinaires .....	65
IV.2. Consultation d'annonce .....	65
IV.3. Plan personnalisé de soins .....	66
IV.4. Consultations pluridisciplinaires de primo-prescription d'anticancéreux oral.....	66
V. Étude rétrospective sur l'association immunothérapie/ITK antiangiogénique chez les patients atteints de carcinome rénal avancé au CH de Brive .....	69
V.1. Introduction .....	69
V.2. Matériel et méthode .....	70
V.2.1. Conception de l'étude .....	70
V.2.2. Données recueillies à l'initiation des traitements .....	70
V.2.3. Données recueillies au cours du traitement .....	70
V.3. Résultats .....	71
V.3.1. Caractéristiques des patients à l'inclusion .....	71
V.3.2. Caractéristiques liées aux traitements .....	71
V.3.3. Parcours patients .....	71
V.3.4. Suivi .....	73
V.3.5. Efficacité.....	74
V.3.6. Tolérance .....	74
V.3.7. Management des toxicités .....	76
V.4. Discussion.....	77
Conclusion .....	81
Références bibliographiques .....	82
Annexes .....	87
Serment De Galien .....	93

## Table des illustrations

---

Figure 1 : Schématisation des différents mécanismes d'action des thérapies ciblées du cancer du rein. ....	40
Figure 2 : Schématisation des différents mécanismes d'action des inhibiteurs de checkpoints utilisés dans le cancer du rein (45). ....	46
Figure 3 : Spectre de l'immunotoxicité des inhibiteurs de checkpoints, extrait de <i>Annals of Oncology</i> (52). ....	50
Figure 4 : Prise en charge générale des toxicités immuno-induites selon le grade CTCAE (52).....	55
Figure 5 : Chronologie d'apparition des ITK et mTORi indiqués dans le cancer du rein (64).57	
Figure 6 : Chronologie des indications de l'immunothérapie dans le cancer du rein (64). ....	57
Figure 7 : Synthèse de la stratégie diagnostique et thérapeutique du cancer du rein en 2023. ....	61
Figure 8 : Modèle intégratif de pharmacie clinique selon <i>Allenet et al.</i> (68). ....	62
Figure 9 : Les 4 séquences de la conciliation des traitements médicamenteux (adapté selon le Guide de la HAS) (72).....	63
Figure 10 : Représentation schématique du parcours de soin d'un patient atteint d'un cancer rénal à cellule claire localement avancé ou métastatique. ....	68

## Table des tableaux

---

Tableau 1 : Classification pTNM 2017 des tumeurs malignes (5). .....	24
Tableau 2 : Sous-types histologiques des tumeurs du rein d'origine tubulaire (OMS 2022) (5). .....	25
Tableau 3 : Score ECOG (15).....	26
Tableau 4 : Index de Karnofsky (16).....	27
Tableau 5 : Classification de la Société Internationale de Pathologie Urologique (ISUP) pour le carcinome des cellules rénales (17).....	28
Tableau 6 : Comparaison entre les principaux modèles pronostiques utilisés pour les cancers du rein localisés (12).....	29
Tableau 7 : Algorithme de l'UISS, classification du cancer du rein localisé et localement avancé (5).....	29
Tableau 8 : Score "Stage, Size, Grade and Necrosis" (SSIGN) de la Mayo Clinic (18). .....	30
Tableau 9 : Comparaison entre les principaux modèles pronostiques utilisés dans les cancers du rein métastatiques (12).....	31
Tableau 10 : Classification pronostique de l'IMDC applicable au cancer du rein métastatique (5).....	31
Tableau 11 : Classification pronostique du MSKCC applicable au cancer du rein métastatique (12).....	32
Tableau 12 : Grades généraux du CTCAE version 5.0 (28).....	38
Tableau 13 : Comparatif des différents ITK indiqués dans le cancer du rein en 2023 (34,35). .....	41
Tableau 14 : Caractéristiques et propriétés du bévacicumab (36). .....	42
Tableau 15 : Caractéristiques et propriétés du temsirolimus (39). .....	44
Tableau 16 : Caractéristiques et propriétés de l'évérolimus (40).....	45
Tableau 17 : Caractéristiques et propriétés de l'ipilimumab (46).....	47
Tableau 18 : Caractéristiques et propriétés du nivolumab (47). .....	48
Tableau 19 : Caractéristiques et propriétés du pembrolizumab (48).....	49
Tableau 20 : Synthèse des recommandations des traitements de seconde et troisième ligne d'un cancer du rein métastatique à cellules claires (5). .....	58
Tableau 21 : Comparatif des 3 essais cliniques étudiant les associations ITK antiangiogénique/immunothérapie versus sunitinib. ....	60
Tableau 22 : Caractéristiques démographiques des patients à l'inclusion (n = 23).....	72
Tableau 23 : Suivi des patients inclus dans l'étude (n = 23).....	73
Tableau 24 : Évaluation de l'efficacité des traitements (n = 23). .....	74
Tableau 25 : Description des effets indésirables recensés (n = 66).....	75

Tableau 26 : Sévérité des effets indésirables les plus fréquemment retrouvés (rapportée à l'effectif de chaque toxicité)..... 76

## Introduction

---

Malgré les progrès thérapeutiques dans le domaine de l'oncologie depuis les dernières décennies, les différents cancers représentent encore une des premières causes de mortalité à travers le monde. En 2020, plus de 19 millions de nouveaux cas de cancer ont été diagnostiqués sur la planète et presque 10 millions de décès liés à une affection oncologique ont été recensés. Le cancer du rein représentait alors, environ 2,3% de l'ensemble des nouveaux cas de cancers (1). Avec une incidence de 431 288 nouveaux cas en 2020, c'était le 14<sup>ème</sup> cancer le plus fréquent au monde et le 15<sup>ème</sup> plus meurtrier, 179 368 décès lui étant attribués (2).

Bien que son incidence n'ait cessé de croître au cours des 30 dernières années en France, (+1,7% chez les hommes et +1,4% chez les femmes entre 1990 et 2018), la mortalité liée au cancer du rein est toutefois restée globalement stable sur cette même période (+0,3% chez les hommes mais -0,6% chez les femmes) (3). Cette hausse de l'incidence s'expliquerait notamment par la multiplication des facteurs de risque, mais également par l'amélioration des techniques d'imagerie favorisant les dépistages fortuits. La relative stabilité du taux de mortalité s'expliquerait quant à elle, d'une part, par ces dépistages accidentels permettant une prise en charge à des stades encore peu évolués de la maladie, et d'autre part, par l'apparition de nouvelles thérapeutiques, améliorant le pronostic du cancer du rein.

A partir de 2007, un virage thérapeutique s'est amorcé dans la prise en charge des carcinomes rénaux avec l'apparition des premières thérapies ciblées inhibitrices de tyrosine kinase (ITK) antiangiogéniques (4). Cependant, la véritable révolution s'est opérée aux alentours de 2020, avec les premières indications des bithérapies associant immunothérapie et ITK antiangiogénique (5). Ces nouvelles recommandations ont amélioré le pronostic de la maladie mais se sont accompagnées dans le même temps de nouveaux défis. En effet, ces nouvelles thérapeutiques ont des modalités de prises particulières et des toxicités bien spécifiques. Ainsi, l'accompagnement et la sécurisation du parcours de soins du patient en oncologie sont devenus un enjeu majeur dans la prise en charge de ces patients.

L'objectif de ce travail a été d'étudier l'utilisation des combinaisons associant immunothérapie et thérapie ciblée antiangiogénique chez les patients atteints de carcinome rénal avancé, dans des conditions de vie réelle, au centre hospitalier de Brive-la-Gaillarde.

Dans un premier temps nous rappellerons les grandes lignes sur les différents types de cancer du rein. Nous étudierons ensuite les différentes stratégies thérapeutiques selon le stade de la maladie. Après un bref rappel sur les aspects fondamentaux de la pharmacie clinique, nous détaillerons le parcours de soins du patient atteint d'un carcinome rénal avancé intégrant le pharmacien hospitalier, au sein du centre hospitalier de Brive-la-Gaillarde. Enfin, nous exposerons les résultats de l'étude menée au sein de l'établissement.

# I. Le cancer du rein

---

## I.1. Épidémiologie

En 2020, plus de 460 000 néoplasies ont nouvellement été diagnostiquées en France et plus de 180 000 personnes sont décédées des suites de leur cancer (6).

Parmi ces nouveaux cas, 14 705 cancers du rein ont été découverts. Sur cette même période, 4 960 décès lui ont été imputés. Le cancer du rein est ainsi le 8<sup>ème</sup> cancer le plus fréquent en France en termes d'incidence, et le 12<sup>ème</sup> plus meurtrier (6).

## I.2. Facteurs de risques

Le cancer du rein est associé à plusieurs facteurs de risque avérés.

L'âge, le sexe, ainsi que la prédisposition génétique, sont des facteurs de risques reconnus et non modifiables. Le cancer du rein est plus fréquent chez les hommes, avec un sex-ratio de 1,5 hommes touchés pour 1 femme et la moyenne d'âge au diagnostic se situe entre 60 et 70 ans (5).

Il existe d'autres facteurs de risques bien établis, plus ou moins modifiables. Les deux principaux sont le tabagisme et l'obésité (5). L'hypertension artérielle (HTA) est aussi reconnue comme pouvant favoriser la survenue d'un cancer du rein, tout comme une maladie rénale chronique avec un traitement prolongé par dialyse, ou une transplantation rénale (7).

Certaines études ont mis en lumière d'autres facteurs pouvant être à risque de développer un cancer du rein, bien que leur rôle dans la carcinogénèse rénale ne soit pas encore formellement reconnu.

Le diabète par exemple, favoriserait le développement du cancer du rein mais son rôle indépendamment de l'obésité et de l'hypertension artérielle n'a pas été clairement établi (7,8).

Des facteurs environnementaux ont également fait l'objet de recherches, notamment le trichloroéthylène. Plusieurs études mettent en évidence une augmentation du risque de développer un cancer du rein avec des niveaux d'exposition croissants à ce solvant. Cependant, compte tenu de la difficulté à comprendre son mode d'action et en raison de l'exposition simultanée à de nombreuses autres substances, il n'est à ce jour pas possible de conclure quant à un lien de causalité significatif entre exposition au trichloroéthylène et cancer du rein (7,8).

A l'inverse, il existerait des facteurs protecteurs vis-à-vis du cancer du rein. L'activité physique, en réduisant le risque d'obésité et d'hypertension artérielle en serait un. Contre toute attente, certaines études ont montré qu'une consommation journalière d'alcool supérieure ou égale à 15 grammes diminuerait de près de 28% le risque de cancer du rein et ce, quelle que soit le type de boisson alcoolisée consommée (7,8).

## I.3. Types histologiques

Entre 70 et 80% des tumeurs rénales sont malignes (9) : environ 90% d'entre elles sont des carcinomes rénaux (10). Il en existe plusieurs types.

### **I.3.1. Carcinome rénal à cellules claires**

Le carcinome rénal à cellules claires (CRCC) représente le sous-groupe histologique majoritaire parmi les tumeurs rénales malignes. Il représente à lui seul entre 75 et 85% de l'ensemble des cancers du rein (9).

### **I.3.2. Carcinome papillaire**

Le carcinome papillaire constitue le deuxième sous-groupe histologique le plus fréquemment rencontré. Sa proportion est estimée entre 12 et 14% (9).

### **I.3.3. Carcinome chromophile**

Le carcinome chromophile représente environ 5% des cancers du rein (9).

### **I.3.4. Formes rares**

Les autres types de cancer du rein comptent pour moins de 5% de l'ensemble des néoplasies rénales. Ils se distinguent par leur forme histologique, cytologique, leur localisation, mais aussi par leur association à une maladie rénale chronique ou à un syndrome héréditaire. Il s'agit, par exemple, du carcinome médullaire, du carcinome des tubes collecteurs de Bellini, ou bien du carcinome associé à la maladie kystique acquise (5).

## **I.4. Diagnostic**

### **I.4.1. Contexte**

Environ 70% des cancers du rein sont découverts de façon fortuite au décours d'imageries abdominales : échographie, tomodensitométrie (TDM ou scanner), imagerie par résonance magnétique (IRM) (9).

Le cancer du rein peut également être diagnostiqué à la suite de la survenue de symptômes locaux, comme une hématurie micro ou macroscopique, des lombalgies, ou la palpation d'une masse au niveau lombaire. En pratique, moins de 10% des cancers du rein sont révélés par cette triade classique « hématurie, douleurs, masse palpable » (9).

Il peut aussi se révéler par la présence de symptômes généraux : altération de l'état général (AEG), dyspnée, douleurs etc. Lorsque le cancer du rein devient symptomatique, cela traduit souvent le caractère localement avancé voire métastatique de la maladie (9).

Entre 10 et 40% des cancers du rein sont métastatiques au moment du diagnostic (les métastases sont alors dites synchrones). Leurs localisations préférentielles sont pulmonaires, hépatiques, osseuses, surrenaliennes et cérébrales. Entre 10 et 30% des cancers du rein non métastatiques le deviendront après un traitement localisé (métastases métachrones) (11).

Enfin, le cancer du rein peut être mis en évidence lors d'un dépistage systématique dans le cas des formes héréditaires (12).

### **I.4.2. Examen clinique**

L'examen clinique du patient n'a qu'un rôle limité dans le diagnostic d'un cancer du rein (10).

En effet, ce dernier ne révèle généralement rien de cliniquement significatif, sauf si la tumeur est suffisamment importante pour être palpable ou si le stade est suffisamment avancé pour que le cancer soit symptomatique (13).

L'examen clinique repose essentiellement sur l'évaluation de l'état général et la palpation de la fosse lombaire (9).

Il doit également faire rechercher l'apparition récente d'une varicocèle, qui peut traduire l'obstruction veineuse par un thrombus tumoral, ou un œdème des membres inférieurs, pouvant être le signe d'une obstruction de la veine cave (13).

Il convient de rechercher, en plus, d'éventuels signes neurologiques, des douleurs osseuses ou une dyspnée, signes d'une possible atteinte secondaire (9).

L'interrogatoire permet également de mettre en évidence d'éventuels antécédents familiaux, ainsi que des facteurs de risques (14).

### **I.4.3. Bilan biologique**

Le bilan biologique à réaliser lors du diagnostic d'une tumeur rénale localisée comprend une numération de la formule sanguine (NFS) et une mesure de la créatininémie avec calcul du débit de filtration glomérulaire (DFG) (5).

Si le cancer est métastatique au moment de sa découverte, il convient d'y rajouter (5) :

- Un bilan hépatique,
- Un ionogramme complet,
- Un dosage des protides totaux avec albuminémie,
- Une lipasémie,
- Une calcémie avec calcul de la calcémie corrigée,
- Un bilan endocrinien,
- Des sérologies virales : hépatites B, C et Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH),
- Un dosage des phosphatases alcalines (PAL),
- Un dosage de la lactate déshydrogénase (LDH),
- Une bandelette urinaire avec éventuellement protéinurie des 24 heures.

Les objectifs de ce bilan sont multiples. En premier lieu, il permet d'évaluer la fonction rénale du patient. Il est recommandé de calculer la clairance de la créatinine selon l'équation du Chronic Kidney Disease - Epidemiology Collaboration 2009 (CKD-EPI). Cependant il existe des situations particulières où cette estimation de la fonction rénale n'est pas fiable : poids extrêmes, inhibition de la sécrétion du tubule rénal, élimination extra-rénale de la créatinine. Dans ces cas-là, mais aussi en cas de tumeurs bilatérales, il est conseillé d'évaluer la fonction rénale par scintigraphie (5).

Ce bilan permet également, en cas de découverte du cancer au stade métastatique, de déterminer les facteurs pronostiques entrant dans les différents systèmes pronostiques (5).

### **I.4.4. Imagerie**

L'imagerie occupe une place prépondérante dans la démarche diagnostique du cancer du rein. Trois techniques complémentaires permettent la caractérisation des masses rénales (5).

### L'échographie :

C'est très souvent au décours d'une échographie que le cancer du rein est découvert de façon fortuite. Elle permet notamment de distinguer une masse solide d'une masse kystique. Elle fait également partie des techniques de surveillance active car elle permet de mesurer la tumeur. Associée au doppler, elle peut évaluer sa vascularisation et participe ainsi au bilan d'extension vasculaire. C'est une méthode très efficace pour guider la biopsie car elle rend possible la visualisation du trajet de l'aiguille en temps réel. Mais cette technique manque tout de même de précision et doit systématiquement être complétée par d'autres examens (5).

### La TDM avec injection :

Examen de référence dans le cadre du diagnostic d'un cancer du rein (sous réserve que le patient ne présente pas de contre-indication aux produits de contraste iodés), la TDM permet de caractériser la tumeur. Elle permet de distinguer le caractère tissulaire ou kystique, d'évaluer la taille, la localisation et l'éventuelle extension régionale.

Toutefois, le type histologique ne peut en aucun cas être affirmé uniquement sur argument tomodensitométrique. Ainsi, une ponction biopsie rénale (PBR) doit être réalisée dès lors que la nature du résultat peut modifier la prise en charge (5).

### L'IRM :

Non irradiante et moins néphrotoxique, elle est privilégiée en cas d'altération de la fonction rénale. L'IRM est aussi utilisée en vue d'exploration de lésions atypiques indéterminées au scanner, dans le bilan d'extension et dans le suivi des formes héréditaires. Comme pour la TDM, le type histologique ne peut être identifié avec certitude à l'IRM et la PBR doit être envisagée si l'histologie de la tumeur peut influencer le reste de la prise en charge (5).

## **I.4.5. Biopsie**

La biopsie permet de déterminer le caractère bénin ou malin de la tumeur et, le cas échéant, le sous-type histologique. Sa place est aujourd'hui largement discutée en France. Plusieurs études tendent à démontrer que le résultat de la biopsie peut influencer la décision de traitement, notamment en réduisant le taux d'exérèse de tumeurs bénignes. De manière générale, le positionnement actuel du comité de cancérologie de l'Association Française d'Urologie (ccAFU) est de recommander la PBR chaque fois que la détermination du sous-type histologique peut impacter la prise en charge thérapeutique du patient (5).

## **I.5. Classifications**

### **I.5.1. Classification pTNM 2017**

Selon les recommandations de l'Association Française d'Urologie (AFU), les tumeurs rénales doivent être catégorisées selon la classification pTNM 2017 (5).

La classification TNM est une classification internationale permettant de déterminer le stade d'un cancer. Le « T » initiale de « tumor » (tumeur en anglais) correspond à la taille de la tumeur. Le « N » vient de « node » (ganglion) et indique s'il y a une atteinte ganglionnaire ou non. La lettre « M » correspond à « metastasis » (métastase) et témoigne de la présence ou de l'absence de métastases.

Tableau 1 : Classification pTNM 2017 des tumeurs malignes (5).

<b>Tumeur (T)</b>	Tx	Le statut tumoral ne peut être défini.
	T1a	Tumeur ≤ à 4 cm localisée au rein.
	T1b	Tumeur > à 4 cm et ≤ à 7 cm localisée au rein.
	T2a	Tumeur localisée au rein de > 7 à ≤ 10 cm.
	T2b	Tumeur localisée au rein > 10 cm.
	T3a	Envahissement du tissu adipeux périrénal et/ou du tissu adipeux hilair mais pas le fascia de Gerota et/ou thrombus macroscopique dans la veine rénale ou dans l'une de ses branches et/ou infiltration des cavités pyélocalicielles.
	T3b	Thrombus dans la veine cave sous le diaphragme.
	T3c	Tumeur s'étendant dans la veine cave au-dessus du diaphragme ou envahissant la paroi musculaire de la veine cave.
	T4	Tumeur infiltrant au-delà du fascia de Gerota et/ou envahissement par contiguïté de la surrénale.
<b>Métastase ganglionnaire (N)</b>	Nx	Pas d'évaluation du statut ganglionnaire.
	N0	Pas de métastases ganglionnaires.
	N1	Métastase régionale ganglionnaire dans un seul ganglion.
	N2	Métastase régionale ganglionnaire dans plus d'un ganglion.
<b>Métastase à distance (M)</b>	Mx	Pas d'évaluation du statut métastatique.
	M0	Pas de métastase.
	M1	Métastase tissulaire à distance.

### I.5.2. Classification OMS 2022

Les principaux sous-types histologiques sont détaillés dans la classification de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) 2022.

Tableau 2 : Sous-types histologiques des tumeurs du rein d'origine tubulaire (OMS 2022) (5).

<b>Tumeurs rénales avec contingent à cellules claires</b>
Carcinome rénal à cellules claires (CRCC) Néoplasie kystique multiloculaire à cellules claires de faible potentiel de malignité
<b>Tumeurs rénales papillaires</b>
Adénome papillaire Carcinome rénal papillaire
<b>Tumeurs rénales oncocytaires et chromophobes</b>
Oncocytome Carcinome rénal chromophile Autres tumeurs oncocytaires du rein
<b>Tumeurs des tubes collecteurs</b>
Carcinome rénal des tubes collecteurs
<b>Autres tumeurs rénales</b>
Carcinome rénal papillaire à cellules claires Carcinome rénal de la famille MITF (TFE3/TFEB) Carcinome rénal mucineux et tubuleux à cellules fusiformes Carcinome rénal tubulokystique Carcinome rénal associé à la maladie kystique à cellules éosinophiles Carcinome rénal NOS
<b>Carcinome rénal avec altérations moléculaires</b>
Carcinome rénal avec réarrangement de TFE3 Carcinome rénal avec réarrangement de TFEB Carcinome rénal muté ELOC (anciennement TCEB1) Carcinome rénal fumarate hydratase/FH déficient Carcinome rénal déficient en succinate déshydrogénase (SDH) Carcinome rénal avec réarrangement de ALK Carcinome rénal médullaire SLARCB1 déficient

## I.6. Facteurs et systèmes pronostiques

Plusieurs facteurs pronostiques sont reconnus dans le cancer du rein. Ces différents facteurs permettent d'établir divers systèmes pronostiques (5).

### I.6.1. Facteurs pronostiques

#### I.6.1.1. Facteurs cliniques

Les facteurs pronostiques cliniques reconnus dans le cancer du rein sont (5) :

- Le *performance status* évalué par le score ECOG ou l'index de Karnofsky,
- La cachexie,
- Les symptômes locaux.

#### Score ECOG :

Le score de l'Eastern Cooperative Oncology Group permet de standardiser la mesure de l'impact de la maladie sur les capacités physiques d'un patient (15) :

Tableau 3 : Score ECOG (15).

Score	Description
0	Aucune limitation, état fonctionnel identique à celui pré-morbide.
1	Restriction aux activités physiques, mais ambulant et capable d'effectuer des travaux légers ou sédentaires (ex: travaux ménagers, travail de bureau).
2	Ambulant et capable de prendre soin de sa personne mais incapable de travailler, actif pour plus de 50% de la journée.
3	Capacité très limitée de prendre soin de sa personne, confiné au lit ou au fauteuil pour plus de 50% de la journée.
4	Incapacité totale, ne peut prendre soin de sa personne, confiné au fauteuil ou au lit.
5	Mort.

#### Index de Karnofsky :

Échelle qui permet au médecin d'évaluer le degré d'autonomie et de dépendance d'un patient. Le résultat est obtenu en pourcentage. Plus ce pourcentage est élevé, plus le patient est autonome dans la gestion de la vie quotidienne et moins il est symptomatique (16).

Tableau 4 : Index de Karnofsky (16).

Définitions	%	Critères
Capable de mener une activité normale et de travailler, pas besoin de soins particuliers.	100	Normal, pas de plaintes, pas d'évidence de maladie.
	90	Capable d'une activité normale, signes ou symptômes mineurs en relation avec la maladie.
	80	Activité normale avec effort, signes ou symptômes de la maladie.
Incapable de travailler, capable de vivre à domicile et de subvenir à la plupart de ses besoins.	70	Capacité de subvenir à ses besoins, incapable d'avoir une activité normale et professionnelle active.
	60	Requiert une assistance occasionnelle mais est capable de subvenir à la plupart de ses besoins.
	50	Requiert une assistance et des soins médicaux fréquents.
Incapable de subvenir à ses besoins, requiert un équivalent de soins institutionnels ou hospitaliers.	40	Invalide, requiert des soins et une assistance importante.
	30	Sévèrement invalide, hospitalisation indiquée bien que le décès ne soit pas imminent.
	20	Extrêmement malade, hospitalisation nécessaire, traitement actif de soutien nécessaire.
	10	Mourant, mort imminente.
	0	Décédé.

### I.6.1.2. Facteurs anatomiques

Les facteurs anatomiques sont regroupés dans la classification pTNM 2017 (5).

### I.6.1.3. Facteurs histologiques

Les facteurs pronostiques histologiques sont, selon les dernières recommandations du ccAFU (5) :

- Le grade nucléolaire de la tumeur (classification de l'ISUP),
- Le sous-type histologique (classification OMS 2022),
- L'invasion lymphovasculaire (présence ou non d'emboles),
- L'invasion du système collecteur,
- La présence ou non d'une nécrose tumorale,
- La composante sarcomatoïde et/ou rhabdoïde.

### Grade nucléolaire de l'International Society of Urological Pathology (ISUP) :

Il existe 4 grades selon que le nucléole de la cellule tumorale est plus ou moins visible. Le grade est d'autant plus élevé que le nucléole est visible à un faible grossissement microscopique. Ainsi, plus le grade est élevé, plus le pronostic est défavorable.

Tableau 5 : Classification de la Société Internationale de Pathologie Urologique (ISUP) pour le carcinome des cellules rénales (17).

<b>Grade 1</b>	Nucléoles des cellules tumorales invisibles ou petits et basophiles au grossissement $\times 400$ .
<b>Grade 2</b>	Nucléoles des cellules tumorales bien visibles au grossissement $\times 400$ , mais peu visibles au grossissement $\times 100$ .
<b>Grade 3</b>	Les nucléoles des cellules tumorales sont éosinophiles et clairement visibles au grossissement $\times 100$ .
<b>Grade 4</b>	Tumeurs présentant un pléomorphisme nucléaire extrême et/ou contenant des cellules géantes tumorales et/ou présence de toute proportion de tumeur présentant une dédifférenciation sarcomatoïde et/ou rhabdoïde.

#### **I.6.1.4. Facteurs biologiques**

Les facteurs pronostiques d'ordre biologique sont les suivants (5) :

- Anémie (défavorable si présente),
- Numération plaquettaire (défavorable si augmentée),
- Numération des polynucléaires neutrophiles (PNN),
- Numération des lymphocytes,
- Rapport neutrophiles/lymphocytes (défavorable si élevé),
- Taux de CRP (défavorable si augmenté),
- Albuminémie (défavorable si diminuée).

#### **I.6.2. Systèmes pronostiques**

Les systèmes pronostiques diffèrent selon si la tumeur est localisée ou si elle est métastatique.

La classification TNM et le grade nucléolaire de l'ISUP constituent déjà par eux-mêmes des facteurs pronostiques. Mais compte tenu de l'évolution souvent imprévisible des cancers du rein, des modèles pronostiques ont été mis au point afin d'essayer de prédire le risque de décès ou bien le risque de développer des métastases à distance de la chirurgie (5).

### I.6.2.1. Cancer du rein localisé

Il existe deux systèmes pronostiques principaux recommandés par le ccAFU dans le cancer du rein localisé ou localement avancé (12) :

- L'University (of California Los Angeles) Integrated Staging System (UISS),
- Le tumor Stage, Size, Grade and Necrosis score (SSIGN).

Tableau 6 : Comparaison entre les principaux modèles pronostiques utilisés pour les cancers du rein localisés (12).

	UISS	SSIGN
Score ECOG	x	
Classification TNM	x	x
Taille tumorale		x
Grade de Fuhrman/ISUP	x	x
Nécrose tumorale		x

#### I.6.2.1.1. UISS

Simple d'utilisation, l'UISS est un algorithme applicable aux trois sous-types histologiques les plus fréquents, qui permet d'estimer la survie spécifique à 5 ans après prise en charge d'un cancer du rein localisé (5).

Tableau 7 : Algorithme de l'UISS, classification du cancer du rein localisé et localement avancé (5).

Stade T	T1		T2	T3		T4	
Grade ISUP	1 – 2		3 – 4	1 – 4	1	2 – 4	1 – 4
Score ECOG	0	1 – 3	0 – 3		0	1 – 3	0 – 3
<b>Risque</b>	<b>Faible</b>	<b>Intermédiaire</b>				<b>Élevé</b>	

#### I.6.2.1.2. SSIGN

Le modèle SSIGN n'est applicable qu'aux carcinomes rénaux à cellules claires. Il n'inclut pas de variables cliniques contrairement à celui de l'UISS. Il est plus contraignant car il nécessite une évaluation de la nécrose tumorale. Ce modèle peut être appliqué à tous les stades du cancer du rein. Plus le score obtenu est élevé, plus le pronostic est défavorable (18).

Tableau 8 : Score "Stage, Size, Grade and Necrosis" (SSIGN) de la Mayo Clinic (18).

Paramètres	Points
<b>Tumeur</b>	
pT1	0
pT2	1
pT3a	2
pT3b	2
pT3c	2
pT4	0
<b>Métastase ganglionnaire</b>	
Nx	0
pN0	0
pN1	2
pN2	2
<b>Métastase à distance</b>	
M0	0
M1	4
<b>Taille de la tumeur</b>	
< 5 cm	0
≥ 5 cm	2
<b>Grade tumoral</b>	
1	0
2	0
3	1
4	3
<b>Nécrose tumorale</b>	
Présente	0
Absente	2

### I.6.2.2. Cancer du rein métastatique

Les systèmes pronostiques reconnus dans le cancer du rein métastatique sont (12) :

- La classification de l'International Metastatic (Renal Cell Carcinoma) Database Consortium (IMDC ou modèle de Heng),
- La classification pronostique du Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC, également appelée modèle de Motzer),

Tableau 9 : Comparaison entre les principaux modèles pronostiques utilisés dans les cancers du rein métastatiques (12).

	IMDC	MSKCC
<i>Performance Status</i>	x	x
Délai entre diagnostic et traitement	x	x
Hémoglobine	x	x
Polynucléaires neutrophiles		x
Plaquettes		x
Calcémie corrigée	x	x
LDH	x	

#### I.6.2.2.1. IMDC

Actuellement la plus utilisée en pratique clinique, la classification de l'IMDC a également été validée dans les cancers du rein non à cellules claires (5). Elle permet d'estimer le risque de rechute.

Tableau 10 : Classification pronostique de l'IMDC applicable au cancer du rein métastatique (5).

Index de Karnofsky	Inférieur à 80%
Intervalle libre entre le diagnostic et le traitement systémique	Inférieur à 1 an
Hémoglobinémie	Inférieure à la normale
Calcémie corrigée	Supérieure à la normale
Taux de plaquettes	Supérieur à la normale
Taux de PNN	Supérieur à la normale
0 facteur = bon pronostic 1 ou 2 facteurs = pronostic intermédiaire ≥ 3 facteurs = mauvais pronostic	

#### I.6.2.2.2. MSKCC

Les facteurs pronostiques de la classification MSKCC sont quasiment les mêmes que ceux du modèle IMDC. Toutefois, le MSKCC ne prend pas en compte le taux de plaquettes, ni de PNN. Il est en revanche nécessaire de connaître le taux de LDH (12). C'est le score le plus largement utilisé dans la pratique courante.

Tableau 11 : Classification pronostique du MSKCC applicable au cancer du rein métastatique (12).

Index de Karnofsky	Inférieur à 80%
Intervalle libre entre le diagnostic et le traitement systémique	Inférieur à 1 an
Hémoglobininémie	Inférieure à la normale
Calcémie corrigée	Supérieure à la normale
Taux de LDH	Supérieur à 1,5x la normale
0 facteur = bon pronostic 1 ou 2 facteurs = pronostic intermédiaire ≥ 3 facteurs = mauvais pronostic	

## II. Stratégies thérapeutiques dans le cancer du rein

---

La stratégie thérapeutique du cancer du rein diffère selon que la tumeur est localisée ou métastatique.

### II.1. Tumeurs localisées

Au sein même de la catégorie des tumeurs localisées, la prise en charge est définie en fonction de la taille de la tumeur (5).

#### II.1.1. Tumeurs $\leq 4$ cm

Le choix de la stratégie thérapeutique à adopter pour les tumeurs de petites tailles pT1a est principalement basée sur l'espérance de vie du patient et sur la taille de la tumeur (5).

##### II.1.1.1. Néphrectomie partielle

Technique chirurgicale de référence des petites tumeurs rénales, la néphrectomie partielle consiste en l'exérèse complète de la tumeur rénale, tout en préservant le tissu rénal sain. Elle doit répondre à trois objectifs (5) :

- Contrôle oncologique,
- Préservation de la fonction rénale,
- Limitation des complications post-opératoires.

##### II.1.1.2. Néphrectomie totale

Non recommandée en première intention pour les petites masses rénales, la néphrectomie totale peut cependant être proposée si le patient présente un rein préalablement non fonctionnel ou en cas de suspicion de tumeur T3a. Elle peut également être envisagée si la tumeur est complexe, mais il est alors recommandé de demander l'avis d'un centre expert avant d'entreprendre une telle procédure (5).

##### II.1.1.3. Techniques ablatives

Une alternative à la chirurgie par traitement ablatif peut être envisagée pour les patients présentant de petites tumeurs pouvant être traitées de façon totale. Il s'agit notamment de (5) :

- La radiofréquence et micro-ondes,
- La cryothérapie,
- L'électroporation irréversible,
- La radiothérapie stéréotaxique.

Le contrôle oncologique lié à ces techniques semblerait toutefois inférieur à celui de la néphrectomie partielle. Dans le même temps, certaines études sont en faveur d'une meilleure préservation de la fonction rénale et d'un taux de complications moindre (5).

L'absence d'étude randomisée comparant les deux techniques rend difficile le positionnement des traitements ablatifs par rapport à la néphrectomie partielle.

Ainsi, l'European Association of Urology (EAU) a statué que les données actuelles étaient inadaptées pour conclure quant à l'efficacité des traitements ablatifs par rapport à la néphrectomie partielle et que les traitements ablatifs devaient seulement être recommandés aux patients fragiles et/ou comorbides avec de petites tumeurs rénales (10).

#### **II.1.1.4. Surveillance simple**

La surveillance « simple », aussi appelée « abstention/surveillance », est réservée aux patients ayant une espérance de vie limitée et présentant des comorbidités contre-indiquant tout traitement actif. La prise en charge est dans ce cas, uniquement symptomatique (5).

#### **II.1.1.5. Surveillance active**

Contrairement à la surveillance simple, la surveillance « active » consiste en un suivi régulier d'un patient atteint d'une petite tumeur rénale par le biais d'examens cliniques et d'imageries répétés. Si une évolution est détectée, un traitement peut être proposé au patient (5).

Quelques mesures de précautions doivent cependant être respectées afin de garantir la sécurité des patients. Les examens d'imagerie doivent être réalisés tous les 3 à 4 mois. La surveillance active doit être stoppée si la tumeur augmente de taille et dépasse 4 cm, si la croissance tumorale est supérieure à 0,5 cm par an, si certains symptômes (comme une hématurie) apparaissent ou bien si le patient lui-même en fait la demande (19).

### **II.1.2. Tumeurs > 4 cm**

#### **II.1.2.1. Place de la néphrectomie partielle**

La place de la néphrectomie partielle pour les tumeurs supérieures à 4 cm est fonction de la taille de la tumeur.

Pour les tumeurs cT1b, la néphrectomie partielle semblerait non inférieure à la néphrectomie totale en termes de survie spécifique (20).

Concernant les tumeurs cT2, le choix du traitement chirurgical optimal repose sur de faibles niveaux de preuves. Certaines études rétrospectives mettent en avant la néphrectomie partielle en termes de survie spécifique, mais avec un taux de complication supérieur. Ces résultats sont à interpréter avec prudence et devraient être confirmés par une étude plus approfondie, idéalement menée de façon prospective et randomisée (21).

Pour les tumeurs classées pT3a, les résultats diffèrent selon les études. Deux études rétrospectives de faible niveau de preuve ont montré des résultats divergents pour des tumeurs initialement classées cT1 et cT2 mais requalifiées en pT3a après analyse anatomopathologique.

Une première étude rétrospective, multicentrique avance un contrôle oncologique identique entre néphrectomie partielle et néphrectomie totale, mais l'absence de randomisation et les biais de sélection limitent la généralisation de ces résultats et nécessitent de plus amples investigations (22).

La deuxième, rétrospective également, montrait qu'une néphrectomie partielle pour un stade pT3a était associée à une survie sans récurrence plus courte (23).

### **II.1.2.2. Place de la néphrectomie totale**

La place de la néphrectomie totale est désormais relativement restreinte. Elle est indiquée lorsque la néphrectomie partielle n'est pas réalisable techniquement. Cela peut être dû à une certaine complexité tumorale, à un volume tumoral trop important ou bien en cas d'expertise chirurgicale insuffisante. Une néphrectomie totale peut également s'envisager si le rein n'est plus fonctionnel (24).

### **II.1.2.3. Alternatives : les techniques ablatives**

Il n'existe que peu de résultats concernant l'utilisation de techniques ablatives pour des tumeurs de plus de 4 cm. Une récente analyse a mis en avant un risque de mortalité spécifique multiplié par 2,5 pour les tumeurs cT1b traitées par technique ablatives par rapport à la néphrectomie partielle (5).

Cependant, la radiothérapie stéréotaxique ablatives peut être une alternative pour le traitement des tumeurs cT1a et cT1b chez des patients inopérables mais nécessitant un contrôle carcinologique local (5).

## **II.1.3. Traitements néoadjuvants et adjuvants dans le cancer du rein localisé**

### **II.1.3.1. Traitements néoadjuvants**

L'Institut National du Cancer définit un traitement néoadjuvant comme un traitement qui précède un traitement principal. Généralement, l'objectif du traitement néoadjuvant est de réduire le volume tumoral avant d'entamer une chirurgie d'exérèse ou de débiter une radiothérapie.

Cette stratégie thérapeutique est actuellement en cours d'investigation et n'est disponible que dans le cadre d'essais cliniques (10).

Il n'y a, à ce jour, pas de recommandations à un traitement néoadjuvant dans le cadre du cancer du rein (5).

### **II.1.3.2. Traitements adjuvants**

Selon l'Institut National du Cancer, un traitement adjuvant est, quant à lui, un traitement qui vise à compléter un traitement principal afin de réduire le risque de récurrence locale ou de métastase. C'est un traitement dit « de sécurité ».

#### Radiothérapie :

A ce jour, il n'y a pas de recommandations concernant la radiothérapie en traitement adjuvant du cancer du rein localisé.

#### Antiangiogéniques :

Les résultats des essais réalisés ayant été insuffisants, la France ne valide pas l'indication à un traitement adjuvant par antiangiogénique comme les Inhibiteurs de Tyrosine Kinase (ITK) ou les inhibiteurs de la mammalian Target Of Rapamycine (mTORi) après exérèse d'une tumeur du rein localisée (5).

De même, l'European Medicines Agency (EMA) n'a pas retenu d'indication à un traitement par sunitinib (ITK) en thérapie adjuvante après néphrectomie chez les patients atteints d'un carcinome rénal à cellules claires à haut risque (10).

## Immunothérapie :

La place de l'immunothérapie est, quant à elle, en plein extension. Récemment une étude de phase 3 (KEYNOTE-564) a évalué l'efficacité du pembrolizumab en tant que traitement adjuvant dans les carcinomes rénaux à cellules claires. Cette étude multicentrique, randomisée, en double aveugle et contrôlée par placebo, a évalué le pembrolizumab à la dose de 200 mg, injecté tous les 21 jours pour une durée totale maximale de 17 cycles. Les patients étaient divisés en trois populations : les patients à risque intermédiaire/haut de récurrence, les patients à haut risque de récurrence et les patients métastatiques opérés (sans lésion résiduelle à l'issue de la chirurgie dans un délai inférieur à un an après la néphrectomie). La survie sans récurrence était environ 10% plus élevée dans le groupe pembrolizumab que dans le groupe placebo. Le bénéfice existait dans les trois sous-groupes mais était plus flagrant dans le groupe de patients métastatiques opérés. La survenue d'évènements indésirables était toutefois plus élevée dans le groupe pembrolizumab (25).

Le pembrolizumab est, par conséquent, une option à considérer post-néphrectomie pour les cancers du rein à cellules claires localisés de risque intermédiaire-haut et haut risque de récurrence (critères tels que décrits dans l'étude). Des données complémentaires, concernant notamment la survie globale, sont toutefois attendues pour confirmer l'intérêt du pembrolizumab (5).

En janvier 2023, la Haute Autorité de Santé (HAS) a ainsi statué en faveur d'une extension d'indication et du remboursement du pembrolizumab dans le cancer du rein en tant que traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un carcinome rénal à cellules claires à risque accru de récurrence post-néphrectomie (ou après une néphrectomie suivi d'une résection des lésions métastatiques) (26).

## **II.2. Tumeurs localement avancées**

Un cancer du rein est dit localement avancé quand il n'est ni intra-capsulaire (pT1, pT2), ni métastatique (M1). La taille de la tumeur n'entre pas formellement en compte dans cette définition.

Le traitement du cancer du rein localement avancé repose sur la néphrectomie élargie. Son principal objectif est d'obtenir des marges chirurgicales négatives.

En cas d'adénopathies palpables ou identifiées avant la chirurgie, un curage ganglionnaire est recommandé. En effet, chez les patients non métastatiques cela pourrait avoir un intérêt pronostique et thérapeutique.

Certaines situations particulières et complexes, comme l'envahissement d'organes du voisinage ou la présence de thrombus dans la veine cave inférieure, nécessitent une prise en charge spécifique. Dans ce dernier cas, il est souvent nécessaire de recourir en plus à une thrombectomie (5).

## **II.3. Cancer du rein métastatique**

### **II.3.1. Contexte**

Les chimiothérapies dites classiques sont inefficaces dans le cancer du rein. Cette résistance est d'origine multifactorielle, dont l'un des mécanismes principaux est lié à la surexpression de la glycoprotéine-P (aussi appelée P-gp) au niveau des cellules rénales.

La P-gp est une glycoprotéine transmembranaire. C'est un transporteur d'efflux de la superfamille des ATP Binding Cassette (ABC), faisant partie de la sous-famille ABCB ou multi-drug resistance (MDR). Son rôle est d'empêcher certaines molécules d'entrer dans la cellule ou bien d'en expulser certains composants (dont de nombreux principes actifs). Elle est exprimée de façon ubiquitaire dans l'organisme, mais plus particulièrement à certains niveaux, notamment au niveau des cellules tubulaires rénales. La surexpression de la P-gp entraîne un mécanisme de résistance à certaines molécules en empêchant leur pénétration dans la cellule cible. C'est le cas des agents anticancéreux conventionnels (taxanes, alcaloïdes, anthracyclines) (27).

Ainsi, jusqu'en 2007, les seuls traitements systémiques disponibles pour traiter le cancer du rein avancé ou métastatique étaient des traitements immunomodulateurs à base d'interféron-alpha (IFN- $\alpha$ ) ou d'interleukine-2 (IL-2) (4).

Une meilleure compréhension des différentes voies de signalisation impliquées dans le cancer du rein a permis l'avènement de nouvelles thérapies. Ces différentes voies sont notamment impliquées dans la croissance et la survie cellulaire, mais aussi dans le phénomène d'angiogenèse tumorale, les tumeurs rénales étant hyper vascularisées.

### **II.3.2. Choix de la stratégie thérapeutique**

Entre 10 et 40% des tumeurs rénales sont d'emblée métastatiques au moment du diagnostic (11).

Le choix de la stratégie thérapeutique dépend du caractère oligométastatique (peu de métastases) ou multimétastatique de la tumeur.

Pour les tumeurs oligométastatiques, un traitement ciblant la tumeur primitive (néphrectomie) peut être proposé ainsi qu'un traitement des métastases (exérèse chirurgicale, radiothérapie, thérapie ablatrice), l'objectif étant d'obtenir une rémission complète.

Concernant les tumeurs multimétastatiques, la néphrectomie est discutée selon l'état général du patient, la complexité de la chirurgie et selon le pronostic de la maladie. Que la néphrectomie soit possible ou non, un traitement systémique sera proposé.

A l'heure actuelle, la stratégie thérapeutique du cancer du rein métastatique repose sur deux grandes classes thérapeutiques : les thérapies ciblées et l'immunothérapie (9).

### **II.3.3. Sévérité et gradation des effets indésirables**

Tous les traitements sans exception sont pourvoyeurs d'effets indésirables. Il est important de savoir les identifier et grader leur sévérité car, le plus souvent, s'ils sont de faible grade, une prise en charge précoce permet la poursuite du traitement.

La gradation des effets indésirables se fait à l'aide de l'échelle du Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 5.0. Il s'agit d'une terminologie descriptive utilisée pour grader la sévérité des événements indésirables quels qu'ils soient. Le CTCAE est divisé en 5 grades allant du plus léger au plus grave (28).

Il existe une définition générale des grades de sévérité du CTCAE, mais également des sous classifications spécifiques à chaque sphère d'organe.

Tableau 12 : Grades généraux du CTCAE version 5.0 (28).

Grade	Description
1	<b>Léger</b> ; asymptomatique ou symptômes légers ; diagnostic à l'examen clinique uniquement ; ne nécessitant pas de traitement.
2	<b>Modéré</b> ; nécessitant un traitement minimal, local ou non-invasif ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne.
3	<b>Sévère ou médicalement significatif mais sans mise en jeu immédiate du pronostic vital</b> ; indication d'hospitalisation ou de prolongation d'hospitalisation ; invalidant ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne.
4	<b>Mise en jeu du pronostic vital</b> ; nécessitant une prise en charge en urgence.
5	<b>Décès</b> lié à l'événement indésirable.

### II.3.4. Thérapies ciblées

L'avancée majeure dans la prise en charge du cancer du rein a été l'apparition, à la fin des années 2000, de nouvelles thérapies dites ciblées. Ces molécules agissent spécifiquement au niveau de voies de signalisation et des cibles cellulaires impliquées dans le processus tumoral. Cette action spécifique limite les effets secondaires liés à la destruction des cellules saines (à l'inverse des chimiothérapies classiques, non spécifiques).

Trois classes de thérapies ciblées ont alors émergées (4) :

- Les inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK),
- Les anticorps anti-VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor)
- Et les inhibiteurs de mTOR (mTORi).

#### II.3.4.1. Voies de signalisation impliquées dans le processus tumoral

Afin de mieux comprendre les mécanismes d'action des différentes thérapies ciblées, il convient tout d'abord de détailler les principales voies de signalisation impliquées dans le processus tumoral, notamment celles impliquées dans l'angiogenèse tumorale avec les voies de signalisation du VEGF et PI3K/AKT/mTOR (4).

##### II.3.4.1.1. Angiogenèse

L'angiogenèse est un phénomène physiologique entraînant la formation de nouveaux vaisseaux sanguins à partir d'un réseau de vaisseaux préexistant, dont le but est d'apporter aux cellules l'oxygène et les nutriments dont elles ont besoin pour leur fonctionnement normal.

Ce phénomène est à distinguer de la vasculogénèse qui est la formation *de novo* d'un vaisseau sanguin à partir de précurseurs cellulaires.

L'angiogénèse est un processus extrêmement régulé en conditions physiologiques. Elle ne s'opère que dans certaines conditions bien précises : réparation tissulaire, cycle menstruel, grossesse. En dehors de ces situations, les cellules restent quiescentes (29).

La physiologie de l'angiogénèse résulte donc d'un équilibre entre activation et inhibition. Cet équilibre est régulé par différents facteurs : pro-angiogéniques (comme le VEGF) et antiangiogéniques. C'est le déséquilibre dans ce rapport activation/inhibition ou « switch angiogénique » qui fait basculer l'angiogénèse dans un processus, non plus physiologique, mais pathologique qu'est l'angiogénèse tumorale. Il y a alors prolifération et migration des cellules vasculaires afin de créer des nouveaux vaisseaux qui sont essentiels à la croissance tumorale (30).

#### **II.3.4.1.2. Voies de signalisation du VEGF**

La voie du VEGF est la principale voie de signalisation impliquée dans l'angiogénèse.

Le VEGF est un terme regroupant sous son appellation plusieurs glycoprotéines. Le VEGF-A (communément appelé VEGF) existe sous plusieurs isoformes. C'est le principal facteur intervenant l'angiogénèse. Il est ainsi fortement exprimé dans les tumeurs hypervascularisées telles que les carcinomes rénaux (4).

Au cours du processus tumoral, les conditions d'hypoxie entraînent l'activation de la transcription du gène du VEGF par l'Hypoxia Inducible Factor (HIF). Le VEGF-A se fixe sur ses récepteurs VEGFR1 et VEGFR2 qui sont des récepteurs à tyrosine kinase, eux-mêmes surexprimés du fait de l'hypoxie. C'est à ce niveau qu'agissent les inhibiteurs de tyrosine kinase anti-VEGFR (4,31).

#### **II.3.4.1.3. Voie de signalisation PI3K/AKT/mTOR**

La voie PI3K/AKT/mTOR est une voie de signalisation complexe, jouant également un rôle majeur dans la croissance, la prolifération et la survie des cellules.

Découverte en 1994, la mammalian Target Of Rapamycin est une protéine possédant une activité pro-angiogénique. Elle régule notamment la production du HIF qui stimule la production du VEGF. Mais la voie PI3K/AKT/mTOR peut également être activée par la liaison du VEGF à son récepteur, stimulant ainsi la prolifération des cellules tumorales et l'angiogénèse tumorale (32).

#### **II.3.4.2. Inhibiteurs de Tyrosine Kinase anti-VEGFR**

Les inhibiteurs de tyrosine kinase ciblent, entre autres, les trois récepteurs du VEGF (VEGF1, VEGF2 et VEGF3) à des degrés variables selon les molécules.

Cette variation dans le degré d'inhibition peut expliquer les différences d'efficacité et de tolérance selon l'ITK utilisé (33).

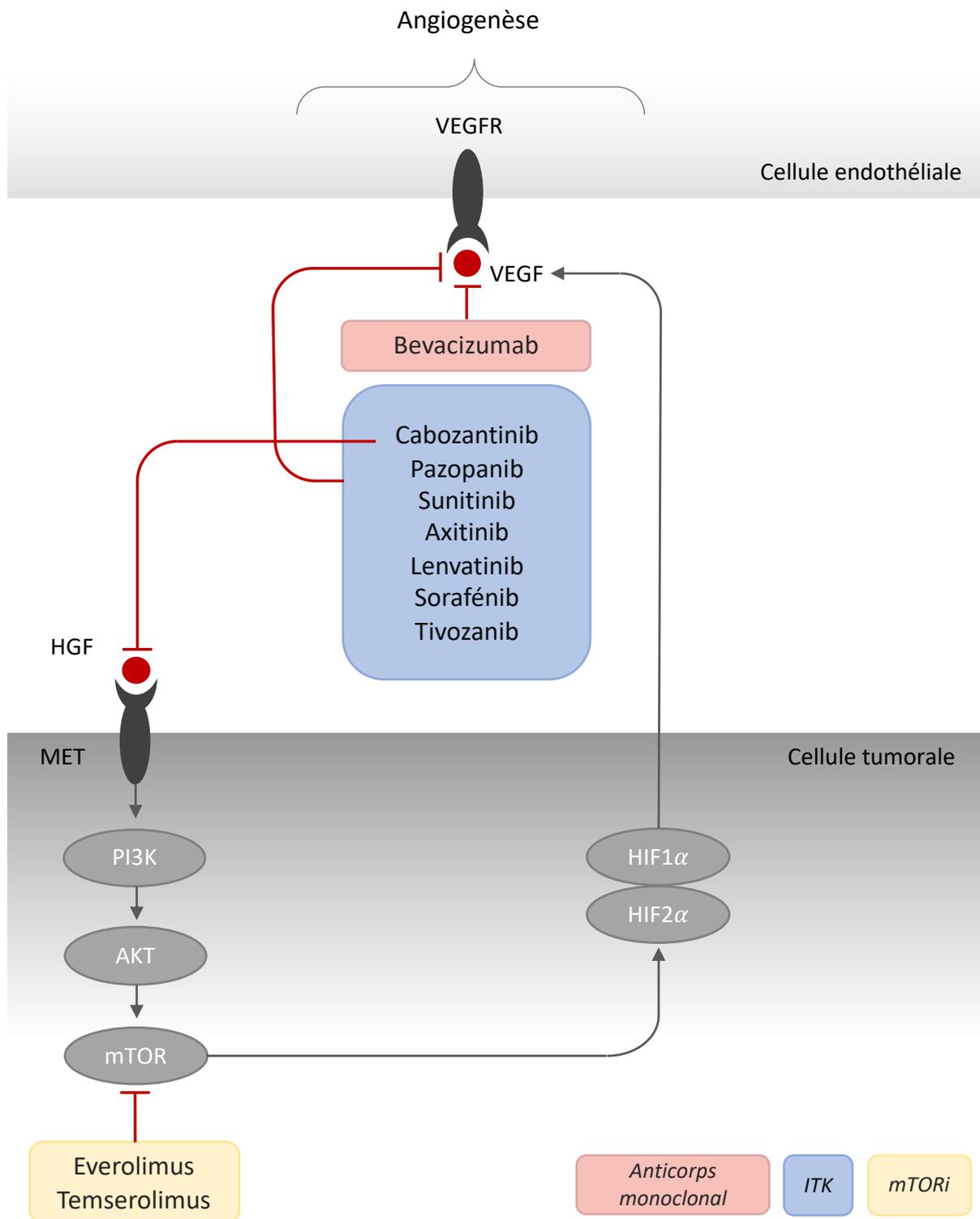


Figure 1 : Schématisation des différents mécanismes d'action des thérapies ciblées du cancer du rein.

### II.3.4.2.1. Synthèse des différents ITK indiqués dans le cancer du rein

Tableau 13 : Comparatif des différents ITK indiqués dans le cancer du rein en 2023 (34,35).

Molécule Princeps	Sorafénib NEXAVAR®	Sunitinib SUTENT®	Pazopanib VOTRIENT®	Axitinib INLYTA®	Cabozantinib CABOMETYX®	Lenvatinib KISPLYX®	Tivozanib FOTIVDA®
Formes disponible	Comprimés pelliculés à 200 mg.	Gélules à 12,5 ; 25 et 50 mg.	Comprimés pelliculés à 200 et 400 mg.	Comprimés pelliculés à 1, 3, 5 ou 7 mg.	Comprimés pelliculés à 20, 40 ou 60 mg.	Gélules à 4 et 10 mg.	Gélules à 890 et 1340 µg.
Indications	<b>Monothérapie :</b> Carcinome rénal avancé après échec d'un traitement à base d'IFN-α ou d'IL- 2, ou si ces traitements sont considérés comme inadaptés.	<b>Monothérapie :</b> Carcinome rénal localement avancé ou métabolique.	<b>Monothérapie :</b> 1 <sup>ère</sup> ligne de traitement des cancers du rein avancés et chez les patients préalablement traités par des cytokines à un stade avancé de leur maladie.	<b>Monothérapie :</b> Patients atteints de cancer du rein avancé après échec d'un traitement antérieur par sunitinib ou cytokine.  <b>Bithérapie :</b> 1 <sup>ère</sup> ligne du CRCC avancé avec pembrolizumab.	<b>Monothérapie :</b> En 2 <sup>ème</sup> ligne après une thérapie ciblant le VEGF. En 1 <sup>ère</sup> ligne si pronostic intermédiaire ou défavorable (NR).  <b>Bithérapie :</b> 1 <sup>ère</sup> ligne du CRCC avancé avec nivolumab.	<b>Bithérapie :</b> En 1 <sup>ère</sup> ligne du CRCC avancé avec pembrolizumab.  <b>Bithérapie :</b> Avec évérolimus, après échec d'un anti-VEGF (NR)	<b>Monothérapie :</b> 1 <sup>ère</sup> ligne chez des patients n'ayant jamais reçu d'inhibiteurs des voies VEGFR et mTOR suite à une progression de la maladie, après un traitement antérieur par cytokine (NR)
Posologies usuelles	400 mg, 2x/jour, Traitement continu.	50 mg/jour en 1 prise. Traitement continu de 28j, suivi de 14j de pause (ou traitement 14j sur 21 pour une meilleure tolérance).	800 mg/j en 1 prise. Traitement continu.	5 mg, 2 fois par jour. Traitement continu.	40 mg/jour en bithérapie et 60 mg/jour en monothérapie. Traitement continu.	20 mg/jour en 1 prise. Traitement continu.	1340 µg/j en 1 prise. 21 jours de traitement suivis de 7 jours de pause.
Bon usage	A prendre 1h avant ou 2h après le repas. Intervalle de 12h entre chaque prise.	A prendre pendant ou en dehors d'un repas.	A prendre 1h avant ou 2h après le repas.	A prendre pendant ou en dehors des repas. Intervalle de 12h entre chaque prise.	A prendre 1h avant ou 2h après un repas.	A prendre pendant ou en dehors d'un repas.	A prendre pendant ou en dehors d'un repas.
Cibles principales	VEGFR-2 et 3	VEGFR1, 2 et 3	VEGFR1, 2 et 3	VEGFR1, 2 et 3	VEGFR1, 2 et 3	VEGFR1, 2 et 3	VEGFR1, 2 et 3
Substrats	CYP3A4/5, UGT1A9	CYP3A4/5, 1A2, 2C19	CYP3A4/5, P-gp, BCRP	CYP3A4/5, 1A2, 2C19,	CYP3A4/5, 2C9,	CYP3A4/5, BCRP	CYP3A4, 1A1, UGTs
Inhibiteurs	UGT1A9, 1A1, P-gp, CYP2B6, 2C8, 2C9,	CYP1A2	CYP3A4/5, 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2E1	CYP1A2	P-gp		
Ei communs	Diarrhées, nausées, vomissements, fatigue, céphalées, rash, prurit, SMP, HTA, retard à la cicatrisation, majoration du risque hémorragique, perturbation de la NFS...						
Ei spécifiques	Neuropathie sensitive, leucoencéphalite postérieure réversible	Coloration jaune (réversible) de la peau. Baisse de la FEVG	Modification des phanères	Encéphalopathie postérieure réversible	Abcès	Insomnie	Encéphalopathie postérieure réversible

### II.3.4.2.2. Effets indésirables des ITK antiangiogéniques

D'une manière générale, les effets indésirables liés aux inhibiteurs de tyrosine kinase antiangiogéniques sont nombreux et variés, mais le plus souvent de faible grade. Les plus fréquents sont : l'asthénie, l'érythrodysesthésie palmoplantaire ou syndrome main-pied (SMP), les troubles gastro-intestinaux de type diarrhées, nausées et vomissements, les stomatites, l'hypertension artérielle et l'augmentation du risque de saignement. Des perturbations du bilan hématologique et hépatique sont également possibles.

Afin de prévenir l'apparition de ces effets indésirables, des thérapeutiques sont généralement prescrites aux patients. Le plus souvent, il s'agit d'une crème ou d'une préparation magistrale kératolytique à base d'urée en prévention du syndrome main-pied, de bains de bouche au bicarbonate de sodium en prévention des mucites et stomatites, d'antiémétiques et anti-diarrhéiques.

Si le patient souffre préalablement d'HTA, il lui est recommandé de surveiller régulièrement sa tension, notamment en début de traitement (4).

Les ITK antiangiogéniques ont un métabolisme très souvent médié par le CYP3A4. La recherche d'interactions médicamenteuses éventuelles avec les traitements habituels des patients est donc nécessaire. De plus, ces médicaments ont une absorption digestive souvent sensible au pH gastrique, nécessitant une prise à distance des anti-acides. Il convient également de vérifier l'absence d'interaction avec les plantes en cas de consommation de phytothérapie, mais également avec certains aliments comme le pamplemousse, les oranges amères de Séville ou la carambole.

### II.3.4.3. Anticorps monoclonal anti-VEGF

Contrairement aux inhibiteurs de tyrosine kinase qui interagissent avec les récepteurs du VEGF, les anticorps monoclonaux vont se lier au VEGF lui-même et inhiber sa liaison à ses différents récepteurs. Le bévacizumab est le seul anticorps ciblant le VEGF indiqué aujourd'hui dans la prise en charge des cancers du rein.

Tableau 14 : Caractéristiques et propriétés du bévacizumab (36).

DCI - spécialité	Bévacizumab – AVASTIN® (et biosimilaires)
Dosages et formes disponibles	Solution à diluer pour perfusion. Flacon de 400 mg pour 16 mL ou de 100 mg pour 4 mL.
Indication dans le cancer du rein	En association à l'interféron alfa-2a, indiqué en traitement de 1 <sup>ère</sup> ligne, chez les patients adultes atteints de cancer du rein avancé et/ou métastatique ( <i>n'est quasiment plus utilisée dans cette indication</i> ).
Posologie et mode d'administration	Posologie dans le cancer du rein : 10 mg/kg/administration. Fréquence maximale : 1 administration toutes les 2 semaines. Durée de perfusion initiale : 90 minutes.
Mécanisme d'action	Le bévacizumab se lie au VEGF et inhibe sa liaison à ses récepteurs ( <b>VEGFR-1 et VEGFR-2</b> ) à la surface des cellules endothéliales.

DCI - spécialité	Bévacizumab – AVASTIN® (et biosimilaires)
Interactions	Association au <b>sunitinib</b> : risque d'anémie hémolytique microangiopathique. Association à des traitements à base de <b>sels de platine</b> ou de <b>taxanes</b> : augmentation de l'incidence des neutropénies sévères, des neutropénies fébriles et des infections.
Effets indésirables les plus fréquents	Diarrhées, nausées, vomissements, HTA, céphalées, sécheresse cutanée, leucopénie, retard de cicatrisation, majoration du risque hémorragique...

Les effets indésirables les plus graves sous bévacizumab sont des retards de cicatrisation, des perforations gastro-intestinales et des hémorragies.

L'incidence des perforations intestinales est relativement faible, autour de 2% et leur sévérité variable. Cet effet indésirable pouvant être très grave, une perforation intestinale doit être systématiquement recherchée chez tout patient traité par bévacizumab présentant des douleurs abdominales (37).

L'un des effets secondaires le plus fréquent est l'hypertension artérielle (HTA). Le mécanisme impliqué serait une augmentation de la rigidité vasculaire liée à l'inhibition de la vasodilatation médiée par le VEGF. Il est recommandé aux patients de surveiller leur tension. Un traitement anti-hypertenseur peut être instauré si besoin, ou majoré si le patient présentait préalablement une HTA (38).

#### II.3.4.4. Inhibiteurs de mTOR

En 1975, la découverte de la rapamycine (également appelée sirolimus) a révolutionné la thérapeutique immunosuppressive. C'est un antibiotique de la famille des macrolides, analogue structural du tacrolimus, produit par une bactérie, *Streptomyces hygroscopicus*. Initialement utilisée pour ses propriétés antifongiques, elle a ensuite été largement employée en tant qu'immunosuppresseur en prévention du rejet de greffe, puis en tant qu'anticancéreux du fait de ses propriétés antiangiogéniques.

Les inhibiteurs de mTOR développés par la suite, également appelés « rapalogues » sont, entre autres, l'évérolimus et le temsirolimus. Ils constituent les inhibiteurs de 1<sup>ère</sup> génération. La rapamycine n'est plus utilisée à l'heure actuelle en raison d'un profil pharmacocinétique plus défavorable que celui des autres rapalogues (32).

Environ 50% des patients sous inhibiteurs de mTOR développent des stomatites. Il s'agit de l'effet indésirable le plus fréquent sous de mTORi. Rarement grave, cet effet indésirable dose-dépendant peut cependant grandement altérer la qualité de vie des patients et impacter l'observance. Il peut être associé à un risque de dénutrition. Au grade 1, leur prise en charge repose essentiellement sur des bains de bouche pluriquotidiens. A partir du grade 2, un dermocorticoïde et un traitement antalgique sont rajoutés. En cas d'infection, il peut également être prescrit un antifongique ou un antiviral. A partir du grade 3, une réduction de posologie définitive de l'inhibiteur de mTOR est nécessaire. Au grade 4, le traitement doit être interrompu (25).

Une pneumopathie non infectieuse peut également survenir dans les 6 premiers mois de traitement. Sa prise en charge dépend de la symptomatologie. Le grade 1 ne nécessite pas de traitement particulier ni de réduction de dose. A partir du grade 2 et 3, la posologie de l'inhibiteur de mTOR doit être diminuée mais le traitement peut être aussi temporairement suspendu jusqu'à résolution de la symptomatologie. L'instauration d'une corticothérapie peut également être nécessaire. Dans tous les cas le patient doit être orienté vers un pneumologue afin d'éliminer toute cause infectieuse. En cas de pneumopathie de grade 4, il convient de stopper définitivement les inhibiteurs de mTOR.

Les autres effets indésirables sont notamment des troubles métaboliques (hyperglycémies, dyslipidémies), un risque accru d'infections (à cause de l'effet immunosuppresseur des inhibiteurs de mTOR) ainsi qu'une toxicité hématologie et cutanée (25).

### II.3.4.4.1. Temsirolimus

Tableau 15 : Caractéristiques et propriétés du temsirolimus (39).

DCI - spécialité	Temsirolimus – TORISEL®
Dosages et formes disponibles	Solution à diluer et solvant pour perfusion. Solution de 1,2 mL à 25 mg/mL + solvant de dilution de 1,8 mL.
Indication dans le cancer du rein	Traitement de 1 <sup>ère</sup> intention du carcinome rénal avancé chez les patients adultes présentant au moins 3 des 6 facteurs de risque pronostiques.
Posologie et mode d'administration	25 mg/administration en perfusion IV. Fréquence maximale : 1 fois par semaine. Durée de perfusion : 30 à 60 minutes. Adaptation de posologie possible selon tolérance → deux options : espacement des perfusions ou réduction de dose par palier de 5 mg/semaine.
Mécanisme d'action	Inhibiteur sélectif de la <b>protéine mTOR</b> . Liaison à la protéine intracellulaire FKBP-12, puis le complexe protéine/temsirolimus se lie à son tour à la protéine mTOR et en inhibe l'activité (régulation de la division cellulaire).
Interactions	Prudence en cas d'association à <b>inducteurs</b> ou des <b>inhibiteurs puissants</b> de la <b>P-gp</b> (risque de diminution ou d'augmentation des concentrations en temsirolimus). Attention en cas de co-administration avec des médicaments à marge thérapeutique étroite substrats des <b>CYP3A4/5, CYP2D6, CYP2C9 et CYP2C8</b> . Le temsirolimus étant inhibiteur de ces CYP, il peut augmenter les concentrations plasmatiques de ces molécules.
Effets indésirables les plus fréquents	Nausées, vomissements, diarrhées, stomatites, anémie éruption cutanée, anorexie, asthénie, infections, épistaxis, hyperglycémie, hypercholestérolémie, toux, dyspnée...

### II.3.4.4.2. Evérolimus

Tableau 16 : Caractéristiques et propriétés de l'évérolimus (40).

DCI - spécialité	Evérolimus – AFINITOR® (et génériques)
Dosages et formes disponibles	Comprimés à 2,5 ; 5 ou 10 mg.
Indication dans le cancer du rein	Traitement du cancer du rein avancé chez les patients ayant progressé sous ou après une thérapie ciblée anti-VEGF.
Posologie et mode d'administration	10 mg par jour en une seule prise par jour. Voie orale. A prendre pendant ou en dehors des repas. Traitement continu. Adaptation de posologie selon tolérance : 5 mg/jour voire 2,5 mg en cas d'insuffisance hépatique sévère.
Mécanisme d'action	Inhibiteur sélectif de <b>mTOR</b> . L'évérolimus se lie à la protéine intracellulaire FKBP-12 formant un complexe qui inhibe l'activité du mTOR complex-1.
Interactions	Prudence en cas d'association à inducteurs ou des inhibiteurs puissants du <b>CYP3A4</b> et de la <b>P-gp</b> (risque de diminution ou d'augmentation des concentrations en évérolimus). Association aux <b>inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC)</b> : majoration du risque d'œdème de Quincke. Vaccination par des <b>vaccins vivants atténués</b> déconseillée à cause d'une baisse de l'efficacité.
Effets indésirables les plus fréquents	Nausées, vomissements, diarrhées, stomatites, anémie, rash, prurit, anorexie, asthénie, infections, hyperglycémie, hypercholestérolémie, toux, dyspnée...

### II.3.5. Immunomodulateurs

Ancêtres de l'immunothérapie « moderne », des cytokines immunomodulatrices ont été utilisées dans la prise en charge des carcinomes rénaux. Les interférons (IFN) et interleukines (IL) sont des cytokines aux propriétés immunostimulantes. Elles induisent, en situation d'infections virales notamment, la prolifération et la différenciation des lymphocytes T cytotoxiques. L'objectif thérapeutique est de reproduire ce phénomène afin d'amener les cellules de l'organisme à détruire la tumeur (41).

Les immunomodulateurs indiqués dans le cancer du rein sont l'IFN- $\alpha$  et l'IL-2. Ce sont des molécules très pourvoyeuses d'effets indésirables principalement : fièvre, syndrome pseudo-grippal, asthénie, hypotension, impactant la qualité de vie des patients (42).

Compte tenu de leur mauvais profil de tolérance et du très faible taux de patients répondeurs, les immunomodulateurs ont été supplantés par les thérapies ciblées et leur association aux inhibiteurs de checkpoints. Ils ne sont quasiment plus utilisés aujourd'hui dans le cancer du rein (42).

### II.3.6. Immunothérapie

Depuis une dizaine d'année, le traitement des cancers voit également apparaître une autre stratégie thérapeutique : l'immunothérapie.

Une des caractéristiques du processus tumoral consiste en un phénomène appelé « l'échappement immunitaire ». Les cellules tumorales possèdent à leur surface des antigènes tumoraux, permettant de les différencier des cellules saines. Les cellules tumorales sont alors reconnues par le système immunitaire qui doit normalement entraîner leur élimination. Cependant, au cours de l'évolution de la maladie, les cellules tumorales sont capables de s'adapter à leur nouvel environnement et peuvent cesser d'exprimer certains antigènes tumoraux. Ce mécanisme leur permet d'échapper à la surveillance du système immunitaire et ainsi proliférer librement. Elles sont également capables de détourner les mécanismes de contrôle du système immunitaire à leur avantage afin d'éviter leur destruction. En inactivant les cellules du système immunitaire, notamment les lymphocytes T, l'organisme ne lutte plus contre les cellules cancéreuses. La tumeur a ainsi une action « immunosuppressive » (43).

Contrairement aux chimiothérapies classiques ou à la radiothérapie qui s'attaquent directement à la tumeur, l'immunothérapie consiste à mobiliser les cellules immunitaires du patient afin de l'aider à reconnaître et éliminer les cellules cancéreuses. L'immunothérapie est donc une thérapie complémentaire des anticancéreux dits « classiques » (43).

Une des cibles principales de l'immunothérapie est les « points de contrôle » du système immunitaires ou « checkpoints ». Ce sont, entre autres, le CTLA-4 (Cytotoxic T Lymphocyte – Associated protein 4) et le PD-1/L1 (Programme cell Death protein 1 et son ligand L1). Ces protéines peuvent soit orienter les cellules du système immunitaire vers une action visant à éliminer les cellules tumorales, soit laisser libre court à la prolifération des cellules tumorales. Les inhibiteurs de points de contrôle immunitaires visent donc à réactiver le système immunitaire du patient (44).

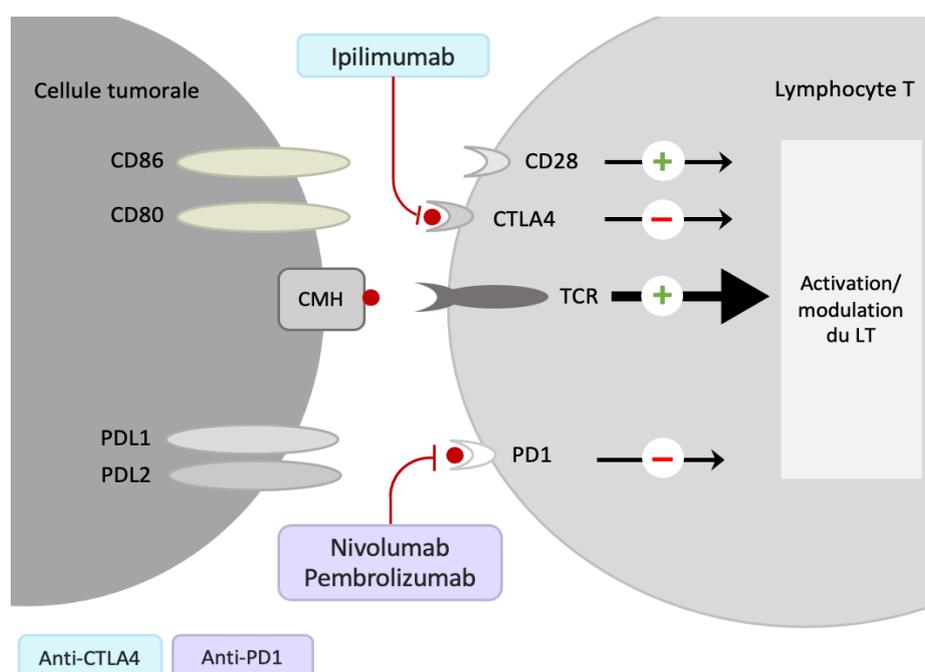


Figure 2 : Schématisation des différents mécanismes d'action des inhibiteurs de checkpoints utilisés dans le cancer du rein (45).

### II.3.6.1.1. Anti-CTLA-4

Les anti-CTLA-4 sont la première génération d'inhibiteurs de checkpoints commercialisée. Un seul est actuellement indiqué dans le cancer du rein : l'ipilimumab.

Lorsqu'un lymphocyte T est activé, il va détruire la cellule reconnue comme faisant partie du « non-soi ». Un système de régulation négative se met alors en place afin d'éviter la suractivation des lymphocytes T qui engendrerait un excès de réponse destructrice. C'est ce mécanisme de régulation négative qui va être détourné par les cellules tumorales à leur avantage, afin de leur permettre de proliférer tout en échappant à la surveillance du système immunitaire (45).

L'activation d'un lymphocyte T requiert l'engagement de son récepteur (TCR) et l'interaction de son récepteur activateur (CD28) avec les molécules CD80 et CD86, exprimées normalement par les Cellules Présentatrice d'Antigènes (CPA). À la suite de cette cascade d'évènements activateurs, le CTLA-4 va être exprimé par le lymphocyte T.

C'est un récepteur inhibiteur qui va reconnaître les récepteurs CD80 et 86 avec une affinité plus importante que pour le CD28. Ainsi, l'activation du CTLA-4 va inhiber le lymphocyte T.

Les cellules cancéreuses peuvent détourner les systèmes de checkpoints en surexprimant les ligands des récepteurs inhibiteurs. Les anticorps monoclonaux anti-CTLA-4 vont bloquer cette interaction entre les ligands inhibiteurs exprimés par les cellules cancéreuses et le CTLA-4. Ainsi les lymphocytes T ne sont plus inhibés et ils peuvent de nouveaux s'attaquer aux cellules tumorales (45).

Tableau 17 : Caractéristiques et propriétés de l'ipilimumab (46).

DCI - spécialité	Ipilimumab – YERVOY®
Dosages et formes disponibles	Solution à diluer pour perfusion à 5 mg/mL. Flacons de 10 ou 40 mL.
Indication dans le cancer du rein	En association au nivolumab, en 1 <sup>ère</sup> ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé de pronostic intermédiaire/défavorable.
Posologie et mode d'administration	1 mg/kg/administration. Durée de perfusion : 30 ou 90 minutes suivant la dose. Fréquence maximale : 1 administration toutes les 3 semaines.
Mécanisme d'action	Bloque les signaux inhibiteurs induits par la voie du CTLA-4, et augmente le nombre de cellules T-effectrices réactives qui se mobilisent contre les cellules tumorales.
Interactions	<b>Corticostéroïdes</b> : éviter l'administration au long cours. <b>Anticoagulants</b> : un des effets indésirables de l'ipilimumab est le risque d'hémorragie gastro-intestinale. Prudence chez les patients sous traitement anticoagulant.
Effets indésirables les plus fréquents	Effets indésirables immuno-induits : diarrhées, nausées, constipation, dysthyroïdie, éruption cutanée, prurit, asthénie, perturbations du bilan hépatique, trouble du métabolisme...

### II.3.6.1.2. Anti-PD1 et anti-PD-L1

La deuxième génération d'inhibiteurs de checkpoints a pour cible le récepteur PD-1 ou son ligand le PD-L1. Cette voie du PD-1/PD-L1 est un autre système de rétrocontrôle négatif qui intervient plus tardivement que celui de la voie du CTLA-4 (45).

Le PD-1 possède deux ligands : PD-L1, exprimé par de nombreuses cellules notamment en situation inflammatoire, et PD-L2 exprimé principalement par les CPA. Le micro-environnement pro-inflammatoire tumoral augmente l'expression du PD-L1 par les cellules cancéreuses, leur permettant d'inhiber la réponse cytotoxique des lymphocytes T.

Les anti-PD1 sont des anticorps monoclonaux qui vont aller interagir avec le récepteur PD-1 pour empêcher la liaison de son ligand le PD-L1. Les anti-PD-L1 sont des anticorps monoclonaux qui vont se lier au ligand PD-L1 pour l'empêcher d'aller interagir avec son récepteur PD-1 (41).

#### II.3.6.1.2.1. Nivolumab

Tableau 18 : Caractéristiques et propriétés du nivolumab (47).

DCI - spécialité	Nivolumab – OPDIVO®
Dosages et formes disponibles	Solution à diluer pour perfusion à 10 mg/mL. Flacons de 4, 10, 12 ou 24 mL.
Indications dans le cancer du rein	<p><i>En monothérapie :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé après un traitement antérieur.</li> </ul> <p><i>En association à l'ipilimumab :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- En 1<sup>ère</sup> ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé de pronostic intermédiaire/défavorable.</li> </ul> <p><i>En association au cabozantinib :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- En 1<sup>ère</sup> ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé.</li> </ul>
Posologie et mode d'administration	<p><i>En monothérapie :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 240 mg/administration toutes les 2 semaines, ou 480 mg toutes les 4 semaines par voie intraveineuse. Durée de la perfusion : 60 minutes.</li> </ul> <p><i>En association à l'ipilimumab :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 3 mg/kg/administration toutes les 3 semaines (maximum 240 mg par administration) pour 4 cycles (le temps de l'association à l'ipilimumab) puis switch vers le schéma du nivolumab en monothérapie. Voie intraveineuse. Durée de la perfusion : 30 minutes.</li> </ul>
Mécanisme d'action	Anticorps monoclonal humain qui se lie au récepteur <b>PD-1</b> et bloque son interaction avec PD-L1 et PD-L2.
Interactions	<b>Corticostéroïdes</b> : éviter l'administration au long cours.
Effets indésirables les plus fréquents	Effets indésirables immuno-induits : diarrhées, nausées, vomissements, éruption cutanée, anémie, asthénie, céphalées, infections, dysthyroïdies...

### II.3.6.1.2.2. Pembrolizumab

Tableau 19 : Caractéristiques et propriétés du pembrolizumab (48).

DCI - spécialité	Pembrolizumab – KEYTRUDA®
Dosages et formes disponibles	Solution à diluer pour perfusion à 25 mg/mL. Flacon de 4 mL contenant 100 mg de pembrolizumab.
Indications dans le cancer du rein	<p><i>En association à l'axitinib :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Dans le traitement de 1<sup>ère</sup> ligne des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé.</li> </ul> <p><i>En association au lenvatinib :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Dans le traitement de 1<sup>ère</sup> ligne des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé.</li> </ul> <p><i>En monothérapie :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales à risque accru de récurrence post néphrectomie, ou après une néphrectomie et une résection des lésions métastatiques.</li> </ul>
Posologie et mode d'administration	Posologie usuelle dans le cancer du rein : 200 mg par administration toutes les 3 semaines ou 400 mg toutes les 6 semaines. Voie intraveineuse. Durée de la perfusion : 30 minutes.
Mécanisme d'action	Anticorps monoclonal humain qui se lie au récepteur <b>PD-1</b> et bloque son interaction avec PD-L1 et PD-L2.
Interactions	<b>Corticostéroïdes</b> : éviter l'administration au long cours.
Effets indésirables les plus fréquents	Effets indésirables immuno-induits : diarrhées, nausées, vomissements, éruption cutanée, anémie, asthénie, céphalées, infections, dysthyroïdies...

### II.3.6.2. Effets indésirables de l'immunothérapie

#### II.3.6.2.1. Généralités

Les principaux effets indésirables rapportés sous immunothérapie sont d'origine immunologique. Leur spectre clinique est extrêmement large et concerne potentiellement tous les organes (figure 3). Ils sont liés à l'activation du système immunitaire du patient qui n'est pas spécifiquement dirigée contre les cellules tumorales, mais qui peut également être dirigée contre les cellules saines de l'organisme (49).

Leur incidence varie selon la classe et les éventuelles associations. Les anti-CTLA4 sont par exemple plus pourvoyeurs d'effets indésirables d'ordre immunologique que les anti-PD1 et anti-PDL1 (50). Il a également été rapporté plus d'effets indésirables dans les associations d'immunothérapies que dans les monothérapies (49).

Les effets indésirables induits par les anti-CTLA4 apparaissent comme dose-dépendants, ce qui n'est à priori pas le cas avec les anti-PD1/L1 (51). Il s'agit le plus souvent de diarrhées, de troubles endocriniens, cutanés et hépatiques (52).

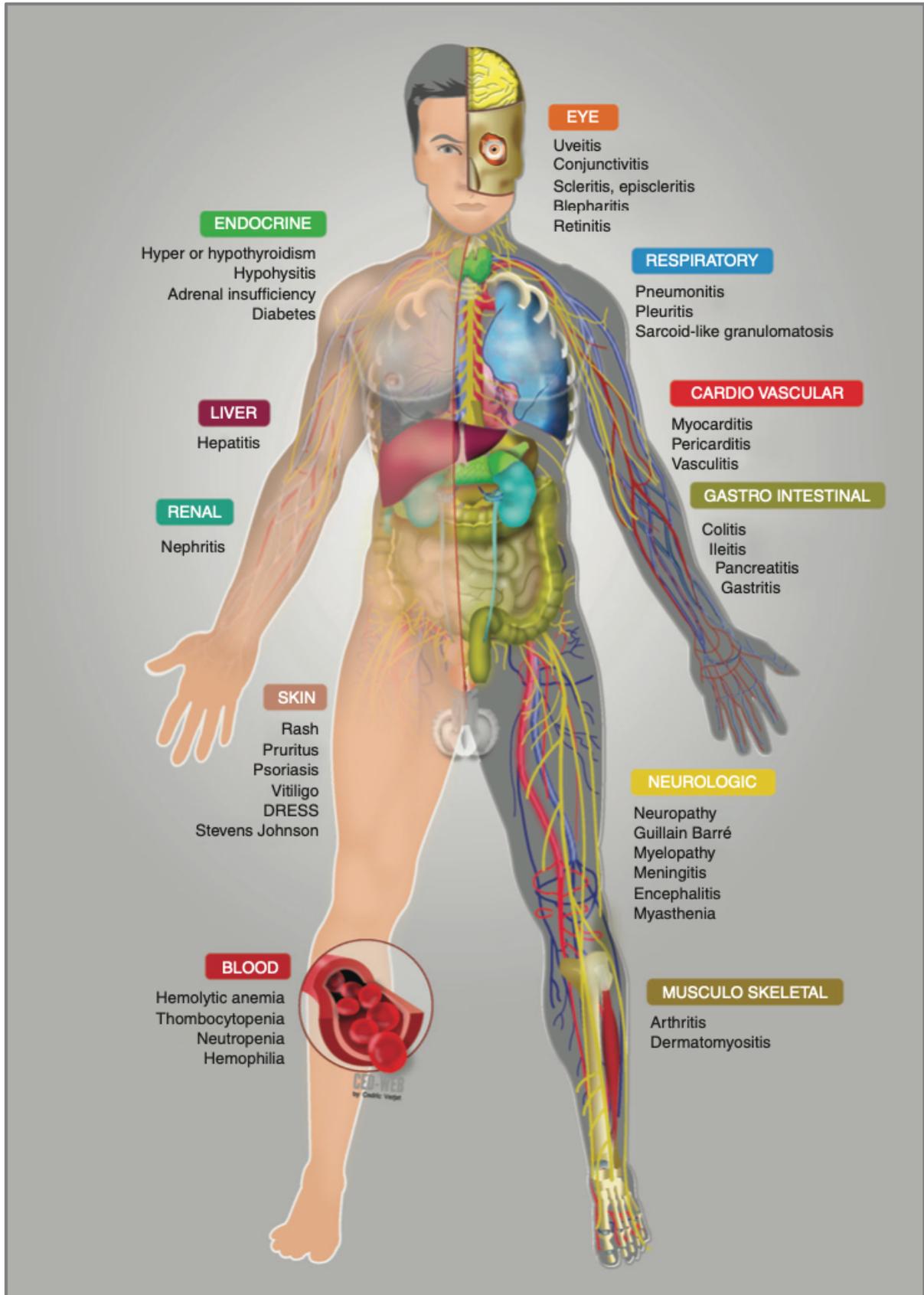


Figure 3 : Spectre de l'immunotoxicité des inhibiteurs de checkpoints, extrait de *Annals of Oncology* (52).

### **II.3.6.2.2. Délai d'apparition**

La plupart des effets indésirables surviennent dans les premières semaines qui suivent l'instauration de l'immunothérapie, mais des toxicités plus tardives sont possibles (49).

La survenue d'effets indésirables immuno-induits après cessation de l'immunothérapie existe également, en lien avec son mécanisme d'action. Des effets survenant entre 12 semaines et 1 an après l'arrêt de l'immunothérapie sont qualifiés d'effets indésirables à « long-terme » tandis que des effets indésirables survenant plus d'un an après l'arrêt de l'immunothérapie sont qualifiés de « chroniques » (53).

### **II.3.6.2.3. Toxicité cutanéomuqueuse**

C'est la plus fréquente des toxicités immuno-induites et également la plus précoce. Son spectre clinique est très large (49). Elle concerne entre 30 et 40% des patients sous anti-PD1/L1 (54).

L'exanthème maculopapuleux non spécifique (EMP) est l'effet indésirable cutané le plus fréquent, survenant chez 49 à 68% des patients sous anti-CTLA4 et environ 20% des patients anti-PD1/L1. L'EMP apparaît le plus souvent entre 3 et 6 semaines après l'initiation du traitement. Il touche généralement le tronc et les extrémités. La forme typique consiste en l'apparition de petites macules et papules érythémateuses formant des plaques (50).

Le prurit est le deuxième effet indésirable cutané immuno-induit le plus fréquent, il peut survenir avec ou sans éruption cutanée. Le prurit co-existe souvent avec l'exanthème maculopapuleux. Il est plus souvent associé aux anti-CTLA4 qu'aux anti-PD1/L1 (50).

D'autres atteintes cutanées, plus rares, sont également possibles telles que l'éruption lichénoïde, la pemphigoïde bulleuse, le syndrome de Steven Johnson, de Lyell ou encore le Drug Reaction with Eosinophilia & Systemic Symptoms (DRESS) syndrome (50).

Les effets indésirables immuno-induits d'ordre dermatologique les plus fréquents sont les moins graves et ne compromettent généralement pas la poursuite du traitement. Les grades 1 et 2 sont généralement traités par des corticoïdes topiques et des crèmes hydratantes. Les atteintes dermatologiques sévères nécessitent un avis dermatologique spécialisé. Dans ces cas-là, l'immunothérapie est suspendue voire définitivement arrêtée et un traitement par corticothérapie systémique est mis en place (49).

Le terminologie CTCAE version 5.0 est en pratique peu adaptée pour la gradation des effets indésirables immuno-induits d'ordre dermatologique. Un outil appelé TOXICAN (55), inspiré de cette classification, mis à jour avec de nouveaux effets indésirables et y associant des illustrations (annexe 1), a été mis en place par une équipe de dermatologues de Nantes afin d'améliorer leur prise en charge (56).

### **II.3.6.2.4. Toxicité digestive**

La toxicité digestive est également un effet indésirable des inhibiteurs de checkpoints. Leur type et leur incidence varie selon le traitement reçu : anti-CTLA4, anti-PD1/L1 ou combinaison des deux (49).

Environ 15% des patients sous anti-PD1/L1 développent des diarrhées (dont 1% de toxicité de grade 3-4), contre 35 à 40% des patients sous anti-CTLA4 (dont 5% de toxicité de grade 3 ou 4) (49).

Les colites et entérocolites sont des complications inflammatoires, rares mais graves, qui constituent la principale cause d'arrêt de l'immunothérapie. Le délai d'apparition est très variable, cette toxicité peut être précoce comme tardive (57). Il existerait des facteurs favorisant la survenue de ces effets indésirables comme notamment des antécédents de maladie inflammatoire chronique de l'intestin ou la prise concomitante d'AINS. La composition du microbiote intestinal fait actuellement l'objet d'études car elle pourrait également avoir un rôle dans la survenue de ces toxicités (49).

Des douleurs abdominales associées doivent impérativement faire rechercher une éventuelle perforation colique dont l'évolution peut être fatale (rapportées chez 1 à 6% des patients sous anti-CTLA4) (57).

Le traitement repose en priorité sur la suspension de l'immunothérapie. Si les traitements symptomatiques ne fonctionnent pas, une corticothérapie per os est mise en place. En cas de toxicité de grade 3 ou 4, une corticothérapie par voie injectable est nécessaire, parfois associée à des anti-TNF $\alpha$  (infiximab). L'immunothérapie est alors contre-indiquée à vie (49,54).

#### **II.3.6.2.5. Toxicité pulmonaire**

Effet indésirable rare de l'immunothérapie, mais d'évolution potentiellement très rapide vers une issue péjorative, la pneumopathie interstitielle diffuse (PID) est la principale cause de décès liée à un effet indésirable immuno-induit (54).

La fréquence des PID est plus importante avec les anti-PD1/L1 qu'avec les anti-CTLA4. L'incidence globale de la PID sous anti-PD1 est de 2,7%, mais celle-ci est plus importante pour les cancers de type Cancer Bronchique Non à Petites Cellules (CBNPC) et les carcinomes rénaux (4,1%) (58).

Le délai d'apparition se situe généralement entre 5 et 12 semaines après l'initiation du traitement. Certaines études suggèrent l'existence de plusieurs facteurs de risque, notamment : âge > 70 ans, sexe masculin, carcinome épidermoïde, antécédent de pneumopathie liée à l'immunothérapie... La symptomatologie est non spécifique, mêlant dyspnée, toux et parfois fièvre. Les patients étant très souvent asymptomatiques, la PID est généralement découverte de façon fortuite sur des TDM de surveillance. Les lésions les plus fréquemment décrites sont des aspects en verre dépoli ainsi que des condensations pulmonaires. (49).

La prise en charge repose avant tout sur l'arrêt de l'immunothérapie et l'administration de corticoïdes. Il est primordial d'éliminer une cause infectieuse. Si elle ne peut être écartée rapidement ou en cas de toxicité sévère, il convient d'ajouter une antibiothérapie probabiliste. Une oxygénothérapie peut aussi s'avérer nécessaire (49). L'absence d'amélioration au bout de 48 heures de corticothérapie doit faire considérer l'instauration d'un traitement par infliximab, mycophénolate mofétil ou cyclophosphamide (54).

#### **II.3.6.2.6. Toxicité endocrinienne**

La toxicité endocrinienne est très répandue, elle peut affecter jusqu'à 40% des patients suivant les molécules utilisées. Les organes majoritairement concernés sont : la glande thyroïdienne, l'hypophyse, les surrénales et le pancréas. Souvent de faible grade, ces toxicités peuvent cependant grandement impacter la qualité de vie des patients, c'est pourquoi il est important de les détecter précocement et de les traiter (51).

Toxicité endocrinienne immuno-induite la plus fréquente, la dysthyroïdie peut toucher jusqu'à 20% des patients. Il s'agit principalement de thyroïdites inflammatoires silencieuses, dont le mécanisme lésionnel fait intervenir la cytotoxicité des lymphocytes T et qui se traduit cliniquement par une phase de thyrotoxicose (hyperthyroïdie) transitoire, suivie d'une hypothyroïdie. Le délai d'apparition moyen est d'environ 6 semaines après l'initiation du traitement. Celui-ci peut cependant être bien plus précoce, comme beaucoup plus tardif (51). Le diagnostic et la prévention repose sur des dosages réguliers de la thyroïdostimuline (TSH). Il est recommandé d'effectuer ce dosage avant l'initiation de l'immunothérapie puis toutes les 4 à 6 semaines (mais également en cas de symptôme évocateur d'une dysthyroïdie). Celle-ci n'est pas systématiquement traitée. Tant qu'elle est a- ou pauci-symptomatique et bien tolérée, il est possible de mettre en place une simple surveillance par des bilans sanguins réguliers. Si symptomatiques, ces toxicités peuvent être améliorées sous traitement adapté : hormonothérapie substitutive par lévothyroxine en cas d'hypothyroïdie, bêta bloquant ou anxiolytiques en cas d'hyperthyroïdie (49).

L'hypophysite est un effet indésirable plus fréquent avec les anti-CTLA4 (10%) qu'avec les anti-PD1/L1 (1%). La présentation clinique est peu spécifique avec par exemple des manifestations liées à l'inflammation hypophysaire : maux de tête, asthénie... Elle peut aussi être en lien avec les insuffisances hormonales secondaires (cortico-, thyro-, somato- et gonadotrope). Le délai d'apparition est plus précoce sous anti-CTLA4 que sous anti-PD1/L1 (environ 12 semaines contre 26). Le diagnostic de certitude repose sur les dosages sanguins hormonaux associés à une IRM hypophysaire. En cas de suspicion d'hypophysite, un avis endocrinologique doit être envisagé (49,51).

Le diabète immuno-induit est un effet indésirable rare qui touche moins de 1% des patients traités par ICI. La quasi-totalité des cas rapportés sont liés aux anti-PD1/L1. Un diabète de type 2 pré-existant peut également être exacerbé par les anti-PD1/L1, nécessitant d'ajuster le traitement antidiabétique du patient (51).

D'autres toxicités d'origine endocrinienne sont possibles : hypoparathyroïdie primaire, syndrome de sécrétion inappropriée d'ADH, syndrome de Cushing... (51)

#### **II.3.6.2.7. Toxicité hépatique**

La prévalence des hépatites auto-immunes induites par les anti-PD1/L1 se situe entre 1 et 6% tandis qu'elle varie de 1 à 25% sous anti-CTLA4. Généralement asymptomatiques, elles sont souvent découvertes grâce aux bilans biologiques réalisés avant chaque cure d'immunothérapie. Avant d'incriminer une toxicité immuno-induite, il est important d'exclure les diagnostics différentiels à savoir : une hépatite virale, des calculs biliaires, ou des métastases hépatiques. En cas de toxicité de grade 1 ou 2, l'immunothérapie sera suspendue le temps d'un retour à la normale et la corticothérapie discutée. Pour des toxicités de grade 3 ou 4, l'immunothérapie sera définitivement arrêtée, une corticothérapie systématiquement instaurée avec éventuellement ajout de mycophénolate mofétil si l'évolution n'est pas assez rapidement résolutive (49).

#### **II.3.6.2.8. Toxicité rhumatologique**

Les toxicités articulaires se manifestent chez environ 35% des patients après une durée moyenne de 70 jours d'immunothérapie. Il s'agit le plus souvent de polyarthralgies inflammatoires, le plus souvent contrôlées par une corticothérapie faible dose.

Il existe d'autres toxicités rhumatologiques : granulomatose, vascularites, lupus... (49).

### II.3.6.2.9. Autres toxicités

Les toxicités immuno-induites peuvent également toucher (49,54) :

- La sphère hématologique : anémie hémolytique auto-immune, éosinophilie, thrombopénie, aplasie, syndrome de relargage cytokinique...
- La sphère cardiaque : rare (<1% des cas) mais de pronostic souvent péjoratif, il s'agit notamment de myocardite, péricardite, insuffisance cardiaque...
- La sphère rénale : insuffisance rénale, néphrite interstitielle...
- La sphère neurologique : neuropathie périphérique, myasthénie, méningo-encéphalite, syndrome de Guillain-Barré...
- La sphère ophtalmologique : uvéite, rétinite...

### II.3.6.2.10. Prévention et prise en charge

Tant que les effets indésirables immuno-induits sont de faibles grades, bien tolérés ou qu'ils peuvent être gérés par des traitements symptomatiques, il est possible de poursuivre l'immunothérapie. Si, par contre, ces effets relèvent d'un grade trop important, l'immunothérapie sera suspendue voire arrêtée définitivement et contre-indiquée à vie.

La gestion des toxicités immuno-induites passe par 5 piliers (52) :

#### Prévenir :

La prévention repose sur plusieurs éléments clefs :

- La bonne connaissance des différentes toxicités immuno-induites afin de pouvoir les reconnaître,
- L'information du patient et des différents professionnels de santé associés, permettant une prise en charge la plus précoce possible,
- La recherche de facteurs de risques pouvant favoriser la survenue d'évènements indésirables d'origines immunologiques (52) :
  - Antécédents personnels ou familiaux de maladies auto-immunes ou de toxicités auto-immunes liées à une précédente ligne d'immunothérapie,
  - Infiltration tumorale pouvant exacerber la réaction inflammatoire,
  - Infections chroniques par un germe opportuniste pouvant raviver la réponse immunitaire dirigée contre le pathogène,
  - Co-médication avec des traitements connus pour être associés à un risque d'auto-immunité iatrogène (certains antihistaminiques, antibiotiques, anti-arythmiques, anti-hypertenseurs etc...) (59),
  - Interactions médicamenteuses (par exemple majoration du risque hémorragique pour les patients sous anticoagulants),
  - Exposition professionnelle (silice, poussières minérales) (52).

### Anticiper :

- Avant l'initiation :
  - Examen clinique, biologique et imagerie, dont les résultats serviront « d'état de référence ».
- Durant le traitement :
  - De nouveaux symptômes ou l'exacerbation de symptômes préexistants doivent systématiquement être investigués,
  - Avant chaque cure d'immunothérapie les examens biologiques de routine (NFS, fonction rénale, hépatique, CRP, bilan de coagulation) doivent être examinés et comparés avec « l'état de référence » afin de déceler toute anomalie. Des variations de la TSH ou une protéinurie doivent être recherchées tous les deux mois environ.
- Après le traitement :
  - Évaluation clinico-biologique tous les 3 mois la première année suivant l'arrêt de l'immunothérapie, puis tous les 6 mois,
  - Recherche de tout symptôme ou aggravation de symptôme pouvant être liés à l'immunothérapie, les effets secondaires pouvant survenir même après l'arrêt du traitement (52).

### Détecter :

La survenue d'un évènement indésirable au cours d'un traitement par immunothérapie peut être liée : à une progression de la maladie, une toxicité immuno-induite, ou un évènement fortuit. Ainsi, tout nouveau symptôme doit faire rechercher une progression de la maladie. Si ce n'est pas le cas, une toxicité immunologique doit être envisagée (52).

### Traiter :

La prise en charge des toxicités immuno-induites est dictée selon la sévérité des symptômes, allant de l'abstention thérapeutique à la corticothérapie plus ou moins forte et parfois même aux biothérapies immunosuppressives (figure 4).

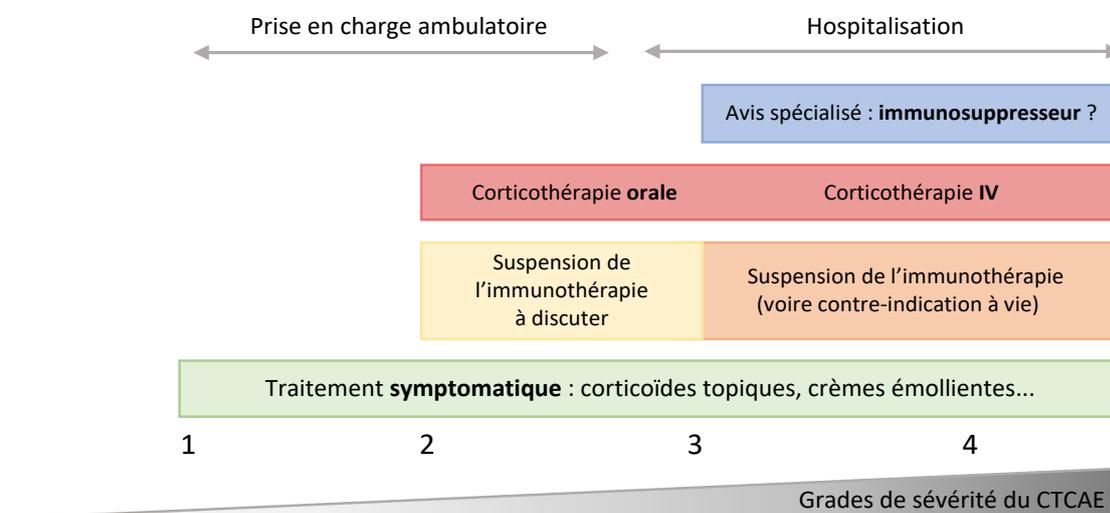


Figure 4 : Prise en charge générale des toxicités immuno-induites selon le grade CTCAE (52).

### Monitorer :

La plupart des effets indésirables immuno-induits régressent avec le temps après interruption de l'immunothérapie.

Pour les plus sévères, l'introduction d'une corticothérapie systémique ou l'instauration de traitements immunosuppresseurs nécessitent la mise en place de surveillances spécifiques (52).

#### **II.3.6.2.11. Lien entre apparition d'effets indésirables immuno-induits et efficacité de l'immunothérapie**

L'essor de l'immunothérapie a révolutionné la prise en charge des carcinomes rénaux avancés et métastatiques, mais tous les patients n'y sont pas répondeurs. Son efficacité se situe entre 15 et 60% selon le type de cancer. Au vu de la prévalence des effets indésirables immuno-induits, il apparaît essentiel d'identifier les patients qui pourront tirer profit de cette thérapeutique tout en excluant les patients pour qui elle s'avérerait, au mieux inefficace, au pire néfaste.

Jusqu'à présent, les études réalisées dans le but d'identifier des biomarqueurs prédictifs d'une bonne réponse à l'immunothérapie se sont essentiellement concentrées sur les signatures tumorales avec notamment le système MisMatch Repair (MMR) et les instabilités microsatellitaires (phénotype MSI), l'expression du PDL1 (particulièrement dans les cancers broncho-pulmonaires) et la charge mutationnelle de la tumeur.

Peu de facteurs prédictifs d'ordre clinique ont été étudiés, c'est pourquoi la survenue d'effets indésirables immuno-induits pourrait éventuellement constituer un marqueur prédictif de bonne réponse à l'immunothérapie.

Plusieurs études ont suggéré une corrélation entre le développement d'effets indésirables immuno-induits et une amélioration du taux de réponse globale, de la survie sans progression et de la survie globale. Cette association a été mise en évidence pour les anti-PD1/L1 mais n'a pas été significative pour les anti-CTLA4 (60).

Certaines études spécifiques aux carcinomes rénaux ont démontré des résultats similaires.

La première, une étude italienne, a montré une amélioration de la survie globale chez les patients développant des effets indésirables immuno-induits, bien qu'elle invoque un possible biais lié à la durée du traitement. En effet, une augmentation de la durée de traitement entraîne une exposition prolongée à l'immunothérapie et donc une probabilité plus élevée de survenue d'effets indésirables immuno-induits (61).

Une étude américaine, rétrospective, monocentrique, a confirmé ces résultats en soulignant, en plus, une association plus spécifique entre effets indésirables endocriniens et amélioration du bénéfice clinique, de la survie globale et de la survie sans progression. Il n'y avait pas de différence significative entre ces améliorations et les différents grades de sévérité des effets indésirables. Cette étude a, quant à elle, atténué l'impact du biais lié à la durée de traitement via plusieurs méthodes dont notamment une analyse de référence 14 semaines après le début de l'immunothérapie (62).

### II.3.6.2.12. Quid du rechallenge de l'immunothérapie après un effet indésirable immuno-induit sévère

La réintroduction de l'immunothérapie après résolution d'un effet indésirable sévère est en plein questionnement. A l'heure actuelle, aucune donnée ne permet de statuer clairement sur la problématique. Les recommandations en vigueur préconisent une contre-indication à vie de l'immunothérapie en cas de toxicité de grade 4, ou de grade 3 qui aurait touché un organe à risque (myocardite, PID, néphrite, hépatite auto-immune, toxicité neurologique) (49).

Le bénéfice du rechallenge de l'immunothérapie après interruption pour effet indésirable sévère doit être évalué avec attention de manière collégiale et multidisciplinaire. Il existe des RCP dédiées à la gestion des toxicités immuno-induites, les RCP ImmunoTox, dont les principaux objectifs sont notamment d'uniformiser les prises en charge et de favoriser les retours d'expériences et le partage d'informations au sujet des effets indésirables immuno-induits (63).

### II.3.7. Evolution de la stratégie thérapeutique et recommandations actuelles

Autrefois de pronostic péjoratif à court terme, le cancer du rein a vu sa stratégie thérapeutique totalement bouleversée à partir de la fin des années 2000, avec la commercialisation des inhibiteurs de tyrosine kinase antiangiogéniques et des inhibiteurs de mTOR (mTORi). Avant cela, les seules thérapeutiques proposées étaient des traitements immunomodulateurs à base d'interféron-alpha ou d'interleukine-2.

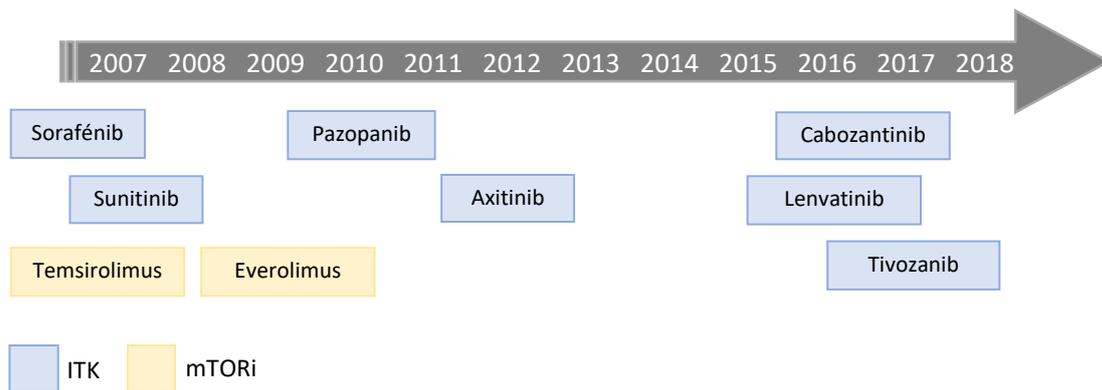


Figure 5 : Chronologie d'apparition des ITK et mTORi indiqués dans le cancer du rein (64).

Dans le même temps, le développement de l'immunothérapie a permis de mettre au point des combinaisons thérapeutiques associant notamment des thérapies ciblées antiangiogéniques à l'immunothérapie inhibitrice de checkpoints.

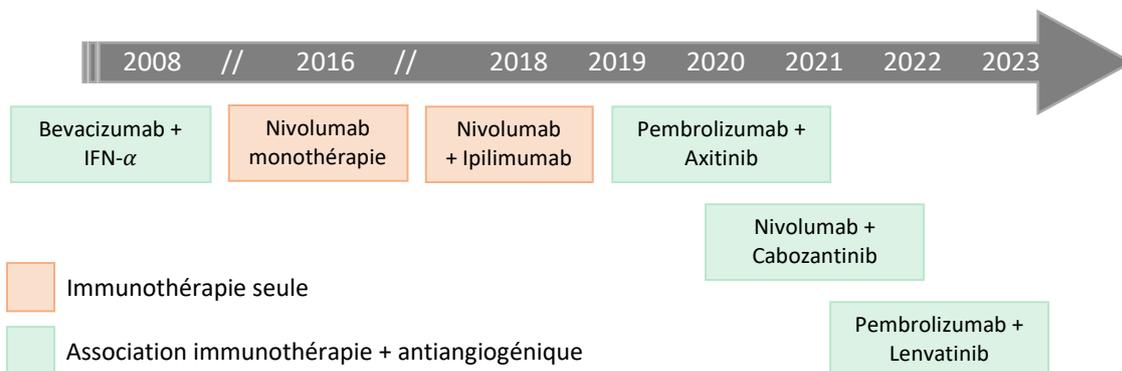


Figure 6 : Chronologie des indications de l'immunothérapie dans le cancer du rein (64).

A l'heure actuelle, l'association d'une immunothérapie inhibitrice de checkpoints à un ITK antiangiogénique est recommandée en première ligne pour les cancers du rein avancés ou métastatiques indépendamment de leur pronostic. Les 3 bithérapies possibles, à savoir, axitinib/pembrolizumab, cabozantinib/nivolumab et lenvatinib/pembrolizumab, sont recommandées avec le même niveau de preuves mais elles ne sont remboursées que dans les carcinomes rénaux à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires.

La double immunothérapie ipilimumab/nivolumab est recommandée en première ligne en cas de pronostic intermédiaire ou défavorable avec le même niveau de preuves que les associations immunothérapie + ITK.

Le sunitinib ou le pazopanib en monothérapie sont des options pouvant être considérées quel que soit le pronostic de l'IMDC et restent aujourd'hui utilisés dans les carcinomes rénaux avancés ou métastatiques autres qu'à cellules claires.

Le traitement de la rechute dépend de la première ligne de traitement reçue par le patient. Si en première ligne une immunothérapie a été instaurée, elle ne sera pas poursuivie en 2<sup>ème</sup> ligne (5).

Tableau 20 : Synthèse des recommandations des traitements de seconde et troisième ligne d'un cancer du rein métastatique à cellules claires (5).

1 <sup>ère</sup> ligne reçue	2 <sup>ème</sup> ligne	3 <sup>ème</sup> ligne
Sunitinib ou Pazopanib	Nivolumab ou Cabozantinib	Cabozantinib ou Nivolumab
Pembrolizumab + Axitinib Nivolumab + Cabozantinib Pembrolizumab + Lenvatinib	ITK anti-VEGF non utilisé en 1 <sup>ère</sup> ligne	Autre thérapie ciblée
Nivolumab + Ipilimumab	ITK anti-VEGF	Autre thérapie ciblée

### II.3.8. Efficacité et tolérance des combinaisons immunothérapie + ITK

Plusieurs études de phase 3 randomisées ont évalué la tolérance et l'efficacité des différentes combinaisons thérapeutiques utilisées dans le cancer du rein. Un tableau comparatif de ces 3 études regroupe leurs résultats principaux (**Tableau 21**).

Les études ayant permis d'obtenir les AMM des bithérapies associant immunothérapie et ITK antiangiogénique sont :

- L'étude KEYNOTE-426 pour axitinib/pembrolizumab (A/P) versus sunitinib (65),
- L'étude CHECKMATE-9ER pour cabozantinib/nivolumab (C/N) versus sunitinib (66),
- L'étude CLEAR pour lenvatinib/pembrolizumab (L/P) versus lenvatinib/évérolimuz versus sunitinib (67).

### Efficacité :

KEYNOTE-426 a montré une survie globale (OS) à 12 mois de 89,9% dans le groupe A/P contre 78,3% dans le groupe sunitinib. La durée médiane de survie sans progression (PFS) était de 15,1 mois dans le groupe A/P contre 11,1 mois dans le groupe sunitinib. Le taux de réponse objective (OR) était de 59,3% dans le groupe A/P versus 35,7% dans le groupe sunitinib (65). L'étude KEYNOTE-426 a donc montré une amélioration significative de la survie globale, de la survie sans progression et du taux de réponse global dans le groupe A/P par rapport au groupe sunitinib.

CHECKMATE-9ER a obtenu des résultats similaires avec l'association C/N versus sunitinib. L'OS à 12 mois était de 85,7% dans le groupe C/N contre 75,6% dans le groupe sunitinib. Après une durée de suivi médiane de 18,1 mois, la durée médiane de PFS était de 16,6 mois pour le groupe C/N contre 8,3 mois pour le groupe sunitinib. Le taux d'OR était de 55,7% dans le groupe C/N contre 27,1% dans le groupe sunitinib (66).

Dans l'étude CLEAR si l'on ne s'intéresse qu'aux données concernant l'association L/P versus sunitinib, l'OS à 12 mois était de 88,2% dans le groupe L/P contre 77,6% dans le groupe sunitinib. La durée médiane de PFS était de 23,9 mois dans le groupe L/P contre 9,2 mois dans le groupe sunitinib. L'OR était de 71% dans le groupe L/P contre 36,1% dans le groupe sunitinib (67).

### Tolérance :

KEYNOTE-426 a montré un taux d'effets indésirables toutes causes confondues, supérieur dans le groupe sunitinib que dans le groupe A/P (99,5% contre 98,4%). Cependant, il y a eu plus d'EI  $\geq$  grade 3 dans le groupe P/A que dans le groupe sunitinib (75,8 contre 70,3%). De même, il y a eu plus d'interruptions de traitement recensées dans le groupe P/A (65).

Dans CHECKMATE-9ER, le taux d'effets indésirables toutes causes confondues était de 99,7% dans le groupe C/N contre 99,1% dans le groupe sunitinib. Il y a eu plus d'EI  $\geq$  grade 3 dans le groupe C/N que sunitinib (75,3% contre 70,6%). Comme précédemment, il y a eu plus d'interruptions de traitement dans le groupe C/N.

L'étude CLEAR a retrouvé un taux d'EI toutes causes confondues de 99,7% dans le groupe L/P contre 98,5% dans le groupe sunitinib. Il y a eu plus d'EI  $\geq$  grade 3 dans le groupe L/P (82,4%) que dans le groupe sunitinib (71,8%). De même, il y a eu plus d'interruptions de traitements dans le groupe L/P.

Ainsi, les modalités de prise particulières de ces nouvelles thérapies ainsi que leurs toxicités rendent indispensable la mise en œuvre systématique de la pharmacie clinique afin d'optimiser la prise en charge médicamenteuse du patient et de la sécuriser tout au long du parcours de soins.

Tableau 21 : Comparatif des 3 essais cliniques étudiant les associations ITK antiangiogénique/immunothérapie versus sunitinib.

Études	KEYNOTE-426	CHECKMATE-9ER	CLEAR
Type	Phase 3, randomisée, ouverte	Phase 3, randomisée, ouvert	Phase 3, randomisée, ?
Stratification	Score IMDC et région géographique	Score IMDC, région géographique et niveau d'expression du PDL1	Score MSKCC et région géographique
Durée médiane de suivi (mois)	12,8	18,1	26,6
Association d'intérêt	Axitinib + Pembrolizumab	Cabozantinib + Nivolumab	Lenvatinib + Pembrolizumab
Effectif du groupe d'intérêt (n <sub>1</sub> )	432	323	355
Groupe contrôle	Sunitinib	Sunitinib	Sunitinib
Effectif du groupe contrôle (n <sub>2</sub> )	429	328	357
OS à 12 mois (%)	89,9	85,7	88,2
PFS médiane (mois)	15,1	16,6	23,9
OR (%)	59,3	55,7	71,0
EI, toutes causes confondues (%)	99,5	99,7	99,7
EI ≥ grade 3, toutes causes confondues (%)	75,8	75,3	82,4
Interruption de traitement, toutes causes confondues (%)*	69,9	-	78,4
Arrêt de traitement toutes causes confondues (%)*	41,2	19,7	37,2

\*Concernant l'interruption ou l'arrêt de l'association, ils prenaient en considération l'une ou l'autre molécule ou les deux en même temps.

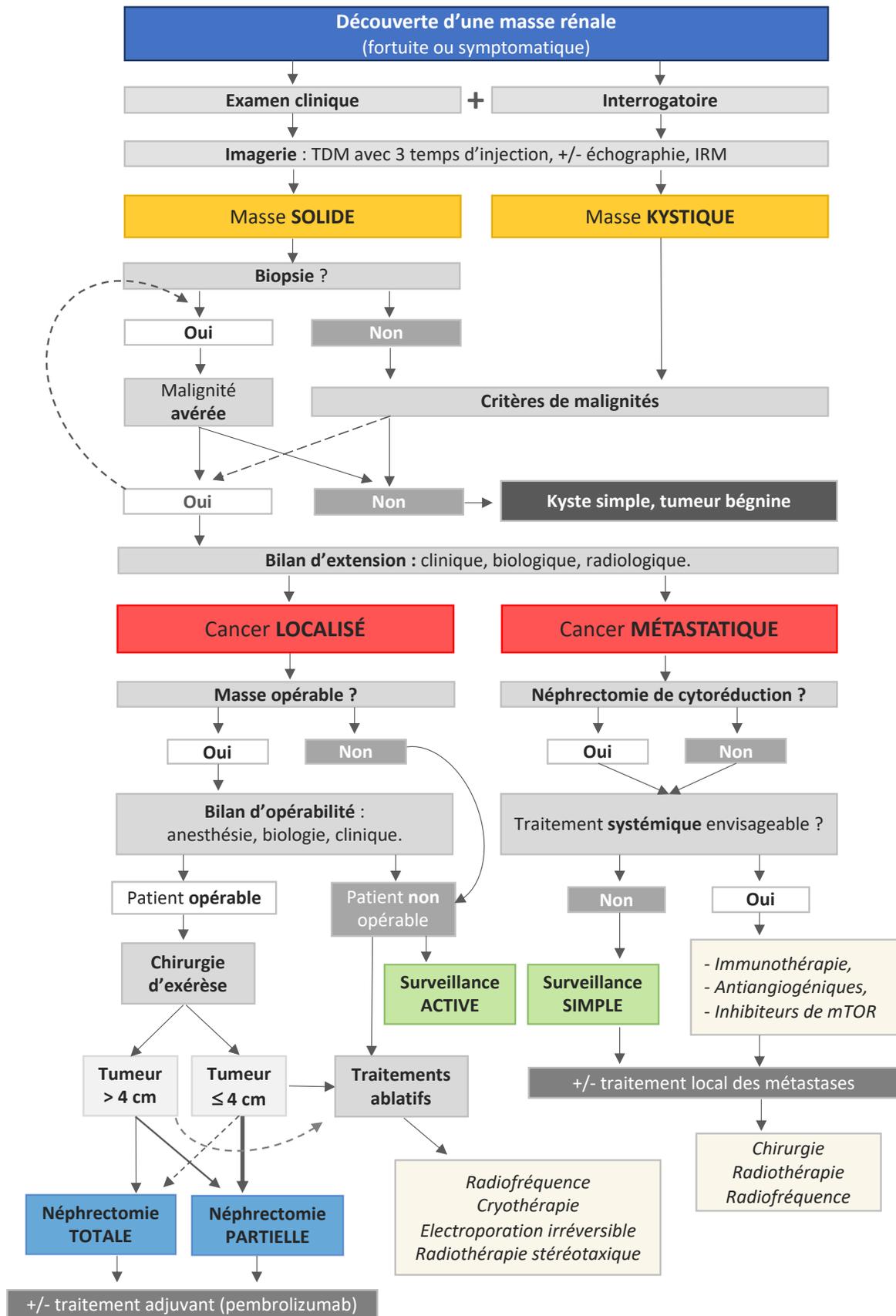


Figure 7 : Synthèse de la stratégie diagnostique et thérapeutique du cancer du rein en 2023.

### III. Principes fondamentaux de la pharmacie clinique

#### III.1. Généralités

La Société Française de Pharmacie Clinique (SFPC) définit la pharmacie clinique comme une « discipline de santé centrée sur le patient dont l'exercice a pour objectif d'optimiser la prise en charge thérapeutique, à chaque étape du parcours de soins. Pour cela, les actes de pharmacie clinique contribuent à la sécurisation, la pertinence et à l'efficacité du recours aux produits de santé » (68).

Le décret du 21 mai 2019 relatif aux pharmacies à usage intérieur définit les actions de pharmacie clinique comme étant :

- « L'expertise pharmaceutique clinique des prescriptions faisant intervenir des médicaments, produits ou objets mentionnés à l'article L. 4211-1 ainsi que des dispositifs médicaux stériles aux fins d'assurer le suivi thérapeutique des patients,
- La réalisation de bilans de médication [...]
- L'élaboration de plans pharmaceutiques personnalisés en collaboration avec les autres membres de l'équipe de soins, le patient, et, le cas échéant, son entourage,
- Les entretiens pharmaceutiques et les autres actions d'éducation thérapeutique auprès des patients,
- L'élaboration de la stratégie thérapeutique permettant d'assurer la pertinence et l'efficacité des prescriptions et d'améliorer l'administration des médicaments [...] » (69).

Ces différentes activités peuvent se découper selon un processus qui s'articule en trois temps (détaillé dans l'annexe 2) : dispensation des produits de santé, bilan de médication, plan pharmaceutique personnalisé (PPP).

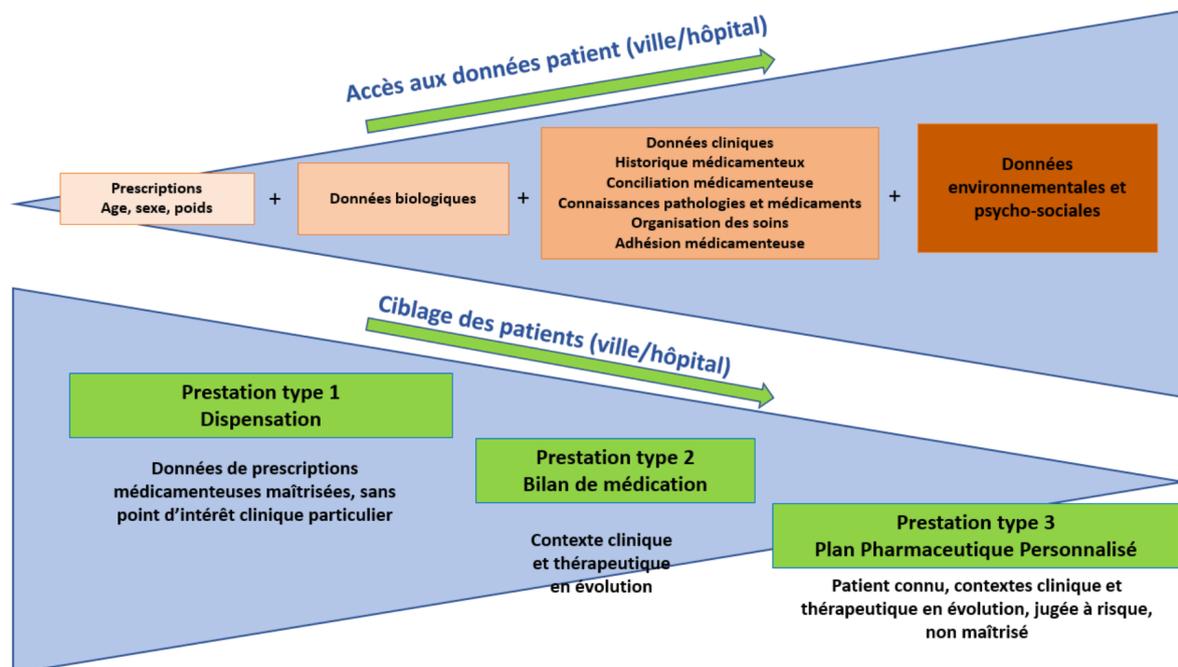


Figure 8 : Modèle intégratif de pharmacie clinique selon Allenet et al. (68).

### III.2. Dispensation des produits de santé

La dispensation d'un médicament est l'acte pharmaceutique qui associe à la délivrance des médicaments « l'analyse pharmaceutique de l'ordonnance médicale si elle existe, la préparation éventuelle des doses à administrer et la mise à disposition des informations et des conseils nécessaires au bon usage des médicaments » (70). Elle peut donc concerner des produits de santé non prescrits, disponibles sans ordonnance (phytothérapie, compléments alimentaires etc...).

La dispensation peut aboutir à la formulation d'intervention pharmaceutique (IP), qui se définit par « toute proposition de modification de la thérapeutique en lien avec un/des produits de santé initiée par le pharmacien. Elle comporte l'identification, la prévention et la résolution des problèmes liés à la thérapeutique. Chaque IP doit être tracée dans le dossier du patient et/ou sur la prescription » (71).

### III.3. Bilan de médication

Le bilan de médication est le résultat d'une conciliation des traitements médicamenteux associée à une expertise pharmaceutique clinique (71).

La conciliation des traitements médicamenteux vise à structurer la prise en charge médicamenteuse du patient tout au long de son parcours de soins. Elle revêt plusieurs objectifs (72) :

- Réduction des erreurs médicamenteuses,
- Diminution du recours à l'hospitalisation,
- Continuité médicamenteuse.

L'expertise pharmaceutique clinique consiste en une évaluation de la « situation médico-pharmaceutique du patient et de ses besoins pharmaco-thérapeutiques au regard des paramètres cliniques et biologiques » contribuant ainsi à sécuriser et optimiser la prise en charge médicamenteuse du patient (71). Elle aboutit, si nécessaire, à la formulation d'IP qui peuvent porter tant sur le versant médicamenteux que physiopathologique (adaptation posologique en fonction de la clairance rénale par exemple).

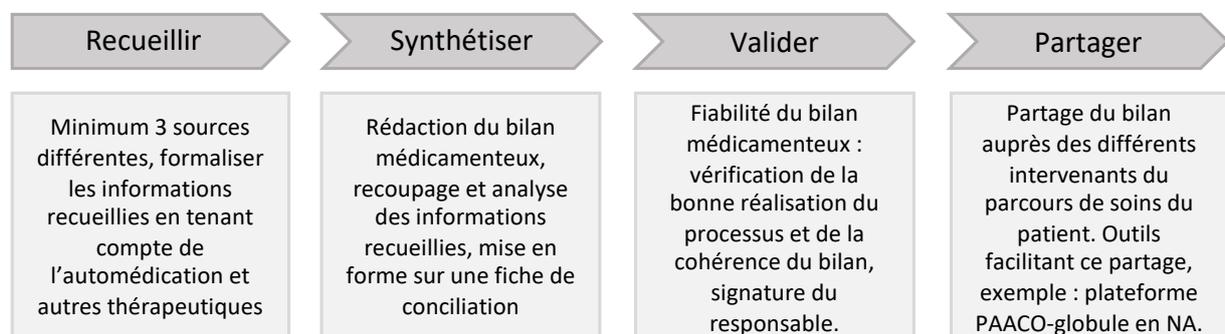


Figure 9 : Les 4 séquences de la conciliation des traitements médicamenteux (adapté selon le Guide de la HAS) (72).

### III.4. Plan pharmaceutique personnalisé

Le plan pharmaceutique personnalisé est un « projet formalisé de suivi thérapeutique individualisé proposé par le pharmacien à l'issue du bilan de médication dans le cadre d'une concertation pluri-professionnelle et négocié avec le patient, dans un souci de continuité des soins » (71).

Le PPP cible préférentiellement les patients identifiés comme « à risque » lors du bilan de médication et les patients pour lesquels un suivi pharmaceutique spécifique doit être mis en place. C'est par exemple le cas des patients d'oncologie débutant un traitement par thérapie orale.

Le PPP est un processus se déroulant en 3 temps :

- Mise en œuvre d'une expertise pharmaceutique clinique à partir des données du dossier patient,
- Mise en place d'un entretien pharmaceutique approfondi avec le patient et/ou ses aidants,
- Formulation d'un avis pharmaceutique issu d'une analyse et aboutissant à des préconisations d'optimisation des traitements (IP du type : proposition d'arrêt de traitement, optimisation des modalités d'administration, adaptation de posologie, mise en place d'un suivi thérapeutique...) (68).

Le parcours de soins du patient cancéreux en oncologie illustre parfaitement la plus-value que peut apporter la pharmacie clinique car il fait généralement intervenir :

- De nombreux acteurs : médecin oncologue, médecin traitant, pharmacien d'officine, pharmacien hospitalier, IDE à domicile...
  - Cette multiplicité peut favoriser la perte d'information. Le pharmacien hospitalier a ainsi pour mission de sécuriser le parcours de soins en veillant au partage des informations entre les différents intervenants. Des outils sont mis à sa disposition afin de faciliter ce travail, par exemple le logiciel PAACO-globule<sup>®</sup> utilisé en Nouvelle-Aquitaine.
- De multiples thérapeutiques :
  - Qui cohabitent très souvent avec les traitements chroniques des patients, exposant ainsi à un risque d'interactions médicamenteuses. Le pharmacien hospitalier participe à la sécurisation de la prise en charge médicamenteuse en vérifiant l'absence d'interactions ou en effectuant des interventions pharmaceutiques visant à les prévenir,
  - Aux modalités parfois complexes : thérapie orale à prendre à domicile engendrant des problématiques d'observance, gestion des effets indésirables... Le pharmacien hospitalier joue alors un rôle dans l'éducation thérapeutique du patient en renforçant l'adhésion au traitement et en lui apprenant à gérer les effets indésirables à domicile.

La pharmacie clinique a donc vocation à sécuriser et optimiser le parcours de soins complexe du patient d'oncologie.

## **IV. Parcours des patients atteints de cancer du rein au centre hospitalier de Brive-la-Gaillarde**

---

### **IV.1. Réunions de Concertation Pluridisciplinaires**

Dans les années 2000, avec l'arrivée des premiers « Plans Cancer », sont nées les Réunions de Concertation Pluridisciplinaires (RCP). Destinées à optimiser et standardiser la stratégie thérapeutique des patients atteints de cancer, elles garantissent la qualité de la prise en charge et permettent de favoriser l'accès aux innovations thérapeutiques.

En oncologie, la RCP est d'autorité légale, telle que définit par l'article D-6124-131 du Code de la Santé Publique (73). C'est une discussion collégiale où les dossiers de patients atteints de cancer sont présentés devant une équipe médicale pluridisciplinaire. Celle-ci est constituée d'au moins 3 médecins de spécialités médicales différentes dont les compétences complémentaires permettent d'assurer la meilleure prise de décision possible, en l'état des recommandations et des données de la science à l'instant où elle se tient. Sont généralement présents : oncologue, radiothérapeute, médecin spécialiste d'organe, anatomopathologiste, médecin nucléaire et radiologue. Un pharmacien hospitalier peut également y assister (74).

Une RCP ne se conclue pas systématiquement sur une intention de traiter. Elle discute de la pertinence des soins en étudiant le rapport bénéfices/risques du choix thérapeutique. De nombreux paramètres sont pris en compte : médicaux (type de cancer, stade...) et individuels (âge, évaluation de l'état général, mode de vie...). Ainsi, la proposition finale est la plus personnalisée possible, pouvant aller de la stratégie thérapeutique standardisée dictée par les recommandations en vigueur, à la décision d'une orientation vers une prise en charge palliative, en passant par l'inclusion dans un essai clinique (75).

Dans le cadre de la prise en charge d'un patient atteint de cancer du rein avancé à cellules claires, la stratégie thérapeutique discutée en RCP porte sur la prise en charge chirurgicale ou non du patient, mais également sur le choix de son protocole anticancéreux. L'association immunothérapie/ITK antiangiogénique est aujourd'hui le gold standard du traitement du carcinome rénal avancé ou métastatique.

### **IV.2. Consultation d'annonce**

A l'issue de la RCP, se tient la consultation d'annonce au cours de laquelle le médecin référent annonce le diagnostic de cancer à son patient et lui présente son projet thérapeutique.

A la suite de l'annonce médicale, le patient va bénéficier d'un temps d'accompagnement soignant avec une infirmière dite « de coordination ». L'infirmière reprend alors avec le patient toutes les informations en lien avec sa prise en charge afin de s'assurer de sa bonne compréhension. Elle lui explique que les perfusions d'immunothérapie se feront en hôpital de jour de cancérologie, tandis que l'ITK se prendra par voie orale à domicile.

Lorsque cela est nécessaire, elle lui présente le principe du dispositif implantable qui lui sera posée pour l'administration de l'immunothérapie. C'est également lors de ce temps d'accompagnement que l'infirmière évalue les besoins en soins de support du patient. Elle peut ensuite l'orienter vers l'assistante sociale, la diététicienne ou encore le psychologue.

Une fois le projet thérapeutique compris et accepté par le patient, un Plan Personnalisé de Soins lui est remis (PPS) (74).

### **IV.3. Plan personnalisé de soins**

Le Plan Personnalisé de Soins ou PPS est un document de synthèse qui formalise le projet thérapeutique proposé au patient à l'issue de la RCP. Il décrit la décision de traitement ainsi que les soins de support éventuellement mis en place pour le patient. Le PPS a vocation à évoluer au fur et à mesure de la prise en charge (74).

### **IV.4. Consultations pluridisciplinaires de primo-prescription d'anticancéreux oral**

Encouragé par les différents « Plan Cancer » (76), le CH de Brive a mis en place des consultations pluridisciplinaires pour les patients bénéficiant d'une primo-prescription d'anticancéreux oral (CPP).

Ces thérapies orales sont souvent banalisées par rapport à la voie injectable et sont considérées, à tort, comme « moins toxiques ». Pourtant ces molécules ne sont pas dépourvues d'effets indésirables et peuvent être responsables de nombreuses interactions médicamenteuses, mais aussi alimentaires ou avec des plantes, notamment chez le sujet âgé polymédiqué (76,77).

Les thérapies par voie orale se prennent à domicile et ont parfois des modalités d'administration particulières. Le patient devenant responsable de sa prise médicamenteuse, le fait de ne plus venir régulièrement à l'hôpital peut altérer son observance et compliquer la gestion des effets indésirables. Le patient doit non seulement être éduqué afin de savoir les reconnaître, mais il doit aussi être capable de suivre les recommandations pour prévenir leur apparition et les limiter.

Les consultations pluridisciplinaires revêtent plusieurs objectifs (77) :

- Évaluer les connaissances du patient (et/ou de son aidant) ainsi que son adhésion au projet thérapeutique,
- Renforcer et améliorer l'observance,
- Vérifier la bonne compréhension des modalités de prise (délivrance d'un plan de prise personnalisé si les modalités sont complexes),
- Transmettre au patient les connaissances nécessaires à la prévention, l'identification et la gestion des effets indésirables éventuels, ainsi que la conduite à tenir en cas de survenue d'effets indésirables graves,
- Réaliser un bilan de médication afin de prévenir la iatrogénie médicamenteuse.

La CPP intervient après la consultation d'annonce. Après avoir vu le médecin, le patient rencontre l'infirmière de coordination en binôme avec le pharmacien hospitalier. Au cours de cette consultation, l'infirmière évalue l'autonomie du patient à domicile. Elle recherche d'éventuels critères de fragilité afin de proposer, si nécessaire, des aides à domicile. Un bilan sur l'état nutritionnel du patient est réalisé afin de l'orienter si besoin vers la diététicienne du service. Une évaluation de la consommation de tabac et d'alcool et également réalisée et, si nécessaire, une consultation d'addictologie est proposée au patient. Enfin, une évaluation de la douleur est effectuée dans le but d'éventuellement ajuster les thérapeutiques antalgiques du patient.

L'IDE et le pharmacien hospitalier évaluent les informations retenues par le patient lors de sa consultation avec le médecin. Ils lui réexpliquent les modalités de prise, et lui remettent un plan de prise personnalisé si nécessaire (annexes 3 et 4). Par exemple, le cabozantinib doit se prendre en dehors des repas, c'est-à-dire au moins 1h avant ou bien 2h après un repas.

Ils refont le point sur les effets indésirables en expliquant au patient les moyens disponibles afin de les prévenir et les limiter. Il est notamment conseillé au patient de surveiller sa tension artérielle en début de traitement (d'autant plus s'il est déjà hypertendu de base), de respecter quelques règles hygiéno-diététiques en cas de troubles du transit, de se protéger du soleil et de bien s'hydrater tout au long de la journée.

Lorsque le patient bénéficie d'un traitement par immunothérapie, les effets indésirables spécifiques immuno-induits lui sont expliqués afin qu'il y soit vigilant. Une carte d'identification de l'immunothérapie, lui sera remise lors de sa première injection en hôpital de jour. Il est conseillé aux patients de toujours conserver cette carte sur eux.

Le pharmacien hospitalier réalise ensuite un bilan de médication complet. Il interroge le patient sur les médicaments qu'il prend au quotidien, le questionne sur la prise éventuelle de médicaments disponibles sans ordonnance, sur la consommation de compléments alimentaires, de vitamines et de phytothérapie. Les habitudes alimentaires des patients peuvent également faire l'objet d'une interrogation, certains aliments pouvant entraîner des interactions avec les anticancéreux oraux (tels que le pamplemousse, l'orange amère de Séville, la réglisse...).

Il effectue ensuite une analyse pharmaceutique des différents traitements du patient. Il peut, si nécessaire, émettre des interventions pharmaceutiques afin d'optimiser ses traitements. Il recherche d'éventuelles interactions médicamenteuses entre les traitements habituels du patient et la thérapie anticancéreuse orale. Par exemple, une prise concomitante d'anti-acides qui diminuerait l'absorption de l'anticancéreux, ou encore des interactions avec des inhibiteurs ou inducteurs enzymatiques qui modifieraient les concentrations soit de la thérapie orale, soit des autres traitements du patient. Mais les interventions pharmaceutiques peuvent aussi porter sur des ordonnances manquantes ou des libellés incomplets.

Ces différentes interventions sont proposées soit à l'oncologue si elles concernent l'anticancéreux oral, soit au médecin traitant si elles concernent le traitement habituel du patient. Elles sont ensuite tracées sur le site Act-IP®, élaboré par la Société Française de Pharmacie Clinique (78).

Le pharmacien évalue ensuite l'observance à l'aide du questionnaire de GIRERD (annexe 5). Ces nouvelles thérapies étant pour la plupart disponibles en ville, il est primordial d'inclure le pharmacien d'officine mais aussi les différents intervenants du parcours de soins du patient dans cette démarche en créant un lien ville-hôpital (76).

Le pharmacien hospitalier identifie la pharmacie d'officine référente du patient et, avec son accord, met en place une coordination ville-hôpital avec : le médecin traitant, la pharmacie d'officine et éventuellement l'IDE libéral. Ainsi, à la suite de la consultation, le pharmacien hospitalier peut affiner son bilan de médication en recoupant les informations obtenues par l'interrogatoire du patient avec les dispensations effectuées par l'officine et/ou avec les informations fournies par l'IDE libéral.

Une fiche d'informations adaptée sur la molécule est remise au patient à l'issue de la consultation.

La consultation se conclue systématiquement par la présentation et la proposition du suivi téléphonique. Ce suivi téléphonique des patients sous thérapie orale est effectué par une infirmière de coordination du pôle d'oncologie.

Un premier appel est prévu à 48h de l'instauration du traitement pour s'assurer que le patient l'a bien débuté et répondre aux éventuelles questions. Les appels suivants sont programmés toutes les semaines, puis tous les quinze jours selon la tolérance et la volonté du patient. L'IDE de coordination évalue l'observance du patient et sa tolérance sur le long terme. En cas de souci, elle alerte l'oncologue ou le pharmacien hospitalier pour mettre en place des mesures correctives (78).

Le compte rendu de la CPP est complété par chaque professionnel de santé y ayant participé : oncologue, pharmacien hospitalier, IDE de parcours. Ce dernier est envoyé aux différents intervenants du parcours de soins du patient avec la fiche d'information destinée aux professionnels de santé.

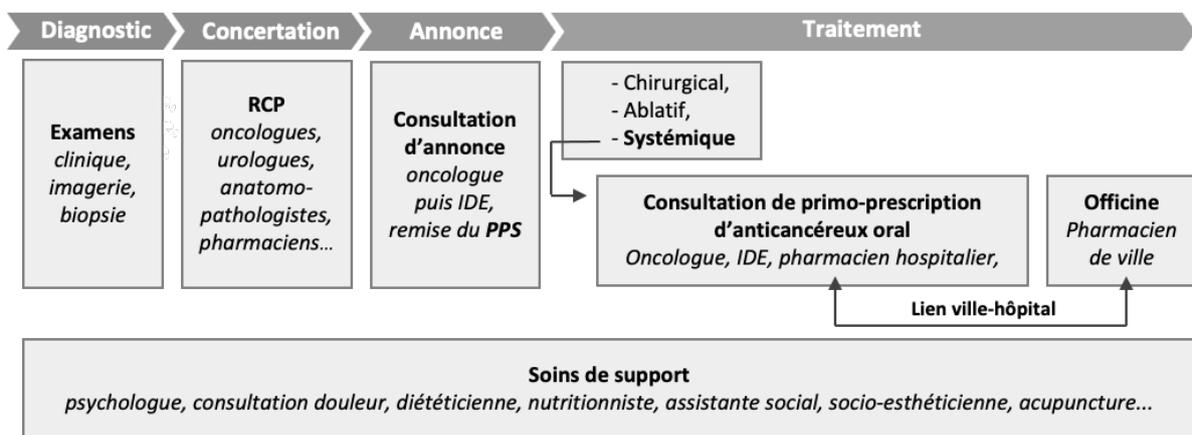


Figure 10 : Représentation schématique du parcours de soin d'un patient atteint d'un cancer rénal à cellule claire localement avancé ou métastatique.

## V. Étude rétrospective sur l'association immunothérapie/ITK antiangiogénique chez les patients atteints de carcinome rénal avancé au CH de Brive

---

### V.1. Introduction

Le cancer du rein est le troisième cancer urologique le plus fréquent en France après celui de la prostate et de la vessie et son incidence ne cesse de croître depuis plusieurs décennies (6). Certains facteurs de risque ont été identifiés tels que l'obésité, l'hypertension artérielle ou encore le tabac (5). Dans le même temps, la survie nette à 10 ans après le diagnostic s'est améliorée, passant de 48% dans les années 90, à 64% en 2010 (79). Cela s'explique en partie par une prise en charge de plus en plus précoce, en particulier grâce aux découvertes fortuites, mais surtout grâce à l'essor de nouvelles thérapeutiques. En effet, la prise en charge des patients atteints de cancer du rein avancé a évolué ces dernières années avec l'arrivée de l'immunothérapie. Le nivolumab a été la première immunothérapie à être indiquée dans la prise en charge des carcinomes rénaux à un stade avancé, en deuxième ligne après un traitement antiangiogénique (80). En 2019, l'association ipilimumab/nivolumab permet aux patients atteints de carcinome rénal de pronostic intermédiaire et défavorable de bénéficier de cette association d'immunothérapie en première ligne de traitement (81). Aujourd'hui, les dernières recommandations de première ligne font la part belle à l'association immunothérapie et inhibiteurs de tyrosine kinase antiangiogéniques, indépendamment du pronostic de la maladie (5).

Ces évolutions ont permis d'améliorer la survie des patients mais elles nécessitent une prise en charge spécifique (4). Les inhibiteurs de tyrosine kinase antiangiogéniques sont des thérapies ciblées orales qui étaient déjà largement utilisées dans la prise en charge des carcinomes rénaux avancés. Ces thérapies impliquent un accompagnement des patients afin de garantir la bonne observance au traitement nécessaire pour assurer son efficacité. Par ailleurs, elles ne sont pas dépourvues d'effets indésirables (76,77). C'est pourquoi, depuis 2015, le CH de Brive a mis en place des consultations pluridisciplinaires pour accompagner les patients lors de la primo-prescription de leur anticancéreux oral. L'immunothérapie, quant à elle, s'administre en perfusion réalisée en hospitalisation de jour toutes les 2 à 3 semaines selon les molécules. Elle est généralement bien tolérée mais elle peut s'accompagner d'effets indésirables immuno-induits qui nécessitent une prise en charge spécifique (52).

L'association immunothérapie/inhibiteur de tyrosine kinase antiangiogénique s'accompagne donc de nouveaux enjeux, notamment au niveau de l'observance médicamenteuse mais aussi dans la prévention et la gestion des effets indésirables. Afin de répondre à ces nouvelles problématiques, il est primordial de mettre en place une bonne coordination entre les différents professionnels de santé intervenant dans le parcours de soins du patient.

Au centre hospitalier de Brive-la-Gaillarde, l'association immunothérapie/ITK antiangiogénique est utilisée depuis 2021 dans la prise en charge des patients atteints de carcinome rénal à un stade avancé. L'objectif de ce travail était d'analyser rétrospectivement l'utilisation de cette bithérapie afin d'en évaluer l'efficacité et la tolérance dans des conditions de vie réelle.

## **V.2. Matériel et méthode**

### **V.2.1. Conception de l'étude**

Une étude descriptive rétrospective a été menée au centre hospitalier de Brive-la-Gaillarde.

Tous les patients adultes atteints d'un carcinome rénal avancé ayant reçu un traitement anticancéreux associant une immunothérapie à un ITK antiangiogénique entre mars 2021 et mars 2023 ont été inclus. La période de fin de recueil des données était juillet 2023.

Les patients ont été identifiés grâce au logiciel CHIMIO® (Computer Engineering), utilisé par l'Unité de Production et Contrôles Pharmaceutiques (UPCP). Les données récoltées provenaient des dossiers électroniques de l'établissement.

### **V.2.2. Données recueillies à l'initiation des traitements**

Les caractéristiques démographiques ont été recueillies (sexe, âge, poids, fonction rénale selon la formule du CKD-EPI et statut OMS), ainsi que les caractéristiques de la maladie (type histologique, stade, localisation des métastases et antécédents de traitement).

Le choix de la thérapeutique et la posologie de l'ITK à l'initiation ont également été collectés.

Le parcours patient a été identifié. A savoir, s'il a bénéficié ou non d'une CPP et si cette CPP a donné lieu à la réalisation d'une intervention pharmaceutique (en spécifiant sa nature).

### **V.2.3. Données recueillies au cours du traitement**

La réponse clinique a été évaluée environ tous les 3 mois, à chaque consultation, et classée en 5 catégories : progression de la maladie, stabilité des lésions, réponse partielle, réponse dissociée et réponse complète.

La progression est définie par l'augmentation de la taille et du volume de la lésion préexistante et/ou l'apparition de nouvelles lésions par rapport à la consultation précédente.

La maladie est dite stable lorsque la taille des lésions n'a ni diminué, ni progressé depuis la mise sous traitement.

La réponse partielle est caractérisée par la persistance de la maladie malgré la diminution d'autres lésions.

La réponse dissociée est définie par une diminution de certaines lésions mais une augmentation d'autres.

Enfin, la réponse complète est définie par la disparition de la maladie.

La tolérance au traitement a été évaluée sur la survenue d'effets indésirables, leur nature, le délai d'apparition et leur degré de sévérité (selon la classification du CTCAE version 5.0).

Toutes les modifications apportées aux traitements ont été collectées : adaptation de posologie de l'ITK, pause thérapeutique et arrêt définitif de traitement. Toutes les raisons de ces changements ont été analysées.

Les statistiques descriptives ont été réalisées grâce au logiciel statistique JASP Team (2023). JASP (Version 0.13)[Computer software]. Elles sont présentées par des moyennes, des médianes, et des inter-quartiles (25%, 75%) pour les variables quantitatives. Les variables qualitatives sont exprimées sous forme de pourcentages.

## V.3. Résultats

### V.3.1. Caractéristiques des patients à l'inclusion

Vingt-trois patients ont été inclus dans l'étude. Majoritairement des hommes, avec un âge médian de 67 ans. Les caractéristiques des patients à l'instauration de leur traitement sont décrites dans le **Tableau 23**.

Plus de 95% des patients inclus dans l'étude présentaient un carcinome rénal à cellules claires (CRCC). Le seul autre type histologique retrouvé était le carcinome papillaire, pour un patient.

Le grade tumoral des patients à l'instauration variait de l'ISUP 1 à l'ISUP 4, avec une majorité de grade ISUP 2. A noter que le grade tumoral n'a pas été retrouvé pour trois patients.

A l'instauration de la bithérapie, plus de 60% des patients présentaient une maladie d'emblée métastatique. Environ 50% des patients inclus présentaient des métastases pulmonaires, plus de 25% des métastases ganglionnaires et 13% osseuses. Environ 9% des patients avaient des métastase hépatique et 9% présentaient des métastases au niveau du rein-controlatéral. Douze patients présentaient de multiples localisations métastatiques.

Plus de 65% des patients avaient préalablement bénéficié d'une néphrectomie antérieure.

A noter que presque 70% des patients présentaient une insuffisance rénale avec un DFG inférieur à 60 mL/min selon la formule du CKD-EPI.

### V.3.2. Caractéristiques liées aux traitements

La bithérapie la plus instaurée était l'association pembrolizumab/axitinib (P/A) pour plus de deux tiers des patients, les autres ayant reçus l'association nivolumab/cabozantinib (N/C).

Trois patients ont bénéficié d'une adaptation de posologie de l'ITK à l'instauration de leur traitement avec une concession de dose liée à une altération de leur état général : un patient ayant reçu l'association nivolumab/cabozantinib, pour lequel la posologie du cabozantinib a été diminué à 20 mg par jour et les deux autres ayant reçu la combinaison pembrolizumab/axitinib et pour lesquels la posologie a été réduite à 3 mg deux fois par jour.

Lors de l'initiation de la bithérapie, des ordonnances pour la gestion des effets indésirables ont été remises à plus de 90% des patients. Ces prescriptions comportent notamment des traitements de support visant, si nécessaire, à soulager ou prévenir l'apparition d'effets indésirables : préparation kératolytique à base d'urée, anti-diarrhéiques, antiémétique, bain de bouche au bicarbonate de sodium.

### V.3.3. Parcours patients

Seize patients sur 23 ont bénéficié d'une CPP avant l'initiation de leur traitement. Une intervention pharmaceutique a été réalisé auprès de sept patients. Parmi ces interventions, quatre étaient liées à la détection d'interactions médicamenteuses. Trois concernaient la co-administration de l'ITK avec un inhibiteur de la pompe à protons (IPP) avec un risque de diminution de l'absorption digestive de l'ITK. La dernière portait sur le risque de cumulation de myélotoxicité entre l'ITK et un médicament issu du traitement chronique du patient. Les deux dernières interventions pharmaceutiques étaient liées à des prescriptions manquantes. Pour la première, il s'agissait de l'absence de prescription de traitements de support afin de limiter la survenue d'effets indésirables et pour la seconde, l'absence d'un monitoring spécifique concernant les fonctions thyroïdiennes et rénales.

Tableau 22 : Caractéristiques démographiques des patients à l'inclusion (n = 23).

Caractéristiques	Médiane (Q1 ; Q3)	n (%)
<b>Sexe</b>		
Homme		18 (78,3%)
Femme		5 (21,7%)
<b>Age (années)</b>		
	67,0 (63,2 ; 75,2)	
<b>Performans status</b>		
0		5 (21,7%)
1		12 (52,2%)
2		4 (17,4%)
3		0 (0%)
Non retrouvé		2 (8,7%)
<b>Histologie</b>		
CRCC		22 (95,7%)
Carcinome papillaire		1 (4,3%)
<b>Grade tumoral</b>		
ISUP 1		2 (8,7%)
ISUP 2		8 (34,8%)
ISUP 3		5 (21,7 %)
ISUP 4		5 (21,7%)
Non retrouvé		3 (13,0%)
<b>Métastatique d'emblée</b>		
		14 (60,9%)
<b>Localisations des métastases</b>		
Pulmonaires		12 (52,2%)
Ganglionnaires		6 (26,1%)
Hépatiques		2 (8,7 %)
Osseuses		3 (13,0%)
Rein contro-latéral		2 (8,7%)
<b>Traitement chirurgical</b>		
		15 (65,2%)
<b>Association reçue</b>		
Nivolumab/Cabozantinib (N/C)		7 (30,4%)
Pembrolizumab/Axitinib (P/A)		16 (69,6%)
<b>Adaptation de posologie à l'initiation</b>		
		3 (13,0%)
<b>Insuffisance rénale (DFG &lt; 60 mL/min)</b>		
		16 (69,6%)
<b>Polymédication (&gt; 5 traitements chroniques)</b>		
		14 (60,9%)
<b>Ordonnance pour traitements de support</b>		
		21 (91,3%)

### V.3.4. Suivi

La durée médiane de traitement par bithérapie était de 6,5 mois. Les différents motifs d'arrêt sont décrits dans le **Tableau 24**. Au moment de l'analyse des données, neuf patients étaient toujours en cours de traitement, dont deux sous ITK en monothérapie.

Tableau 23 : Suivi des patients inclus dans l'étude (n = 23)

Patients (n°)	Durée de traitement (mois)	État de la bithérapie au moment de l'analyse	Motif si arrêt de traitement
1	1,5	Arrêt	Décès
2	2	Arrêt	Toxicité
3	2	Arrêt	Décès
4	2,5	Arrêt	Décès
5	2,5	Arrêt	Progression
6	3	Arrêt	Progression
7	3	Arrêt	Décès
8	4	Arrêt	Toxicité
9	6	Arrêt	Toxicité
10	6	Arrêt	Progression
11	6	Arrêt	Progression
12	6	En cours	-
13	10	En cours	-
14	11	ITK en monothérapie	-
15	18	Arrêt	Réponse complète
16	19	En cours	-
17	19	Arrêt	Toxicité
18	21	Arrêt	Toxicité
19	21	ITK en monothérapie	-
20	24	En cours	-
21	25	En cours	-
22	26	En cours	-
23	26	En cours	-

Au total, 14 patients ont arrêté la bithérapie :

- Quatre pour progression de leur maladie, et ce, dans les 3 premiers mois de traitement,
- Cinq pour problème de tolérance,
- Un patient a stoppé la bithérapie au bout de 18 mois car il était en réponse complète,
- Quatre patients sont décédés au cours du traitement, et ce, dans les 3 premiers mois suivant l'instauration.

A noter que les quatre patients qui ont stoppé la bithérapie pour progression de leur maladie sont décédés par la suite, sans initier de deuxième ligne de traitement. Au total, au cours du suivi, huit patients sont donc décédés.

### V.3.5. Efficacité

Une réponse objective au traitement a été obtenue chez plus de 60% des patients (**Tableau 25**). Pour environ 22 % d'entre eux, il n'a pas été possible de statuer sur l'efficacité, la bithérapie ayant été stoppée avant la première évaluation.

Tableau 24 : Évaluation de l'efficacité des traitements (n = 23).

Réponse aux traitements	Effectif n (%)
Réponse complète	5 (21,7%)
Réponse partielle	3 (13,0%)
Réponse dissociée	3 (13,0%)
Stabilité	3 (13,0%)
Progression	4 (17,4%)
Indéfini	5 (21,7%)

Presque 22% des patients ont obtenus une réponse complète. Parmi ces cinq patients, le traitement a été stoppé chez deux patients pour toxicité et chez un troisième en raison de la réponse complète. Au moment de l'analyse, ces trois patients avec une réponse complète pour lesquels le traitement a été suspendu étaient toujours en surveillance. Enfin, deux patients en réponse complète sont toujours en cours de traitement dont un sous ITK en monothérapie.

### V.3.6. Tolérance

Tous les patients ont présenté au moins un effet indésirable au cours de leur traitement et plus de 70% en ont recensés plusieurs.

Les 4 types de toxicités les plus retrouvées étaient, par ordre de fréquence : la toxicité cutanée (65,2%), l'asthénie (rapportée chez 48% des patients), la toxicité digestive (43,5%) et la toxicité endocrinienne (39,1%).

Au sein de chaque sphère d'organe, les toxicités étaient le plus souvent multiples. Au total, 66 effets indésirables différents ont été recensés dans notre population. L'ensemble de ces toxicités sont détaillées dans le **Tableau 26** et les grades de leur sévérité dans le **Tableau 27**.

La toxicité cutanée se manifestait majoritairement par la survenue de prurits, de mucites et de SMP. Ces toxicités étaient essentiellement de grade 1. Néanmoins, un cas de toxidermie grade 4 a été recensé.

La toxicité digestive a largement été dominée par la survenue de diarrhées. Ces dernières étaient à plus de 80% de grade 1 ou 2. L'anorexie, majoritairement de grade 1, a également été retrouvée chez un peu moins de 15% des patients. Un patient a présenté un effet indésirable digestif grave de type perforation gastro-intestinale.

La toxicité endocrinienne s'est principalement caractérisée par la survenue d'hypothyroïdies (77,8%) ayant nécessité la mise en place d'un traitement substitutif par lévothyroxine.

Un peu plus de 20% des patients ont présenté une toxicité hépatique qui s'est manifestée dans 80% des cas par une cytolysse de grade 1 ou 2. Un cas de cholestase a été notifié.

Tableau 25 : Description des effets indésirables recensés (n = 66)

Toxicités	n (%)
<b>Toxicité cutanée</b>	<b>21 (31,8%)</b>
Érythème Maculo-Papuleux	3 (4,5%)
Rash	1 (1,5%)
Prurit	6 (9,1%)
Sècheresse cutanée	1 (1,5%)
Mucite/aphtes	5 (7,5%)
Syndrome Main-Pied	3 (4,5%)
Exacerbation psoriasique	1 (1,5%)
Toxidermie	1 (1,5%)
<b>Divers</b>	<b>13 (19,7%)</b>
Asthénie	11 (16,7%)
HTA	1 (1,5%)
Toxicité neurologique	1 (1,5%)
<b>Toxicité digestive</b>	<b>11 (16,7%)</b>
Diarrhées	7 (10,6%)
Anorexie	3 (4,5%)
Perforation gastro-intestinale	1 (1,5%)
<b>Toxicité endocrinienne</b>	<b>9 (13,6%)</b>
Hypothyroïdie	7 (10,6%)
Hyperthyroïdie	1 (1,5%)
Déséquilibre d'un diabète préexistant	1 (1,5%)
<b>Toxicité hépatique</b>	<b>5 (7,6%)</b>
Cytolyse	4 (6,1%)
Cholestase	1 (1,5%)
<b>Toxicité pulmonaire</b>	<b>3 (4,5%)</b>
Toux	1 (1,5%)
Dyspnée	2 (3,0%)
<b>Toxicité rénale</b>	<b>2 (3,0%)</b>
Insuffisance rénale	2 (3,0%)
<b>Toxicité rhumatologique</b>	<b>2 (3,0%)</b>
Arthrite	1 (1,5%)
Polyarthrite rhumatoïde	1 (1,5%)

Moins de 10% des patients ont développé une toxicité d'ordre pulmonaire. Cette dernière était essentiellement marquée par une dyspnée ou une toux de grade 1.

Deux patients ont déclaré des effets indésirables rhumatologiques : l'un une polyarthrite rhumatoïde et l'autre une arthrite.

Une toxicité neurologique a été recensée chez deux patients. Deux cas d'insuffisance rénale et un cas d'HTA ont également été retrouvés.

La majorité des effets indésirables survenait dans les deux premiers mois de traitements. Les toxicités cutanées, les diarrhées et la fatigue étaient d'apparition plus précoce que les troubles endocriniens et hépatiques.

Une pause thérapeutique a été nécessaire chez tous les patients de l'étude en raison de problème de tolérance soit lié à l'ITK soit lié à l'immunothérapie.

Tableau 26 : Sévérité des effets indésirables les plus fréquemment retrouvés (rapportée à l'effectif de chaque toxicité).

Sévérité des principaux effets indésirables	n (%)
<b>Asthénie, (n = 11)</b>	
Grade 1	9 (81,8%)
Grade 2	1 (9,1%)
Grade 3	1 (9,1%)
<b>Diarrhées, (n = 7)</b>	
Grade 1	3 (42,8%)
Grade 2	3 (42,8%)
Grade 3	1 (14,3%)
<b>Prurit, (n = 6)</b>	
Grade 1	5 (83,3%)
Grade 2	1 (16,7%)
<b>Mucites &amp; aphtes, (n = 5)</b>	
Grade 1	4 (80,0%)
Grade 2	1 (20,0%)
<b>Cytolyse, (n = 4)</b>	
Grade 1	3 (75%)
Grade 2	1 (25%)
<b>EMP, (n = 3)</b>	
Grade 1	3 (100%)
<b>SMP, (n = 3)</b>	
Grade 1	3 (100%)

### V.3.7. Management des toxicités

Huit patients ont bénéficié d'une diminution posologique de leur ITK pour pallier aux effets indésirables, dont deux de deux paliers de dose. La posologie du cabozantinib a été diminuée à 20 mg par jour et celle de l'axitinib à 3 mg deux fois par jour puis 2 mg deux fois par jour.

En dehors des adaptations apportées au traitement, la gestion des EI a nécessité l'initiation de traitements symptomatiques et même de corticothérapie dans certains cas.

Au total, cinq patients ont stoppé le traitement (ITK et immunothérapie) pour cause d'effets indésirables.

Trois patients ont stoppé d'emblée la bithérapie (les deux molécules en même temps) :

- Un arrêt précoce après seulement deux mois de traitement en raison d'une toxidermie de grade 4,
- Un arrêt en raison de diarrhées non résolutive malgré de multiples pauses thérapeutiques et une concession de dose sur l'ITK après quasiment deux ans de traitement,
- Un arrêt pour syndrome confusionnel et insuffisance rénale après une pause et une concession de dose sur l'ITK après six mois de traitement.

Deux patients ont arrêté la bithérapie de manière décalée :

- Chez un patient, l'ITK a d'abord été stoppé au bout de six mois de traitement pour cause de toxicité cutanée de type de SMP. L'immunothérapie a été poursuivie seule pendant plus d'un an avant d'être elle aussi arrêtée pour altération de l'état général (AEG) suite à des complications en lien avec un choc hémorragique.
- A l'inverse, chez le dernier patient ayant stoppé la bithérapie, l'immunothérapie a été arrêtée pour cytolyse hépatique après 4 mois de traitement. Le TKI a été poursuivi 2 mois supplémentaires avant d'être lui aussi suspendu pour toxicité cutanée et AEG.

Après 18 mois de traitement, deux patients ont stoppé l'immunothérapie pour toxicité cutanée mais étaient toujours sous ITK en monothérapie avec une concession de dose.

Parmi les cinq patients qui ont arrêté la bithérapie en raison d'un problème de toxicité, deux sont décédés et les trois autres en surveillance. Ils n'ont pas bénéficié de nouvelles lignes de traitements, hormis des séances de radiothérapie sur les cibles qui ont progressées pour deux patients.

#### **V.4. Discussion**

L'avènement des combinaisons associant un ITK antiangiogénique à l'immunothérapie a fait évoluer le pronostic du cancer du rein.

En dehors des études ayant permis l'obtention des différentes AMM des bithérapies, il existe peu de données sur leur utilisation dans des conditions de vie réelle.

Les caractéristiques démographiques des patients inclus dans notre étude sont cohérentes avec les données retrouvées dans la littérature. Le profil des patients atteints de carcinomes rénaux est le suivant : une majorité d'hommes, d'âge médian entre 60 et 70 ans, avec des tumeurs d'histologie principalement de type CRCC, souvent comorbides et polymédiqués et souffrant généralement d'insuffisance rénale (5,9).

Dans notre étude, environ deux-tiers des patients ont bénéficié de l'association axitinib/pembrolizumab. Cette différence de proportion est essentiellement due à la chronologie d'apparition de ces bithérapies et aux habitudes de prescription. En effet, l'association pembrolizumab/axitinib a obtenu son AMM dans le cadre du cancer du rein avancé ou métastatique en première ligne, plus d'un an avant l'association nivolumab/cabozantinib (82,83).

Alors qu'aucune adaptation posologique n'est recommandée à l'initiation d'un ITK, trois patients ont, dans notre étude, bénéficié d'une concession de dose en raison d'une altération de leur état général par mesure de précaution. Deux d'entre eux ont par la suite bénéficié du traitement à pleine dose. Le dernier patient est quant à lui décédé moins de deux mois après l'instauration.

Plus de 60% des patients de notre étude ont obtenu une réponse objective au traitement. Cela semble cohérent avec les résultats obtenus par les différents essais cliniques (entre 55 et 59%) (65,66).

A l'issue de notre étude, 21,8% des patients avaient obtenu une réponse complète ce qui est plus important que dans les études KEYNOTE-426 et CHECKMATE-9ER (environ 6 et 8% respectivement) (65,66). Cette proportion discordante pourrait s'expliquer par le manque de puissance de notre étude, mais aussi par le profil des patients.

La réponse au traitement était indéfinie dans plus de 20% des cas dans notre étude, contre environ 6% dans les essais cliniques réalisés (65,66). Cela s'explique notamment par le fait que quatre patients de notre étude (soit un peu plus de 17% de l'effectif) sont décédés dans les trois premiers mois suivant l'initiation du traitement, avant d'avoir eu le premier rendez-vous de contrôle.

Ces données laissent suggérer que la réponse à ces bithérapies est très variable d'un patient à un autre. A ce jour, les facteurs cliniques, démographiques, ou liés à la maladie qui sont associés à une meilleure réponse au traitement ne sont pas connus. Il est possible que la survenue d'effets indésirables immuno-induits soit un critère de meilleure réponse à l'immunothérapie comme le laissent supposer certaines études (60). La nôtre suggère que certains patients arrêtent précocement la bithérapie (durée de traitement inférieure à 6 mois) alors que d'autres semblent être de longs répondeurs avec des durées de traitement dépassant les 18 mois. Elle laisse également supposer que, passés les 6 premiers mois de traitement, les patients qui n'ont pas arrêté la bithérapie peuvent potentiellement prétendre à de longues durées de traitement et donc tirer un meilleur profit de ces thérapeutiques.

Notre étude met également en évidence que les associations ITK/immunothérapie ne sont pas dénuées d'effets indésirables. Tous nos patients ont ressenti au moins un effet indésirable au cours du suivi, ce qui est légèrement supérieur aux chiffres retrouvés dans les essais cliniques KEYNOTE-426 et CHECKMATE-9ER (65,66). L'enjeu subséquent est donc la gestion des toxicités imputées à ces combinaisons thérapeutiques. En effet, notre étude montre qu'un grand nombre de malades se voit contraint de suspendre, différer, voire stopper définitivement toute ou partie du traitement en raison de la survenue d'effets indésirables ce qui pourrait potentiellement compromettre leur efficacité.

Les essais cliniques KEYNOTE-426 et CHECKMATE-9ER retrouvaient un taux d'arrêt de traitement (ITK, immunothérapie, ou les deux) pour effets indésirables (toutes causes confondues), d'environ 41% et 20% respectivement (65,66). Le taux d'arrêt de traitement pour toxicités dans notre étude était de 22% environ et semble donc en adéquation avec les données retrouvées dans les essais cliniques.

Parmi les toxicités les plus fréquemment retrouvées, l'asthénie a été ressentie par presque 48% des patients au cours de l'étude. Ce chiffre est largement plus important dans notre étude que dans les données des essais cliniques ayant permis d'obtenir les autorisations de mise sur le marché des différents ITK (65,66).

Cette différence peut s'expliquer par le suivi téléphonique rapproché mis en place pour les patients sous ITK. En effet, les infirmières de coordination de l'établissement assurent un suivi téléphonique régulier permettant de faciliter le recensement des effets indésirables.

La toxicité cutanée a impacté environ 65% des patients. Prise séparément, la survenue de prurit, mucites et SMP était plus faible dans notre étude que dans les essais cliniques (65,66). Cette différence peut s'expliquer par la prescription quasi systématique de traitements visant à prévenir l'apparition d'effets indésirables cutanés, notamment la prescription de bain de bouche pluri quotidien au bicarbonate de sodium en prévention des mucites, mais aussi de crème à base d'urée à utiliser bi quotidiennement sur la paume des mains et la plante des pieds en prévention des SMP, ainsi que la prescription de crème hydratante pour le reste du corps à appliquer une fois par jour. De plus, une attention particulière est accordée sur les toxicités cutanées lors des CPP. L'IDE de coordination et le pharmacien hospitalier insistent sur la mise en œuvre systématique de ces moyens de prévention ainsi que sur l'importance d'une bonne hydratation quotidienne et sur la protection vis-à-vis du soleil (port d'un chapeau, crème solaire).

La toxicité digestive a concerné environ 45% des patients, essentiellement liée à la survenue de diarrhées (environ 30% des patients). L'étude KEYNOTE-426 retrouvait quant à elle 54% d'EI de type diarrhées, et l'étude KEYNOTE 9ER environ 64% (65,66). Nos données semblent ainsi inférieures à celle retrouvées dans les essais cliniques.

La toxicité endocrinienne a été essentiellement marquée par l'apparition d'hypothyroïdies (environ 30% des patients). Selon les données déjà publiées, celles-ci touchent habituellement près de 35% des patients. La toxicité endocrinienne étant plutôt tardive, notre légère sous proportion s'explique probablement par une durée médiane de traitement de notre étude inférieure à celle des essais cliniques (6,5 mois contre 8,3 mois pour KEYNOTE-426 et 13,3 mois pour CHECKMATE-9ER) (65,66).

Enfin, notre étude laisse suggérer que les diarrhées et les toxicités cutanées de type prurit sont les plus difficiles à gérer car elles ont entraîné des arrêts de traitement chez cinq patients de notre étude. La difficulté de prise en charge de ces effets indésirables peut s'expliquer par le fait qu'ils peuvent être aussi bien imputables à l'immunothérapie qu'à l'ITK. Les adaptations de traitement sont ainsi plus compliquées à réaliser. A l'inverse, la toxicité endocrinienne, en lien avec l'immunothérapie semble facilement gérable avec un traitement substitutif. De même, le SMP, caractéristique des ITK, semble résolutif avec une concession posologique et les traitements locaux.

Un point fort de notre étude est qu'elle a été menée dans des conditions de vie réelle et qu'elle met en évidence la nécessité d'un suivi renforcé des patients en raison du profil de tolérance de ces bithérapies.

Malheureusement, sa limite principale a été le manque de puissance lié à notre faible effectif. En effet, celui-ci ne nous a pas permis de comparer la tolérance et l'efficacité entre les deux combinaisons thérapeutiques. Pour les mêmes raisons, il ne nous a pas été possible d'évaluer si la réalisation d'une CPP à l'instauration du traitement avait eu un impact sur le reste de la prise en charge des patients.

Ce dernier point serait intéressant à étudier. En effet, les ITK sont des molécules disponibles en officine de ville et le patient les prend à domicile. Il est donc important que celui-ci comprenne les enjeux d'une bonne observance. De même, l'accompagnement du patient, en particulier à l'initiation avec les CPP, semble primordial afin de prévenir et d'assurer la prise en charge précoce des effets indésirables. Le pharmacien hospitalier et l'IDE de coordination jouent un rôle majeur à ce niveau, en particulier vis-à-vis de la prévention des effets indésirables plutôt liés à l'ITK : toxicité cutanée de type mucites, SMP et prurit. En dispensant les conseils nécessaires et en expliquant l'intérêt des thérapeutiques, le pharmacien hospitalier permet de renforcer l'adhésion thérapeutique du patient. Il serait donc intéressant d'étudier l'impact qu'une CPP peut avoir sur le déroulement du traitement : prise en charge des toxicités plus précoce dans le groupe ayant bénéficié d'une CPP car meilleure détection des EI par le patient lui-même ? Réduction de la sévérité et/ou de la durée des EI ? Amélioration de la qualité de vie des patients ?

Ces thérapeutiques se dispensant en ville, il est également indispensable de promouvoir le lien ville-hôpital et d'inclure les pharmaciens d'officine afin de sécuriser le parcours de soins du patient dans la durée. Le partage d'information de l'hôpital vers la ville, tout comme la remontée d'informations de la ville vers l'hôpital sont indispensables à cette sécurisation. En effet, ces thérapies étant pourvoyeuses de nombreuses interactions, le pharmacien hospitalier comme de ville, joue un rôle central dans leur prévention. Le pharmacien d'officine, en partageant les informations à sa disposition (traitements chroniques, automédication) permet au pharmacien hospitalier de réaliser une analyse pharmaceutique des différents traitements du patient. Il peut alors, si besoin, soumettre des interventions pharmaceutiques visant à prévenir la survenue d'interactions médicamenteuses auprès du médecin traitant ou de l'oncologue.

L'expérimentation « Article 51 Onco'Link - Thérapies Orales » (84), projet innovant incluant 45 établissements sur tout le territoire, a pour objectif d'améliorer la prise en charge des patients bénéficiant d'un traitement anticancéreux par thérapie orale tout au long du parcours de soins du patient. Ce projet vise à structurer la mise en place d'un circuit pluriprofessionnel ville-hôpital, en organisant la coordination et en facilitant les échanges entre les différents intervenants (équipes hospitalières, médecin traitant, pharmacien d'officine). Ce dispositif articulé en trois temps, permet un suivi du patient à chaque étape du parcours de soins : primo-prescription (avec les CPP notamment), suivi proximal et distal (dispensation et entretien pharmaceutique à l'officine, remontée d'éventuelles alertes sur des EI, information sur de nouveaux traitements...).

Ce dispositif met bien valeur la nécessité de mettre en place une coordination entre la ville et l'hôpital au moment de l'initiation, mais aussi dans le suivi de ces patients. Ce suivi rapproché, en lien avec le pharmacien de ville, serait d'autant plus intéressant que ces patients sont à la fois sous thérapie orale, mais aussi sous immunothérapie. Le centre hospitalier de Brive n'ayant pas mis en place, à ce jour, de consultations spécifiques destinées aux patients sous immunothérapie, le pharmacien officinal pourrait être un atout supplémentaire dans le suivi de ces patients, notamment dans le recueil d'éventuels effets indésirables.

Les résultats de l'expérimentation « Onco'Link – Thérapies Orales » en 2024, permettront peut-être une généralisation de ce dispositif à l'ensemble du territoire.

## Conclusion

---

La prise en charge des carcinomes rénaux a évolué ces dernières années avec l'arrivée des combinaisons associant un ITK antiangiogénique à l'immunothérapie, faisant évoluer le pronostic de ces cancers. Toutefois, l'efficacité de ces traitements reste relative et ils ne sont pas dénués de toxicités.

Les combinaisons thérapeutiques associant ITK et immunothérapie sont, en effet, loin d'être dépourvues d'effets indésirables. Certains sont facilement imputables à l'une ou l'autre thérapeutique, tandis que d'autres sont plus difficilement rattachables à telle ou telle molécule, ce qui rend leur management d'autant plus délicat.

Notre étude suggère également l'existence de plusieurs profils de patients : certains, plutôt « non répondeurs », qui progressent assez rapidement après l'instauration du traitement, d'autres, « long répondeurs », qui semblent tirer bénéfice de ces thérapeutiques malgré la survenue d'effets indésirables. Ces résultats nécessiteraient toutefois d'être confirmés par une étude avec un plus grand effectif de patients et une durée de suivi plus importante.

Ainsi, les futurs enjeux relatifs au cancer du rein s'articulent essentiellement autour de l'identification des patients qui pourront tirer profit de ces thérapeutiques tout en épargnant ceux pour qui elles seraient inefficaces et pourvoyeuses de toxicités inutiles, mais aussi autour de l'amélioration de la gestion de ces toxicités.

Le développement de la pharmacie clinique pourrait être un levier pour améliorer la prise en charge de ces patients, notamment à travers les CPP, avec l'implication du pharmacien hospitalier, mais aussi grâce à des consultations de suivi qui pourraient se faire en relai avec les pharmaciens d'officine. Cela contribuerait à renforcer le lien ville-hôpital, essentiel à l'optimisation et la sécurisation du parcours de soins du patient. Bien que représentant un défi, tant sur le plan organisationnel qu'économique, la promotion des soins pharmaceutiques représente un véritable bénéfice pour le patient.

## Références bibliographiques

---

1. The Global Cancer Observatory - All cancers - 2020 [Internet]. [cité 23 févr 2023]. Disponible sur: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/39-All-cancers-fact-sheet.pdf>
2. The Global Cancer Observatory - Kidney - 2020 [Internet]. [cité 20 févr 2023]. Disponible sur: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/29-Kidney-fact-sheet.pdf>
3. Defossez G, Uhry Z, Delafosse P, Dantony E, d'Almeida T, Plouvier S, et al. Cancer incidence and mortality trends in France over 1990–2018 for solid tumors: the sex gap is narrowing. *BMC Cancer*. déc 2021;21(1):726.
4. Guy L, Bay JO, Bastide C, Mahammedi H, Bruyere F, Karsenty G. Les médicaments du cancer du rein. *Prog En Urol*. nov 2013;23(15):1225-37.
5. Bigot P, Barthelemy P, Boissier R, Khene ZE, Pettenati C, Bernhard JC, et al. French AFU Cancer Committee Guidelines - Update 2022-2024: management of kidney cancer. *Prog En Urol*. nov 2022;32(15):1195-274.
6. The Global Cancer Observatory - France - 2020 [Internet]. [cité 20 févr 2023]. Disponible sur: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/250-france-fact-sheets.pdf>
7. Chow WH, Dong LM, Devesa SS. Epidemiology and risk factors for kidney cancer. *Nat Rev Urol*. mai 2010;7(5):245-57.
8. Capitano U, Bensalah K, Bex A, Boorjian SA, Bray F, Coleman J, et al. Epidemiology of Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol*. janv 2019;75(1):74-84.
9. Descazeaud A. *Urologie*. 4e éd. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2018. (Les référentiels des collègues).
10. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Amsterdam 2022. ISBN 978-94-92671-16-5. Disponible sur : <http://uroweb.org/guidelines/compilations-of-all-guidelines/>.
11. Rolley C, Aubert C, Baize N, Bigot P. Prise en charge des métastases du cancer du rein. *Prog En Urol*. nov 2018;28(14):777-82.
12. Bensalah K, Albiges L, Bernhard JC, Bigot P, Bodin T, Boissier R, et al. Recommandations en onco-urologie 2016-2018 du CCAFU : Cancer du rein. *Prog En Urol*. nov 2016;27:S27-51.
13. HAS et INCA - Guide ALD « Cancer du rein » 2010. Réf.: GUIALDREINMD10. Disponible sur : [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr) et [www.e-cancer.fr](http://www.e-cancer.fr).
14. Giraud P, Trédaniel J. *Cancérologie: iECN 2020, 2021, 2022*. 2e éd. actualisée. Paris: Med-Line éditions; 2019. (Le référentiel).
15. Oken, Creech, Tormey, Horton, Davis, McFadden, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 5 : 649-655, 1982.
16. D. A. Karnofsky and J. H. Burchenal, "The Clinical Evaluation of Chemotherapeutic Agents in Cancer," In: C. M. MacLeod, Ed., *Evaluation of Chemotherapeutic Agents*, Columbia University Press, New York, 1949, P. 196.
17. Delahunt B, Srigley JR, Egevad L, Montironi R. International Society of Urological Pathology Grading and Other Prognostic Factors for Renal Neoplasia. *Eur Urol*. nov 2014;66(5):795-8.
18. Frank I, Blute ML, Cheville JC, Lohse CM, Weaver AL, Zincke H. An Outcome Prediction Model for Patients with Clear Cell Renal Cell Carcinoma Treated with Radical Nephrectomy Based on Tumor Stage, Size, Grade and Necrosis: The Ssign Score. *J Urol*. déc 2002;168(6):2395-400.

19. Surveillance active : limiter l'approche chirurgicale dans le traitement du cancer du rein. Actualités de l'AFU (07/02/2020). Disponible sur : <https://www.urofrance.org/2020/02/07/surveillance-active-limiter-lapproche-chirurgicale-dans-le-traitement-du-cancer-du-rein/#:~:text=Il%20ajoute%20que%20«%20l%27un,repouse%20sur%20des%20examens%20réguliers.>
20. Van Poppel H, Da Pozzo L, Albrecht W, Matveev V, Bono A, Borkowski A, 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. *Eur Urol.* avr 2011;59(4):543-52.
21. Mir MC, Derweesh I, Porpiglia F, Zargar H, Mottrie A, Autorino R. Partial Nephrectomy Versus Radical Nephrectomy for Clinical T1b and T2 Renal Tumors: A Systematic Review and Meta-analysis of Comparative Studies. *Eur Urol.* avr 2017;71(4):606-17.
22. Patel SH, Uzzo RG, Larcher A, Peyronnet B, Lane BR, Pruthi D, et al. Oncologic and Functional Outcomes of Radical and Partial Nephrectomy in pT3a Pathologically Upstaged Renal Cell Carcinoma: A Multi-institutional Analysis. *Clin Genitourin Cancer.* déc 2020;18(6):e723-9.
23. Shah PH, Moreira DM, Patel VR, Gaunay G, George AK, Alom M, et al. Partial Nephrectomy is Associated with Higher Risk of Relapse Compared with Radical Nephrectomy for Clinical Stage T1 Renal Cell Carcinoma Pathologically Up Staged to T3a. *J Urol.* août 2017;198(2):289-96.
24. Bensalah K, Bigot P, Albiges L, Bernhard JC, Bodin T, Boissier R, et al. Recommandations françaises du Comité de cancérologie de l'AFU – actualisation 2020–2022 : prise en charge du cancer du rein. *Prog En Urol.* nov 2020;30(12):S2-51.
25. Powles T, Tomczak P, Park SH, Venugopal B, Ferguson T, Symeonides SN, et al. Pembrolizumab versus placebo as post-nephrectomy adjuvant therapy for clear cell renal cell carcinoma (KEYNOTE-564): 30-month follow-up analysis of a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* sept 2022;23(9):1133-44.
26. HAS - Commission de la Transparence - Janvier 2023 - KEYTRUDA® : nouvelle indication. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-20032\\_KEYTRUDA\\_PIC\\_EI\\_AvisDef\\_CT20032.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-20032_KEYTRUDA_PIC_EI_AvisDef_CT20032.pdf).
27. Roussin F, Picard N. La glycoprotéine P, une source d'interactions médicamenteuses. *Actual Pharm.* déc 2020;59(601):48-52.
28. U.S. Department of Health and Human Services. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0 [Internet]. 2017. Disponible sur: [https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic\\_applications/docs/ctcae\\_v5\\_quick\\_reference\\_5x7.pdf](https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae_v5_quick_reference_5x7.pdf)
29. Treps L, Gavard J. L'angiogenèse tumorale: Quand l'arbre de vie tourne mal. *médecine/sciences.* nov 2015;31(11):989-95.
30. Ravaud A. [The mechanism of tumor angiogenesis]. *Progres En Urol J Assoc Francaise Urol Soc Francaise Urol.* févr 2007;17(1 Suppl 1):144-7.
31. Shibuya M. Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) and Its Receptor (VEGFR) Signaling in Angiogenesis: A Crucial Target for Anti- and Pro-Angiogenic Therapies. *Genes Cancer.* 1 déc 2011;2(12):1097-105.
32. Brotelle T, Bay JO. La voie de signalisation PI3K-AKT-mTOR : description, développement thérapeutique, résistances, marqueurs prédictifs/pronostiques et applications thérapeutiques en cancérologie. *Bull Cancer (Paris).* janv 2016;103(1):18-29.
33. Posadas EM, Limvorasak S, Figlin RA. Targeted therapies for renal cell carcinoma. *Nat Rev Nephrol.* août 2017;13(8):496-511.

34. Fiches Oncolien SFPO - disponibles sur : <https://oncolien.sfpo.com>.
35. Monographies Thériaque - Disponibles sur : [https://www.theriaque.org/apps/recherche/rch\\_simple.php](https://www.theriaque.org/apps/recherche/rch_simple.php).
36. Monographie Thériaque - AVASTIN® - disponible sur : [https://www.theriaque.org/apps/recherche/rch\\_simple.php#](https://www.theriaque.org/apps/recherche/rch_simple.php#).
37. Résumé des caractéristiques du produit - AVASTIN, disponible sur : [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/avastin-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/avastin-epar-product-information_fr.pdf).
38. Li M, Kroetz DL. Bevacizumab-induced hypertension: Clinical presentation and molecular understanding. *Pharmacol Ther.* févr 2018;182:152-60.
39. Monographie Thériaque - TORISEL® - disponible sur : [https://www.theriaque.org/apps/recherche/rch\\_simple.php#](https://www.theriaque.org/apps/recherche/rch_simple.php#).
40. Monographie Thériaque - AFINITOR® - disponible sur : [https://www.theriaque.org/apps/recherche/rch\\_simple.php#](https://www.theriaque.org/apps/recherche/rch_simple.php#).
41. Immunothérapie anti-tumorale et immunomodulateurs - Pharmacomedicale - Disponible sur : <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/immunotherapie-anti-tumorale-et-immunomodulateurs>.
42. Negrier S, Escudier B, Lasset C, Douillard JY, Savary J, Chevreau C, et al. Recombinant Human Interleukin-2, Recombinant Human Interferon Alfa-2a, or Both in Metastatic Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 30 avr 1998;338(18):1272-8.
43. Immunothérapie : mode d'action - INCa 13/07/2017. Disponible sur : <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Se-faire-soigner/Traitements/Therapies-ciblees-et-immunotherapie-specifique/Immunotherapie-mode-d-action> [Internet]. [cité 9 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Se-faire-soigner/Traitements/Therapies-ciblees-et-immunotherapie-specifique/Immunotherapie-mode-d-action>
44. Immunothérapie anti-tumorale et immunomodulateurs - Pharmacomedicale - Disponible sur : <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/immunotherapie-anti-tumorale-et-immunomodulateurs> [Internet]. [cité 9 avr 2023]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/immunotherapie-anti-tumorale-et-immunomodulateurs>
45. Vuagnat P, Champiat S. Immunothérapies anti-checkpoints : aspects fondamentaux. *Médecine Clinique Endocrinologie et Diabète (MCED) n°95* [Internet]. déc 2018; Disponible sur: [https://www.sfdiabete.org/files/files/JNDES/2019/1\\_mced95\\_vuagnat.pdf](https://www.sfdiabete.org/files/files/JNDES/2019/1_mced95_vuagnat.pdf)
46. Monographie Thériaque - YERVOY® - disponible sur : [https://www.theriaque.org/apps/recherche/rch\\_simple.php#](https://www.theriaque.org/apps/recherche/rch_simple.php#).
47. Monographie Thériaque - OPDIVO® - disponible sur : [https://www.theriaque.org/apps/recherche/rch\\_simple.php#](https://www.theriaque.org/apps/recherche/rch_simple.php#).
48. Monographie Thériaque - KEYTRUDA® - disponible sur : [https://www.theriaque.org/apps/recherche/rch\\_simple.php#](https://www.theriaque.org/apps/recherche/rch_simple.php#).
49. Ricordel C, Le Guen Y, Léna H. Gestion des toxicités de l'immunothérapie. *Rev Mal Respir Actual.* sept 2021;13(2):2S258-65.
50. Geisler AN, Phillips GS, Barrios DM, Wu J, Leung DYM, Moy AP, et al. Immune checkpoint inhibitor–related dermatologic adverse events. *J Am Acad Dermatol.* nov 2020;83(5):1255-68.
51. Wright JJ, Powers AC, Johnson DB. Endocrine toxicities of immune checkpoint inhibitors. *Nat Rev Endocrinol.* juill 2021;17(7):389-99.

52. Champiat S, Lambotte O, Barreau E, Belkhir R, Berdelou A, Carbonnel F, et al. Management of immune checkpoint blockade dysimmune toxicities: a collaborative position paper. *Ann Oncol.* avr 2016;27(4):559-74.
53. Schulz TU, Zierold S, Sachse MM, Pesch G, Tomsitz D, Schilbach K, et al. Persistent immune-related adverse events after cessation of checkpoint inhibitor therapy: Prevalence and impact on patients' health-related quality of life. *Eur J Cancer.* nov 2022;176:88-99.
54. Chhabra N, Kennedy J. A Review of Cancer Immunotherapy Toxicity: Immune Checkpoint Inhibitors. *J Med Toxicol.* oct 2021;17(4):411-24.
55. Peuvrel et al. Outil TOXICAN [Internet]. 2018. Disponible sur: <https://espace.egora.fr/sites/all/themes/adaptivetheme/oncologie/css/pdf/toxican.pdf>
56. Peuvrel L, Cassecuel J, Bernier C, Joubert A, Saint-Jean M, Quereux G, et al. Toxican : un outil à d'aide à la cotation des toxicités cutanées des traitements anticancéreux au quotidien. *Ann Dermatol Vénéréologie.* déc 2016;143(12):S206-7.
57. Carbonnel F. Toxicité gastro-intestinale des immunothérapies du cancer [Internet]. 2018. Disponible sur: <https://www.fmcgastro.org/texte-postu/postu-2018-paris/toxicite-gastro-intestinale-des-immunotherapies-du-cancer/>
58. Nishino M, Giobbie-Hurder A, Hatabu H, Ramaiya NH, Hodi FS. Incidence of Programmed Cell Death 1 Inhibitor-Related Pneumonitis in Patients With Advanced Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol.* 1 déc 2016;2(12):1607.
59. Xiao X, Chang C. Diagnosis and classification of drug-induced autoimmunity (DIA). *J Autoimmun.* févr 2014;48-49:66-72.
60. Das S, Johnson DB. Immune-related adverse events and anti-tumor efficacy of immune checkpoint inhibitors. *J Immunother Cancer.* déc 2019;7(1):306.
61. Verzoni E, Carteni G, Cortesi E, Giannarelli D, De Giglio A, Sabbatini R, et al. Real-world efficacy and safety of nivolumab in previously-treated metastatic renal cell carcinoma, and association between immune-related adverse events and survival: the Italian expanded access program. *J Immunother Cancer.* déc 2019;7(1):99.
62. Martini DJ, Goyal S, Liu Y, Evans ST, Olsen TA, Case K, et al. Immune-Related Adverse Events as Clinical Biomarkers in Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma Treated with Immune Checkpoint Inhibitors. *The Oncologist.* 1 oct 2021;26(10):e1742-50.
63. ImmunoTox [Internet]. Disponible sur: <https://www.alliance-cancer.org/immunotox>
64. Fiches HAS - disponibles sur : <https://www.has-sante.fr>.
65. Rini BI, Plimack ER, Stus V, Gafanov R, Hawkins R, Nosov D, et al. Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 21 mars 2019;380(12):1116-27.
66. Choueiri TK, Powles T, Burotto M, Escudier B, Boursier MT, Zurawski B, et al. Nivolumab plus Cabozantinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 4 mars 2021;384(9):829-41.
67. Motzer R, Alekseev B, Rha SY, Porta C, Eto M, Powles T, et al. Lenvatinib plus Pembrolizumab or Everolimus for Advanced Renal Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 8 avr 2021;384(14):1289-300.
68. Allenet B, Juste M, Mouchoux C, Collomp R, Pourrat X, Varin R, et al. De la dispensation au plan pharmaceutique personnalisé : vers un modèle intégratif de pharmacie clinique. *Pharm Hosp Clin.* mars 2019;54(1):56-63.
69. Légifrance - Publications officielles - Journal officiel - JORF n° 0119 du 23/05/2019.
70. Code de la Santé Publique - Article R4235-48. Disponible sur : [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000006913703](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000006913703).

71. Allenet B, Juste M, Mouchoux C, Collomp R, Pourrat X, Varin R, et al. SFPC - De la dispensation au plan pharmaceutique personnalisé : vers un modèle intégratif de pharmacie clinique - Lexique de la Pharmacie Clinique. [Internet]. Disponible sur: <https://sfpc.eu/wp-content/uploads/2019/11/1-s2.0-S2211104218302005-mmc1.pdf>
72. Guide HAS - Mettre en œuvre la conciliation des traitements médicamenteux en établissement de santé. [Internet]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-01/dir1/guide\\_conciliation\\_des\\_traitements\\_medicamenteux\\_en\\_etablissement\\_de\\_sante.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-01/dir1/guide_conciliation_des_traitements_medicamenteux_en_etablissement_de_sante.pdf)
73. Code de la Santé Publique - Article D-6124-131. Disponible sur : [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000044634624#:~:text=%2DLe%20projet%20th%C3%A9rapeutique%20envisag%C3%A9%20pour,en%20r%C3%A9union%20de%20concertation%20pluridisciplinaire.](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000044634624#:~:text=%2DLe%20projet%20th%C3%A9rapeutique%20envisag%C3%A9%20pour,en%20r%C3%A9union%20de%20concertation%20pluridisciplinaire.)
74. Dispositif Spécifique Régional du Cancer en IDF - Le parcours de soins - <https://www.oncorif.fr/patients/le-parcours-soins/>.
75. HAS - Réunion de Concertation Pluridisciplinaire - Novembre 2017 - disponible sur : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-11/reunion\\_de\\_concertation\\_pluridisciplinaire.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-11/reunion_de_concertation_pluridisciplinaire.pdf).
76. Plan Cancer 2014-2019 - Ministère de la Santé et de la Prévention - disponible sur : [https://www.gouvernement.fr/sites/default/files/action/piece-jointe/2014/07/2014-02-03\\_plan\\_cancer.pdf](https://www.gouvernement.fr/sites/default/files/action/piece-jointe/2014/07/2014-02-03_plan_cancer.pdf).
77. Bertrand B, de Grasse C, Chevrier R, Perrin CJ, Maillan G, de Limoges C, et al. Recommandations S.F.P.O. sur la réalisation de Consultations Pharmaceutiques en Oncologie - Edition numéro 1 - Octobre 2017.
78. Streicher C, Roussin F, Chastang-Chung C, Daulange A, Vayre L. Anticancéreux oraux : retour d'expérience après six années de consultations tripartites dans un centre hospitalier. Bull Cancer (Paris). mars 2023;110(3):275-84.
79. Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine 1989-2018 - Rein.
80. HAS - Commission de la Transparence - Octobre 2016 - Nivolumab, carcinome rénal avancé en 2ème ligne. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-07/opdivo\\_rein\\_synthese\\_ct15277.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-07/opdivo_rein_synthese_ct15277.pdf).
81. HAS - Commission de la Transparence - Juillet 2019 - Association Ipilimumab/Nivolumab dans le carcinome rénal avancé. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-11/opdivo\\_yervoy\\_sapub.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-11/opdivo_yervoy_sapub.pdf).
82. HAS - Commission de la Transparence - Septembre 2021 - nouvelle indication OPDIVO - disponible sur : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19281\\_OPDIVO\\_PIC\\_EI\\_AvisD%C3%A9f\\_CT19281.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19281_OPDIVO_PIC_EI_AvisD%C3%A9f_CT19281.pdf).
83. HAS - Commission de la Transparence - Mai 2020. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18154\\_KEYTRUDA\\_PIC\\_EI\\_AvisDef\\_CT18154.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18154_KEYTRUDA_PIC_EI_AvisDef_CT18154.pdf).
84. Expérimentation « Onco'Link - Thérapies Orales » disponible sur : <https://therapiesorales-onco-link.fr/presentation-du-projet/>.
85. Girerd X, Hanon O, Anagnostopoulos K, Ciupek C, Mourad JJ, Consoli S. [Assessment of antihypertensive compliance using a self-administered questionnaire: development and use in a hypertension clinic]. Presse Medicale Paris Fr 1983. 16 juin 2001;30(21):1044-8.

## Annexes

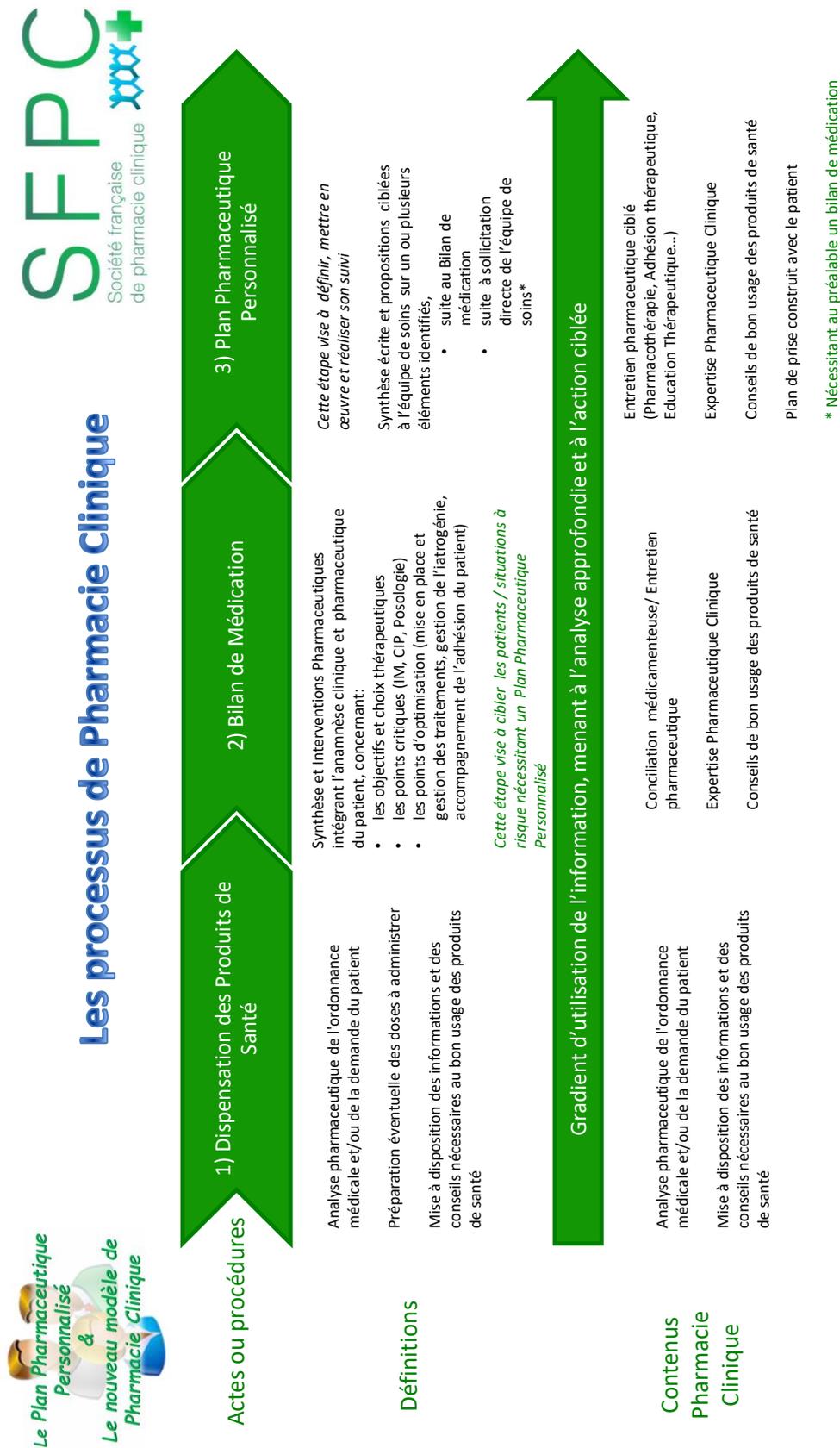
---

Annexe 1 : Extrait de l'outil TOXICAN (55).....	88
Annexe 2. Le processus de Pharmacie Clinique selon la SFPC (2017).....	89
Annexe 3 : Exemple d'un plan de prise personnalisé du protocole cabozantinib/nivolumab réalisé par le CH de Brive.....	90
Annexe 4 : Exemple d'un plan de prise personnalisé du protocole axitinib/pembrolizumab réalisé par le CH de Brive.....	91
Annexe 5. Questionnaire de GIRERD (86).....	92

## Annexe 1 : Extrait de l'outil TOXICAN (55).

ÉVÈNEMENT INDÉSIRABLE	CTCAE V5.0	GRADE 1	GRADE 2	GRADE 3	GRADE 4
<p><b>PRURIT</b> Démangeaisons isolées ou associées à des modifications cutanées liées au grattage</p>  <p>Lésions de grattage</p>  <p>Lichénifications</p>	<p><b>CTCAE V5.0</b></p>	<p>Mild or localized; topical intervention indicated</p>	<p>Widespread and intermittent; skin changes from scratching (e.g., edema, papulation, excoriations, lichenification, oozing/crusts); oral intervention indicated; limiting instrumental ADL</p>	<p>Widespread and constant; limiting self care ADL or sleep; systemic corticosteroid or immunosuppressive therapy indicated</p>	<p>-</p>
Toutes molécules	<b>En pratique</b>	<p>Localisé Gêne absente ou faible</p>	<p>Diffus et intermittent Lésions de grattage (lichénifications, excoriations) Impact modéré sur la vie quotidienne</p>	<p>Permanent, insomniant Lésions de grattage (lichénifications, excoriations) Impact majeur sur la vie quotidienne</p>	-

## Annexe 2. Le processus de Pharmacie Clinique selon la SFPC (2017).



**Annexe 3 : Exemple d'un plan de prise personnalisé du protocole cabozantinib/nivolumab réalisé par le CH de Brive.**

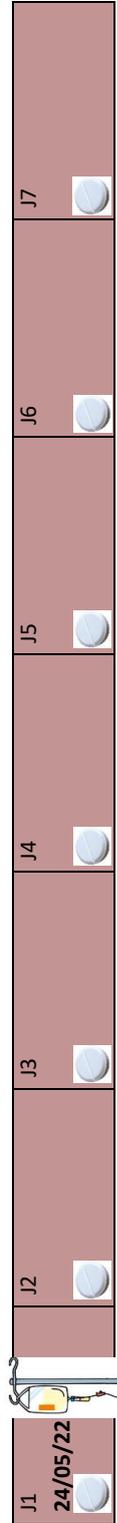


**PROTOCOLE Cabozantinib PO + Nivolumab IV**

**J1 = J15**

**CURE 1**

SEMAINE 1 :



J1 = Perfusion IV de Nivolumab en Hôpital de jour

SEMAINE 2 :



Jours de prise de Cabozantinib : 1 cp à 40 mg/j, tous les jours avec un grand verre d'eau, à distance des repas (1h avant ou 2h après).

**CURE 2 prévue le 07/06** : poursuite de la prise des comprimés de Cabozantinib + perfusion IV de Nivolumab en Hôpital de jour.

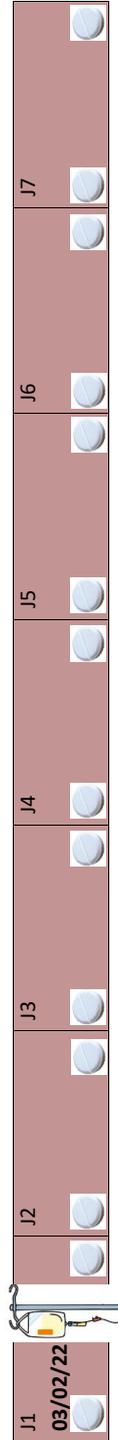
**Annexe 4 : Exemple d'un plan de prise personnalisé du protocole axitinib/pembrolizumab réalisé par le CH de Brive.**



**PROTOCOLE Axitinib PO + Pembrolizumab IV**

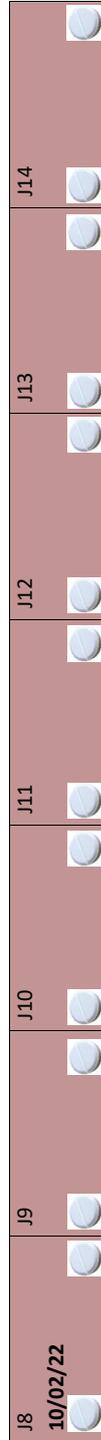
**J1 = J21**

**CURE 1**  
SEMAINE 1 :



J1 = Perfusion IV de Pembrolizumab en Hôpital de jour

SEMAINE 2 :



SEMAINE 3 :



Jours de prise de l'Axitinib : **1 cp à 5mg matin et soir tous les jours avec un grand verre d'eau, pendant ou en dehors des repas**

**CURE 2 prévue le 24/02** : poursuite de la prise des comprimés d'Axitinib + perfusion IV de Pembrolizumab en Hôpital de jour.

## Annexe 5. Questionnaire de GIRERD (85)



### Questionnaire d'évaluation de l'observance

#### ACCOMPAGNEMENT PHARMACEUTIQUE



**Pensez à conserver ce document. Il est essentiel à l'attribution de votre rémunération.**

**Les questions qui suivent permettent d'évaluer le degré d'observance du traitement prescrit et ainsi de mieux identifier les contraintes liées au traitement afin de pouvoir en discuter avec votre patient.**

Nom du patient : ..... Date : ... / ... / ... **oui non**

- |   |                          |                          |
|---|--------------------------|--------------------------|
| <b>1</b> Ce matin, avez-vous oublié de prendre votre médicament ?   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <b>2</b> Depuis la dernière consultation, avez-vous été en panne de médicament ?  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <b>3</b> Vous est-il arrivé de prendre votre traitement avec retard par rapport à l'heure habituelle ?  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <b>4</b> Vous est-il arrivé de ne pas prendre votre traitement parce que, certains jours, votre mémoire vous fait défaut ?  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <b>5</b> Vous est-il arrivé de ne pas prendre votre traitement parce que, certains jours, vous avez l'impression que votre traitement vous fait plus de mal que de bien ? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <b>6</b> Pensez-vous que vous avez trop de comprimés à prendre ?  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Compter un point par réponse positive :

- bonne observance : score = 6
- faible observance : score 4 ou 5
- non-observance : score < = 3

**Source :** Girerd X, Hanon O, Anagnostopoulos K. Évaluation de l'observance du traitement anti-hypertenseur par un questionnaire : mise au point et utilisation dans un service spécialisé. Presse médicale. 2001 ; 30 : 1044-48.

05-2016-studio-graphique-2015195

La santé progresse **avec vous**



## Serment De Galien

---

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

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

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

## **Retour d'expérience sur l'association immunothérapie/thérapie ciblée antiangiogénique dans la prise en charge des carcinomes rénaux avancés au centre hospitalier de Brive-la-Gaillarde.**

L'incidence du cancer du rein n'a cessé de croître depuis les trente dernières années en France. Pourtant, dans le même temps, sa mortalité est globalement restée stable. En effet, la prise en charge des carcinomes rénaux avancés (CRA) a connu un tournant en 2020 avec les premières indications associant immunothérapie et ITK, améliorant ainsi le pronostic de la maladie. L'objectif de ce travail était d'étudier l'efficacité et le profil de tolérance de ces associations. Une étude rétrospective a été menée au centre hospitalier de Brive-la-Gaillarde. Elle incluait l'ensemble des patients atteints de CRA recevant une immunothérapie en association à un ITK. L'efficacité des combinaisons a été évaluée lors des visites de contrôle, la tolérance sur la survenue d'effets indésirables (EI), leur nature, leur sévérité et sur les modifications que les EI ont entraîné sur les thérapeutiques.

Vingt-trois patients ont été inclus dans l'étude. 60% ont présenté une réponse objective aux traitements dont 22% de réponse complète. Tous les patients ont présenté au moins un EI au cours du traitement. Tous ont nécessité une pause thérapeutique en raison d'un problème de tolérance. 35% ont bénéficié d'une adaptation posologique de l'ITK et la gestion des EI a parfois nécessité l'initiation de traitements symptomatiques ou de corticothérapie.

Le management des toxicités liées à ces associations semble compliqué. L'accompagnement des patients apparaît primordial afin de prévenir et d'assurer une prise en charge précoce des EI. Ces derniers peuvent, en effet, menacer la poursuite du traitement et potentiellement compromettre son efficacité. Le pharmacien hospitalier pourrait jouer un rôle majeur dans la limitation de la iatrogénie, notamment à travers les consultations pluridisciplinaires mais aussi en assurant la promotion et la pérennisation du lien ville-hôpital, essentiel à la sécurisation du parcours de soins.

Mots-clés : cancer du rein, inhibiteurs de tyrosine kinase, immunothérapie, pharmacie clinique.

### **Feedback on the immunotherapy/antiangiogenic targeted therapy combination in the management of advanced renal cell carcinoma at Brive-La-Gaillarde hospital.**

The incidence of kidney cancer has risen steadily over the last thirty years in France. However, during that time, its mortality has remained stable overall. The management of advanced renal cell carcinoma (ARC) reached a turning point in 2020, with the first indications combining immunotherapy and TKIs, thereby improving the prognosis of the disease. The aim of this study was to investigate the efficacy and safety profile of these combinations. A retrospective study was conducted at the Brive-la-Gaillarde hospital. It included all patients with ARC receiving immunotherapy in combination with a TKI. The efficacy of the combinations was assessed with follow-up visits, and safety was evaluated in terms of occurrence, nature, and severity of adverse events (AEs), and changes in treatment resulting from AEs.

Twenty-three patients were included in the study. 60% showed an objective response to treatment, including 22% with a complete response. All patients experienced at least one AE during treatment. All patients required a therapeutic break due to a safety problem. 35% benefited from a dosage adjustment of the TKI and management of AEs sometimes required the initiation of symptomatic treatments or corticosteroids.

The management of toxicities associated with immunotherapy/ITK combinations appears to be complicated. Patient support seems to be a key issue in order to prevent and ensure early management of AEs. These can, indeed, threaten the continuation of treatment and potentially compromise its efficacy. Hospital pharmacists could play a major role in limiting drug-related iatrogenicity, especially by promoting and perpetuating the town-hospital link, which is essential for securing the healthcare pathway.

Keywords : kidney cancer, tyrosine kinase inhibitor, immunotherapy, clinical pharmacy.

