

Université de Nice Sophia-Antipolis

MEMOIRE  
Pour l'obtention du diplôme

## **Habilitation à Diriger des Recherches**

Présenté par

**Renaud GRÉPIN**

# **Effet de Dunning-Kruger des thérapies ciblées dans les cancers du rein à cellules claires**

Préparé au sein du **Centre Scientifique de Monaco**

HDR soutenue le 22 juin 2015



Pr Andréas **BIKFALVI** - LAMC - INSERM U1029, Talence  
Dr Danièle **MATHIEU** - IGMM - CNRS UMR 5535, Montpellier  
Dr Fabrice **SONCIN** - IBL - CNRS UMR8161, Lille  
Dr Olivier **CUVILLIER** - IPBS - CNRS UMR5089, Toulouse  
Dr Gilles **PAGES** - IRCAN UMR CNRS7284/INSERM U1081, Nice

**Président**  
**Rapporteur**  
**Rapporteur**  
**Rapporteur**  
**Examineur**

## Résumé :

Les cancers du rein à cellules claires (RCC pour « Renal Cell Carcinoma ») sont réputés comme étant résistants à la radiothérapie et aux chimiothérapies. Entre 60 et 90% des tumeurs RCC ont une mutation du gène de von Hippel Lindau ce qui a pour conséquence, entre autre, la surexpression du facteur de croissance pro-angiogénique VEGF (« Vascular Endothelial Growth Factor »). Le VEGF est un des facteurs les plus importants pour l'angiogenèse tumorale ce qui en fait une cible thérapeutique de choix. Ainsi bloquer le VEGF doit permettre de réduire la mise en place d'un réseau vasculaire au niveau de la tumeur et donc réduire sa croissance. Le sorafenib est un inhibiteur de récepteurs à activité tyrosine kinase (TK), dont celui du VEGF. Il est le premier à avoir reçu en 2005 l'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour le traitement des RCC métastatiques. L'ère des thérapies ciblées anti-angiogéniques débutait alors pour les RCC. Depuis, d'autres molécules ont reçu une AMM comme le sunitinib (inhibiteur de TK) ou le bevacizumab (anticorps humanisé dirigé contre le VEGF). L'ensemble de ces traitements anti-angiogéniques permet de doubler la survie sans progression (PFS) des patients. Malheureusement l'euphorie engendrée par cette révolution thérapeutique a été de courte durée aux vues des résultats obtenus en termes de survie globale. En effet ces nouveaux traitements ne permettent pas d'améliorer de manière significative la survie globale obtenue avec les molécules empiriques comme l'INF $\alpha$ .

Durant ces sept dernières années j'ai cherché à expliquer pourquoi le bevacizumab a une efficacité temporaire afin d'améliorer ce traitement. A partir d'un modèle de xénogreffes de tumeurs rénales nous avons montré l'importance de maintenir l'association bevacizumab + INF $\alpha$ . En effet, lorsque cet anticorps est donné en monothérapie, contrairement à l'AMM, la croissance tumorale est alors accélérée. Or il semblerait que l'avenir de l'INF $\alpha$  soit compromis d'après les études cliniques de phases II en cours. D'après notre modèle, sous bevacizumab d'autres cytokines pro-angiogéniques sont produites ce qui contribue à l'accélération de la croissance tumorale. Nous avons mis en évidence l'implication de voies de signalisation EGF/EGFR. Les cellules issues des tumeurs traitées au bevacizumab ont également des capacités prolifératives et invasives plus importantes. Enfin, de manière inattendue, un réseau lymphatique se met en place. Bref plusieurs nouvelles pistes sont apparues et pourraient être utilisées afin d'améliorer les performances du bevacizumab. En parallèle à partir d'une cohorte de 50 tumeurs RCC humaines, nous avons montré l'importance des cytokines CXCL. Ainsi CXCL7 peut être considéré comme un nouveau facteur pronostic dans le cancer du rein métastatique. Nous avons généré de nouveaux outils thérapeutiques dont certains ont aboutis à des dépôts de brevets.

Depuis la fin des années 2000, les cliniciens disposent d'un large choix de traitements ciblés pour traiter les RCC. Lequel choisir afin de ne pas sélectionner des cellules résistantes plus agressives ? Pour cela nous avons mis en place une batterie de tests permettant, à partir d'un fragment tumoral, d'amplifier des cellules tumorales puis de prédire quel serait le(s) traitement(s) le(s) plus efficace(s). Cette approche doit permettre d'aider les cliniciens à personnaliser les traitements.