

Cancer et insuffisance rénale, histoire d'une relation délétère

Ces dernières années, la recherche sur le cancer a beaucoup évolué et les progrès s'accroissent. Les chiffres sont éloquentes : 1 cancer sur 2 est aujourd'hui guéri contre 1 cancer sur 3 il y a encore 20 ans. Le développement et l'ajustement de thérapies, comme la chimiothérapie ou l'immunothérapie, ont permis de baisser la mortalité de façon significative. Malheureusement, ces thérapies s'accompagnent parfois d'effets secondaires à plus ou moins long terme. L'altération de la fonction rénale peut être l'une des complications d'un traitement contre le cancer, chimiothérapie, immunothérapie, radiothérapie ou une greffe de cellules souches.



rénales chez les patients cancéreux.

QUAND LE CANCER ET SES TRAITEMENTS AFFECTENT LES REINS

Deux études menées en France en 2012, IRMA-1 et 2 (Insuffisance Rénale et Médicaments Anticancéreux) ont étudié le débit de filtration glomérulaire (DFG) de 10 000 patients atteints de cancer. Plus de la moitié de ces patients avaient un DFG inférieur à 90 ml/min/1,73m², et environ 12% avaient un DFG inférieur à 60ml/min/1,73m², correspondant au stade 3 de la maladie rénale. C'est donc un nombre considérable de

Cette atteinte peut sérieusement limiter les options thérapeutiques et affecter la qualité de vie des patients. Les relations entre cancer et insuffisance rénale sont complexes et intriquées.

Pour gérer cette délicate association, une nouvelle discipline transversale a vu le jour, l'onconéphrologie, une spécialité de la néphrologie traitant de l'étude des maladies

malades qui se voient ainsi affligés en plus de leur cancer, d'insuffisance rénale aiguë (IRA), soit une diminution brutale et réversible du débit de filtration des reins.

D'autres études sur des patients cancéreux montrent qu'au cours de l'évolution du cancer l'incidence annuelle de l'IRA se situait entre 11 et 20%, et que cette incidence était la plus

élevée lors de la première année de découverte du cancer. Il semblerait que la survenue d'une IRA soit encore plus fréquente dans les cas de cancer des cellules du sang et des organes qui les fabriquent (leucémie, lymphome, myelome, etc.). Si l'IRA est réversible, elle n'est pas pour autant un événement anodin dans le parcours du patient. Elle s'avère avoir un impact défavorable sur le pronostic vital et les chances de rémission. L'étude IRMA-2 a ainsi démontré que le taux de mortalité était accru pour les patients dont le DFG était inférieur à 60 ml/min/1,73m². Et le risque de décès est d'autant plus élevé que l'insuffisance rénale est sévère. Parmi les causes de cette surmortalité, il faut bien sûr compter avec les conséquences cardiovasculaires de l'insuffisance rénale (angine de poitrine, infarctus, troubles du rythme, insuffisance cardiaque, accidents vasculaires cérébraux, artérite des membres inférieurs, etc.) mais aussi avec la modification de la pharmacocinétique des médicaments anticancéreux, c'est-à-dire la façon dont ces médicaments sont assimilés par l'organisme.

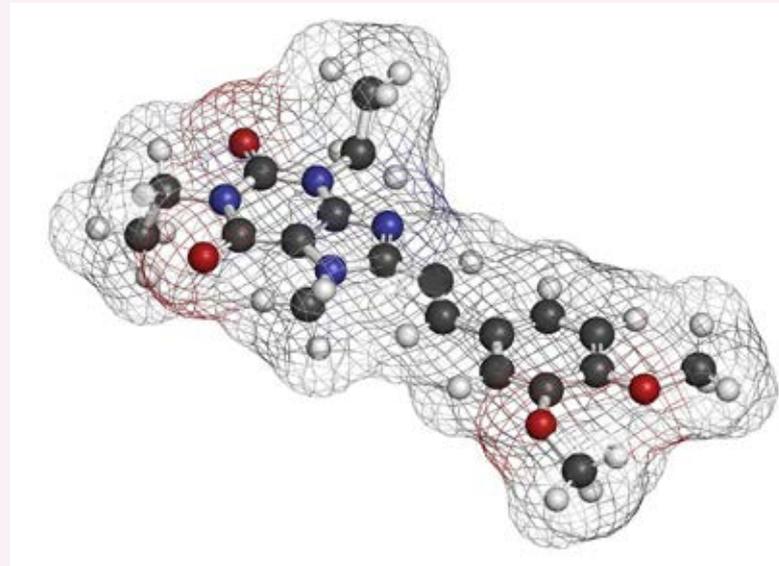
DES TRAITEMENTS AUX EFFETS INDÉSIRABLES

Un cancer apparaît lorsqu'une cellule initialement normale se transforme, puis se multiplie de façon incontrôlée en formant un amas de cellules anormales qu'on appelle une tumeur. Différentes techniques vont être employées pour éradiquer ces cellules ou au moins limiter leur développement. Utilisées pour traiter différents cancers, la radiothérapie, appliquée aux reins ou à l'abdomen, ainsi qu'une irradiation corporelle totale administrée avant une greffe de cellules souches sont susceptibles d'abîmer les reins. Mais plus souvent ce sont les traitements de chimiothérapie qui se révèlent toxiques pour les reins. On parle de "néphrotoxicité" pour évoquer cette regrettable spécificité. Les patients y sont d'autant plus sensibles qu'ils sont bien souvent dénutris et déshydratés. Le cocktail d'anti-inflammatoires et d'antibiotiques administré peut aussi accentuer la toxicité des traitements.

« En matière de chimiothérapie, certains médicaments, pas tous, sont toxiques pour le rein. C'est le cas du cisplatine, l'une des drogues les plus efficaces » explique Jean-

Michel Vannetzel, oncologue radiothérapeute à la Clinique Hartmann de Neuilly-sur-Seine.

« Le cisplatine avait été mis de côté lors de sa découverte dans les années 1970 en raison de sa néphrotoxicité avant d'être réintroduit : on s'est aperçu qu'en faisant beaucoup boire les patients les risques de toxicité rénale étaient réduits. »



La néphrotoxicité du cisplatine est rencontrée chez un patient sur trois. Des dérivés moins toxiques pour le rein comme le carboplatine ont été depuis développés. L'insuffisance rénale peut survenir par le biais de multiples mécanismes, être à la fois le fruit de la toxicité du traitement et de la maladie elle-même. Les reins sont chargés de décomposer les médicaments chimiothérapeutiques et de les évacuer du corps. Durant ce processus leurs cellules et celles des autres organes de l'arbre urinaire (vessie, uretères, etc.) peuvent être endommagées. Il peut y avoir par exemple une précipitation du médicament à l'intérieur des reins occasionnant ainsi une obstruction. L'importance des dommages infligés par l'agent chimiothérapeutique dépendra de la dose administrée, de l'emploi simultané d'autres médicaments, de l'âge du patient et de la présence ou non d'une maladie rénale. En effet, chez le patient souffrant déjà d'une insuffisance rénale, on observe une accumulation d'un nombre important de petites molécules, appelées toxines urémiques qui vont interagir avec les médicaments.

UN AJUSTEMENT NÉCESSAIRE DU TRAITEMENT

L'altération de la fonction rénale suite à un traitement anticancéreux ne va pas sans poser de sérieux problèmes : le rein est le principal organe impliqué dans l'élimination des médicaments. Toute défaillance va donc devoir entraîner une suspension du traitement ou tout au moins une rigoureuse adaptation de la posologie.



Dr Michel Vannetzel

« Dans certains cas, le placement sous dialyse sera nécessaire, mais cela reste exceptionnel », tempère le Dr Vannetzel.

« En chimiothérapie, la toxicité rénale n'est pas notre souci principal. Mais dans le cas des médicaments à risque comme le cisplatine, un bilan de la fonction rénale sera fait avant et pendant le traitement. »

La prévention d'une néphrotoxicité passe avant tout par l'évaluation régulière de la fonction rénale, notamment du niveau de filtration glomérulaire et par l'adaptation des dosages en fonction du débit de filtration glomérulaire. Il faudra si besoin différer ou arrêter les séances et trouver alors une solution alternative.

L'évaluation de la fonction rénale en oncologie apparaît essentielle pour garantir une balance bénéfice-risque favorable. Car l'un des risques est celui d'un sous-dosage et au final celui d'un traitement moins efficace. A l'opposé, un surdosage pourrait aggraver l'insuffisance rénale et contraindre à l'arrêt complet du traitement. La lutte contre la déshydratation et le maintien d'une diurèse élevée sont l'autre clé de la prévention. Une hyperhydratation avec administration en intraveineuse de volumes de solutés salés isotoniques peut-être recommandée. L'objectif est d'aider à l'élimination des déchets produits par la décomposition des médicaments chimiothérapeutiques.

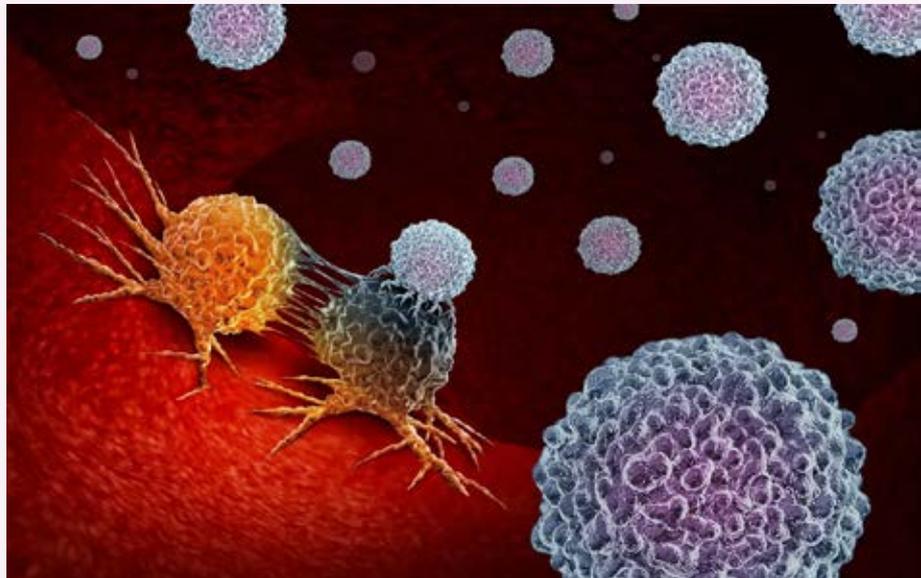
LES RISQUES (FAIBLES) DE L'IMMUNOTHÉRAPIE

Le principe de la chimiothérapie est de s'attaquer aux divisions cellulaires, même celles des cellules saines. Dans les années 2010, une nouvelle approche thérapeutique du cancer prend son essor : l'immunothérapie.

Au lieu de s'attaquer directement aux cellules tumorales, l'idée est d'aider le système immunitaire à les reconnaître et les détruire.

« En immunothérapie, le spectre de toxicité est complètement différent de celui rencontré en chimiothérapie » indique le Dr Vannetzel.

« Le patient risque plutôt de développer des maladies auto-immunes. Le traitement peut parfois réactiver le système immunitaire contre les cellules normales de l'organisme et s'attaquer à différents organes comme la thyroïde, les intestins, le cœur, les poumons, etc. L'incidence d'une insuffisance rénale reste faible mais une surveillance rénale doit être mise en place avant et pendant toute l'immunothérapie. » Des essais cliniques ont montré en effet que l'incidence de l'insuffisance rénale aiguë en immunothérapie demeurerait autour de 2,2%. D'autres effets indésirables rénaux peuvent survenir comme une néphrite interstitielle, une glomérulonéphrite, voire des



troubles hydroélectrolytiques. La détection précoce de ces événements réversibles est la clé du succès de leur gestion. Une surveillance rénale étroite est donc essentielle pour une prise en charge réussie.

LE SYNDROME DE LYSE TUMORALE

Parmi les causes d'insuffisance rénale aiguë chez les patients cancéreux, le syndrome de lyse tumorale mérite d'être explicité. Lorsque les cellules cancéreuses se décomposent et meurent, elles libèrent dans le sang des composés intracellulaires. Parfois les cellules se désagrègent si rapidement que les reins n'ont pas le temps d'évacuer ces substances qui se retrouvent alors larguées massivement dans la circulation sanguine. Le syndrome de lyse tumorale (SLT) peut alors apparaître. Les risques immédiats sont liés à un excès de potassium (hyperkaliémie), d'acide urique (hyperuricémie) et de phosphate (hyperphosphatémie) dans le sang qui conduisent rapidement dans 80 % des cas à une insuffisance rénale aiguë. L'acide urique et le phosphate peuvent s'accumuler dans les reins et les endommager et des calculs risquent de se former. Les taux excessifs de potassium et trop faibles de calcium risquent d'affecter le rythme cardiaque et de provoquer des changements neurologiques.

C'est en tout cas une pathologie très grave qui met en jeu le pronostic vital dans les heures suivant sa survenue. Les tumeurs à l'origine d'une SLT sont bien spécifiques présentant une masse tumorale élevée : ce sont généralement des cancers du sang ou des cancers solides très invasifs (carcinomes bronchiques, sarcomes, neuroblastomes). Pour prédire leur risque de survenue, différents marqueurs biologiques traduisant une masse tumorale élevée ont été repérés : hyperuricémie, hyperphosphatémie, élévation du nombre de globules blancs (> 50 000)...

UNE PISTE THÉRAPEUTIQUE POUR RÉDUIRE LES EFFETS SECONDAIRES

On a vu que le cisplatine, l'une des chimiothérapies les plus fréquentes pour lutter contre les tumeurs de nombreux cancers, causait des dommages aux cellules rénales. Par ailleurs, les patients traités par le cisplatine se

plaignent aussi souvent de douleurs intenses aux reins.

Des recherches conduites par des scientifiques de l'Inserm, de l'université et du CHU de Lille, du CNRS et de l'Institut Pasteur de Lille, ont cependant montré que l'istradefylline, une molécule déjà utilisée aux États-Unis et au Japon dans le traitement contre la maladie de Parkinson, semblait non seulement réduire les effets délétères du cisplatine mais aussi améliorer ses propriétés anticancéreuses.

Pour l'heure, des expériences ont été conduites sur des cellules et des animaux. Chez les souris, la molécule atténue les dommages causés aux cellules rénales et également la douleur induite par le cisplatine. Ces résultats nécessitent maintenant d'être consolidés dans le cadre d'un essai clinique. Le fait que l'istradefylline soit déjà utilisée chez l'humain pour traiter une autre pathologie laisse espérer une conclusion favorable.

ET QUAND L'INSUFFISANCE RÉNALE CHRONIQUE FAVORISE LE CANCER

Si le cancer augmente les risques d'insuffisance rénale, l'inverse est également vrai. Plusieurs études confirment que l'incidence des cancers est élevée chez les patients insuffisants rénaux.

L'une d'elle portant sur 3 654 patients a montré que les hommes ayant une insuffisance rénale de stade 3 avait un risque significativement plus élevé de cancer, et ce, dès 55 ml/min/1,73m². Ce risque augmentait de 29 % à chaque diminution de 10 ml/min/1,73m² de DFG. Plus précisément, une autre étude, australienne celle-ci, réalisée sur une cohorte de 3 047 hommes et femmes âgés entre 49 et 97 ans suivis pendant dix ans, indique que les hommes ayant un DFG inférieur à 55 ml/min/1,73m² avaient un risque bien plus élevé de cancer du poumon ou de l'arbre urinaire. Et mauvaise nouvelle, le taux de survie est également plus faible chez les patients insuffisants rénaux atteints de cancer.

Dans l'étude IRMA-2, ceux avec un DFG inférieur à 60 ml/min/1,73m² lors de l'inclusion avaient un taux de mortalité accru de 27 % par rapport à la population générale. Plus le DFG diminue, plus le taux de mortalité augmente. Des décès à mettre sur le compte des complications cardiovasculaires plus élevées chez ces patients mais

LE DOSSIER - CANCER ET IRC

aussi par les répercussions d'une posologie non adaptée. Parmi les cancers que l'insuffisance rénale chronique peut développer, le cancer du rein occupe une place à part, avec un risque multiplié par dix par rapport à la population générale.

LE CANCER DU REIN



Chaque année en France, les cancers du rein touchent environ 15 000 personnes et sont la cause de plus de 5 500 décès. Il s'agit du septième cancer le plus fréquent, juste derrière les mélanomes de la peau et devant les cancers du pancréas. Dans la majorité des cas (80-85 %), il se développe à partir de cellules du parenchyme rénal, la partie du rein qui assure la fonction de filtration. On parle alors "d'adénocarcinome à cellules claires". C'est un cancer qui touche les gens plutôt âgés (l'âge moyen de diagnostic est 65 ans) et majoritairement les hommes (2/3 des malades). Pendant longtemps, il évolue de façon silencieuse, sans symptômes particuliers et bien souvent, il est découvert par hasard à l'occasion d'une échographie ou d'un scanner de l'abdomen. Parfois la présence de sang dans les urines ou des douleurs aux reins conduisent à sa découverte. Le diagnostic en tout cas n'est posé qu'à l'issue d'un uroscanner réalisé suite à l'injection d'un produit de contraste (iode)

et éventuellement complété par une biopsie. Parfois une IRM du rein s'avère nécessaire pour préciser la nature bénigne ou maligne d'un nodule ou d'une tumeur au rein. C'est ensuite lors de la chirurgie que sera confirmé avec certitude le diagnostic de cancer, et que sera déterminé le type précis de cellules tumorales.

Au moment du diagnostic, 10 à 20% des cancers rénaux sont déjà métastatiques. Si le cancer du rein est associé à plusieurs facteurs de risque comme le tabagisme, l'obésité, le surpoids ou l'exposition aux rayonnements ionisants, le principal demeure l'insuffisance rénale terminale, celle nécessitant la mise en place d'un traitement de suppléance par dialyse ou transplantation rénale. La nature du traitement sera décidée à l'issue d'une réunion de concertation pluridisciplinaire où urologue, oncologue, néphrologue, etc. donnent chacun leur avis. Lorsque la tumeur est localisée, ce qui représente la majorité des cas, la chirurgie suffit. Le taux de survie à 5 ans est de 90%. En cas de métastases, on fait appel à des médicaments anticancéreux associés ou non à de la chirurgie.

Les traitements classiques du cancer comme la chimiothérapie ou la radiothérapie, sont peu proposés car les cellules du rein ne semblent pas y être sensibles. Les traitements médicamenteux du cancer du rein reposent essentiellement sur l'immunothérapie et les thérapies ciblées.

La première consiste en des injections intraveineuses de produits destinés à stimuler le système immunitaire pour combattre les cellules cancéreuses. Les secondes agissent en bloquant la formation de vaisseaux au niveau de la tumeur afin de provoquer son asphyxie.



Cancer + insuffisance rénale, témoignage sur la double peine



Colette (à gauche) et Catherine, sa soeur jumelle

Durant l'été 2014, Colette Rey, 63 ans, se sent fatiguée, essoufflée. Une analyse de sang la conduit bientôt aux urgences pour une insuffisance rénale. Hospitalisée, Colette est placée immédiatement sous dialyse. Au bout de deux jours, les investigations des médecins pour trouver les causes de l'altération de la fonction rénale conduisent à la découverte d'un myélome, un cancer de la moelle osseuse qui se traduit par l'accumulation anormale d'un type de globules blancs, les plasmocytes. Cette prolifération empêche les autres cellules sanguines de la moelle de se développer normalement et provoque un excès de protéines anormales, des immunoglobulines, qui peut affecter d'autres organes, comme les reins. Le choc est rude.

« Les deux maladies en même temps, cela faisait beaucoup pour une seule personne. J'étais en état de sidération. J'ignorais ce qu'était un myélome, je ne savais pas ce qu'était une dialyse. » Il a d'abord fallu régler le problème de l'insuffisance rénale. Colette comprend après quelque temps que ses reins ne fonctionneraient plus et qu'il allait lui falloir un traitement à vie.

« Moi qui jouissais d'une santé de fer, je devenais d'un coup une malade chronique. Côté reins, cela m'a valu sept ans de dialyse avant que je ne sois greffée grâce à un don de ma sœur jumelle. »

Reste à traiter le cancer, ce qui sera fait après une autogreffe de moelle osseuse puis une allogreffe de moelle osseuse, à partir de la moelle de sa sœur. « Le myélome est un cancer qui ne se guérit pas mais qui se soigne. Le mien est un myélome multiple, ce n'est pas le plus méchant. Les derniers examens laissent espérer qu'il pourrait disparaître, ce qui est très rare mais pas impossible. »

L'épreuve a été longue et difficile. Pendant les trois ou quatre premières années, Colette subit les protocoles d'un parcours de soin sans vraiment les comprendre et encore moins les discuter. Et puis est arrivé le moment où elle a décidé de reprendre sa vie en main.

« Je me suis dit que désormais le plus important de mon existence était ce qui se passait en dehors de l'hôpital. Cela ressemblait sans doute à de l'autosuggestion mais en tout cas, cela m'a beaucoup aidée à reprendre le dessus. Je me suis mise à la marche nordique, j'ai recommencé à faire des petites sorties...

Aujourd'hui, je passe une bonne partie de mon temps sur les plateformes d'échange sur le cancer. On y trouve beaucoup de gens en état de choc. Je partage mon expérience pour leur faire comprendre l'importance qu'il y a à se battre, à se mettre en mode "warrior" ».