

A.R.Tu.R. & vous

Numéro 7 ♦ Décembre 2023

Édito

Jean FÉRAUD

Bénévole A.R.Tu.R.



Chères lectrices, chers lecteurs,

Je voudrais tout d'abord remercier les administrateurs d'A.R.Tu.R. de m'avoir confié la rédaction de cet édit. Édito dans lequel je pourrais, comme il est coutume, présenter et promouvoir les articles de cette 7^e édition, remercier chaleureusement le Docteur Bernard Escudier qui dresse le bilan l'ASCO 2023, être dithyrambique sur l'interview de cette jeune doctorante de l'INSR qui cherche à savoir si l'inhalation de poussières d'uranium peut provoquer des cancers du rein et terminer par le témoignage optimiste d'un patient ayant vécu quelques moments de frayeur. Mais cette tribune qui m'est offerte, je préfère la dédier à l'ensemble des professionnels de santé et aux personnels administratifs qui les accompagnent. Comme beaucoup d'entre vous, j'ai cru durant de nombreuses années que le rôle ô combien vital, des chirurgiens, des oncologues, des médecins, des radiothérapeutes etc. se limitait à faire des consultations, de prescrire des traitements et d'accomplir des actes médicaux ou chirurgicaux pour guérir des patients. Puis, depuis quelques années, je suis convié parfois, en tant que bénévole à assister à des congrès médicaux organisés par des médecins de diverses régions. Pour ceux qui n'auraient jamais assisté à un congrès médical, je rappelle, pour faire simple, que cet événement est divisé en sessions où un conférencier, souvent un clinicien chercheur, un chercheur, ou un doctorant présente son sujet d'étude. Si certaines sessions sont passionnantes et captivantes, pour d'autres je dois l'avouer humblement, je n'en ai pas même compris le titre. Mais il existe une chose que j'ai perçue lors de ces congrès c'est la passion du travail de ces femmes et de ces hommes, leur rigueur, leur volonté, leur détermination à tout mettre en œuvre pour trouver des moyens de guérir du cancer du rein. Un travail titanesque réalisé pour nous patients, souvent dans l'ombre car toujours masqué lors des consultations, par l'aura de la blouse blanche. C'est au travers de ces congrès que j'ai revu ma définition du mot vocation. Elle est devenue pour moi synonyme d'une nouvelle forme d'énergie. Une énergie inépuisable, communicative qui anime chaque conférencier et son équipe, une énergie palpable, aérienne, contagieuse qui enthousiasme, transporte la salle et redonne confiance en l'avenir aux plus pessimistes d'entre nous. Dans cette actualité d'une violence incoercible et anxiogène, ils sont là pour nous rappeler cette citation d'Albert Camus : « Il y a dans les hommes plus de choses à admirer que de choses à mépriser ».

Bonne lecture !

Sommaire

02 Grand angle

Retour sur l'ASCO 2023

04 Coup de projecteur

Étude des effets potentiellement cancérogènes de l'uranium au niveau rénal

07 Côté patients

Témoignage de Dominique Bouvet

Les articles publiés dans A.R.Tu.R. & vous ne peuvent être reproduits sans l'autorisation expresse d'A.R.Tu.R.

Dépôt légal : Décembre 2023





RETOUR SUR L'ASCO 2023

Entretien avec le docteur Bernard Escudier, oncologue à
Gustave Roussy
Président de l'association A.R.Tu.R.

L'ASCO 2023

Les spécialistes en oncologie du monde entier se sont réunis à Chicago lors du congrès annuel de l'American Society of Clinical Oncology (ASCO) qui s'est déroulé du 2 au 6 juin 2023.

En tout, ce sont plus de 5 500 résumés concernant l'amélioration de l'accès aux soins en cancérologie et le développement de nouveaux traitements qui ont été présentés lors de l'ASCO 2023.

Résultats des études sur le cancer du rein, présentés à l'ASCO 2023

Depuis quelques années, le traitement de première ligne des patients atteints d'un cancer du rein métastatique à cellules claires, quel que soit le groupe pronostique du patient, est basé, soit l'une des 3 associations « immunothérapie + thérapie ciblée » soit sur une 4^e combinant « immunothérapie + immunothérapie ». Mais lorsque la maladie progresse après une première ligne de traitement, une question se posait : « l'utilisation de l'immunothérapie, en deuxième ligne de traitement a-t-elle encore un véritable intérêt thérapeutique pour le patient ? ». Afin de répondre à cette question, deux études ont été initiées, la première « CONTACT-03 » dont les résultats ont été communiqués lors de cet ASCO et la deuxième TiNivo-2 qui est en cours et pour laquelle les conclusions sont attendues en 2024.

Les résultats de l'étude « CONTACT-03 »

L'étude « CONTACT-03 » proposait d'évaluer chez des patients en deuxième ligne de traitement : l'association **atézolizumab** (l'immunothérapie) + **cabozantinib** (la thérapie ciblée) au **cabozantinib** en monothérapie.

Le docteur Bernard Escudier rappelle que :

- **l'atézolizumab** est un anticorps monoclonal anti PD-L1,
- **le cabozantinib** est un anti-angiogénique.

Les résultats fournis par cette étude ont montré clairement que l'association **atézolizumab + cabozantinib** n'avait pas une meilleure efficacité thérapeutique que le **cabozantinib** en monothérapie. Alors certes, une conclusion décevante, mais pressentie. En effet, dans notre communauté, nous avions déjà quelques doutes sur l'efficacité des anticorps monoclonaux anti PD-L1 en deuxième intention. Mais encore fallait-il le démontrer et c'est chose faite.

L'étude « TiNivo-2 »

L'étude « TiNivo-2 », une étude de phase 3, qui est en cours et dont nous espérons obtenir les résultats en 2024.

Elle a pour objectif de comparer l'association **nivolumab** (l'immunothérapie) + **tivozanib** (la thérapie ciblée) au **tivozanib** en monothérapie chez des sujets atteints d'un cancer du rein qui a progressé après une ou deux lignes de traitement.



Le docteur Bernard Escudier rappelle que :

- **le nivolumab** est un anticorps anti PD-1,
- **le tivozanib** est un anti-angiogénique.

Nous espérons que les résultats de cette étude seront moins décevants que ceux présentés précédemment dans l'étude « CONTACT-03 ».

Le point sur le suivi à long terme de deux traitements

Pour l'association du **pembrolizumab** (anticorps monoclonal anti PD-1) à l'**axitinib** (anti-angiogénique), nous avons plus de 6 ans de recul et pour l'association du **pembrolizumab** (anticorps monoclonal anti PD-1) au **lenvatinib** (anti-angiogénique) nous avons 4 ans de recul. Ces suivis montrent que l'efficacité de ces traitements s'amenuise un peu avec le temps. Pour ces combinaisons, on ne retrouve pas comme pour l'association nivolumab + ipilimumab, sur les courbes dites de « hazard ratio⁽¹⁾ », le plateau qui nous garantissait un peu de stabilité dans l'évolution de la maladie. Une petite déception pour ces traitements qui « guérissent » probablement un peu moins bien que ce que nous espérions, mais dont l'efficacité globale reste très supérieure aux traitements antérieurs.

La « standardisation » des traitements de première ligne

Comme le montrent diverses études, la différence d'efficacité entre la thérapie ciblée en monothérapie et la combinaison immunothérapie + thérapie ciblée est parfois très faible.

Le docteur Bernard rappelle que les oncologues ont actuellement à leur disposition quatre traitements possibles, de première ligne, combinant soit immunothérapie et thérapie ciblée soit immunothérapie et immunothérapie. Nous choisissons une de ces combinaisons quel que soit le groupe pronostique du patient. Pourtant, pour certains patients de « bon pronostic », le traitement par thérapie ciblée est peut-être amplement suffisant. Aussi aujourd'hui, il est probable que, dans un certain nombre de cas, on « sur-traite » le patient. Par conséquent nous allons devoir trouver un moyen d'identifier les patients qui n'auront pas besoin d'immunothérapie en première ligne.

Quelques autres infos

Les biomarqueurs :

Nous espérons que pour cet ASCO, les chercheurs auraient identifié des biomarqueurs susceptibles de nous indiquer le traitement le mieux adapté au patient parmi les 4 choix que nous pouvons proposer. Malheureusement, aujourd'hui aucun biomarqueur n'a été identifié pour nous permettre ce choix.

Les nouvelles molécules :

Un essai clinique est en cours avec le **belzitufan**⁽²⁾, nous devrions avoir des résultats lors du prochain congrès de l'European Society of Medical Oncology (ESMO).

En dehors du cancer du rein, une info intéressante sur le microbiote :

Le Pr Laurence Zitvogel et le Dr Lisa Derosa de Gustave Roussy ont présenté une étude qui pourrait permettre de prédire, en fonction de la composition du microbiote, l'efficacité de la réponse à l'immunothérapie chez des patients atteints d'un cancer. Une étude à suivre.

En conclusion

C'est un ASCO, sans grande surprise sur le cancer du rein et des résultats que l'on peut juger décevants. Mais même lorsqu'ils sont négatifs, les résultats de ces études apportent toujours des éléments qui permettent à la recherche de progresser.

(1) Les courbes de « hazard ratio » expriment le risque relatif estimé sur toute la durée d'une étude.

(2) HIF est associé à une activité cancéreuse accrue lorsqu'il est surabondant dans les cellules. Le **belzitufan** est un inhibiteur de HIF.



Étude des effets potentiellement cancérigènes de l'uranium au niveau rénal

Entretien avec M^{me} Laurie De Castro, doctorante en toxicologie à l'IRSN



Passionnée par le domaine de la santé, j'ai commencé mon parcours par une école d'infirmière avant de revenir dans le secteur de la recherche. Biologiste de formation, je me suis spécialisée en cancérologie et je réalise actuellement un doctorat en radiotoxicologie au sein de la Direction Santé de l'Institut de Radioprotection et de Sécurité Nucléaire (IRSN).

Contexte

Il existe très peu d'études expérimentales ou épidémiologiques spécifiquement mises en place pour évaluer les effets que l'uranium pourrait engendrer au niveau rénal, en particulier sur l'induction de cancers. Des études épidémiologiques récentes, sur des cohortes de travailleurs des usines d'enrichissement d'uranium, ont montré une augmentation du risque de décès par cancer du rein bien que l'association entre exposition à l'uranium et cancer du rein reste controversée.

L'uranium est connu pour provoquer une insuffisance rénale lors d'une intoxication à forte dose mais il n'a jamais été démontré qu'il pouvait induire un cancer du rein. L'objectif de notre projet est d'étudier expérimentalement s'il existe un lien entre le développement d'un cancer du rein et l'exposition à l'uranium. Ce projet est en partie cofinancé par Orano⁽¹⁾ dans le cadre d'une collaboration entre l'IRSN et Orano.

L'uranium

L'uranium est naturellement présent dans notre environnement depuis l'origine de la Terre dans l'eau et la roche. C'est un radioélément utilisé comme combustible nucléaire. Il existe 23 isotopes⁽²⁾ de l'uranium ; tous sont radioactifs mais seuls 3 sont présents naturellement : ²³⁸U (99,3 %), ²³⁵U (0,7 %) et ²³⁴U (0,005 %). Il existe trois principales voies de contamination par l'uranium : l'ingestion, l'inhalation et les plaies contaminées.

L'uranium est responsable à la fois d'une toxicité chimique due à sa propriété de métal lourd, et d'une toxicité radiologique principalement par son émission de rayonnements ionisants -α, faiblement pénétrants. Il s'accumule préférentiellement dans les os et les reins. La néphrite⁽³⁾ est le premier symptôme d'une intoxication à l'uranium. Lorsque l'uranium est inhalé, il peut aussi s'accumuler dans les poumons selon sa forme physico-chimique.

Déroulement de l'étude des effets potentiellement cancérigènes de l'uranium, au niveau rénal

Ce type d'étude s'étend sur plusieurs années et fait appel à des collaborations pluridisciplinaires avec des experts d'autres organismes de recherche car plusieurs grandes étapes sont nécessaires avant de pouvoir essayer de répondre à notre question initiale : **l'uranium peut-il favoriser le cancer du rein ?**

(1) Orano est une entreprise française détenue par l'État français, spécialisée dans les combustibles nucléaires

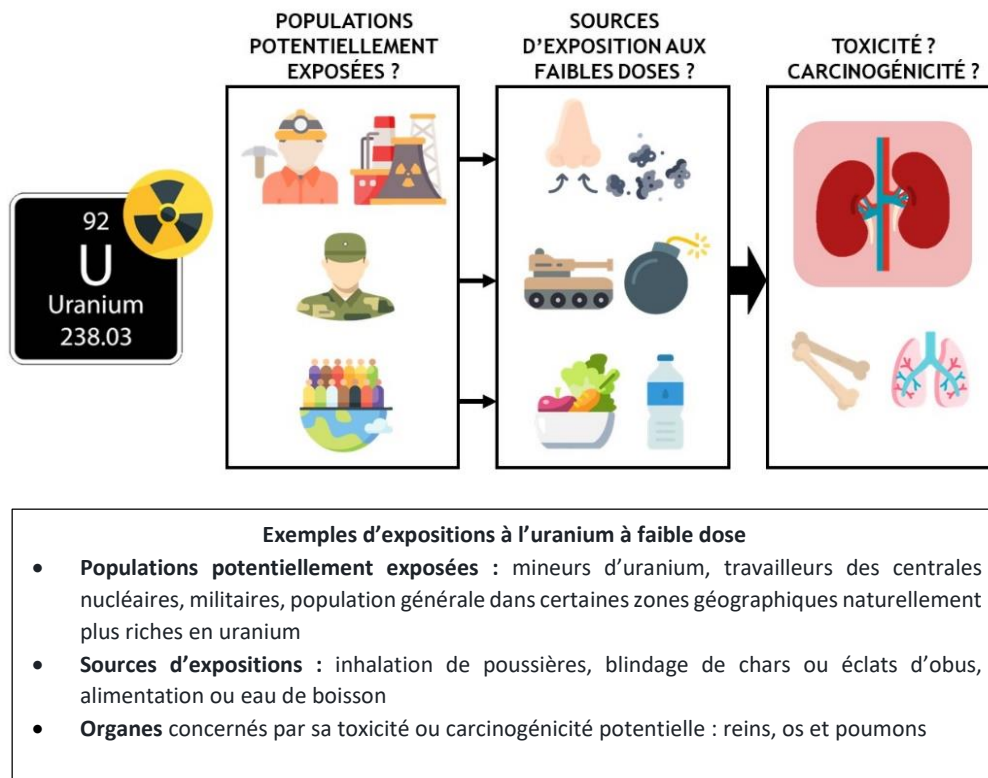
(2) Ce sont des atomes qui possèdent le même nombre de protons et d'électrons mais qui diffèrent par le nombre de neutrons. Les isotopes d'un même élément peuvent être radioactifs ou non radioactifs

(3) Inflammation rénale



La première partie de notre projet avait pour objectif de choisir le modèle d'exposition à l'uranium (doses, voie, durée) qui nous permette de nous rapprocher au mieux de l'exposition réaliste d'un travailleur.

Même si le port d'équipements de protection adaptés à la voie d'exposition (inhalation, ingestion, voie cutanée) permet de limiter la contamination, l'inhalation de particules contenant de l'uranium constitue la voie d'exposition majeure des travailleurs du nucléaire, sur laquelle nous nous sommes focalisés dans notre étude.



À l'IRSN, un modèle d'exposition que l'on appelle « instillation intra-nasale » a été développé et décrit dans une publication scientifique en 2014. Il nous permet de mimer une exposition par les voies aériennes supérieures chez la souris : on dépose au goutte à goutte une solution d'uranium au niveau du nez de la souris qu'elle va ensuite respirer.

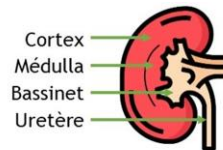
Pour notre étude, nous utilisons des souris modifiées génétiquement pour mimer au mieux le développement tumoral rénal chez l'homme mais avec une cinétique plus rapide. De plus, une souris, tout comme l'humain, développe rarement des tumeurs au niveau du rein. Grâce aux modifications génétiques, les souris en développent beaucoup plus fréquemment, ce qui nous permet de limiter le nombre d'animaux nécessaires pour étudier l'effet de l'uranium.

L'objectif de la deuxième partie de notre travail était « d'apprendre » à bien connaître et caractériser ces souris et la cinétique de développement de leurs tumeurs. Pour cela nous utilisons des techniques d'analyses similaires à ce qui peut être fait en diagnostic du cancer du rein chez l'homme.

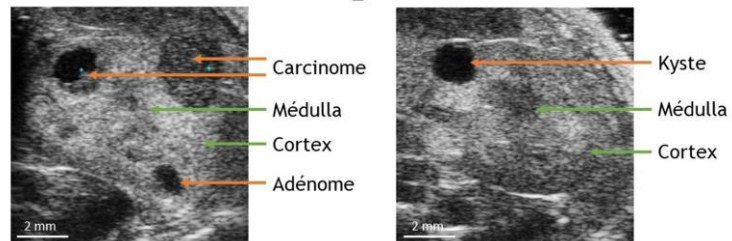


Dans un premier temps, des échographies régulières sont réalisées sur les souris pour suivre l'apparition et le développement des tumeurs.

Représentation schématique de l'organisation d'un rein de souris

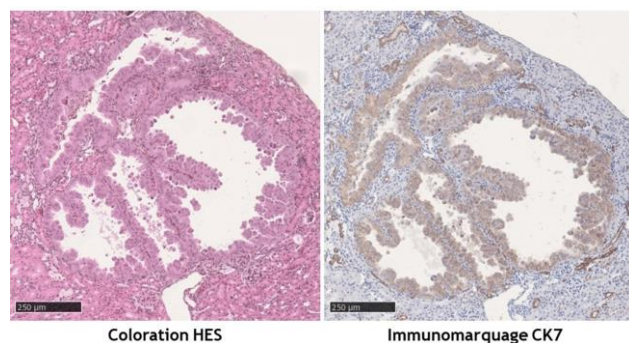


Exemples d'échographies rénales et de lésions observées chez la souris *Tsc2*^{-/-}



Sachant qu'il n'est pas possible de faire une biopsie sur une souris car les lésions sont très petites (moins d'1 mm), les animaux sont ensuite euthanasiés pour que nous puissions récupérer leurs reins et faire une analyse des tissus. Cela consiste à déterminer le type de tumeur développée (cellules claires ou papillaires par exemple) grâce à des techniques de coloration et de marquage immunologique.

Microphotographies d'un adénome papillaire sur coupes histologiques de rein de souris *Tsc2*^{-/-} colorée en Hémalum-Eosine-Safran (HES, gauche) ou immunomarquée pour la Cytokératine 7 (CK7, droite).



Maintenant que nous avons bien caractérisé les lésions développées chez ces souris, nous avons commencé à les exposer à l'uranium par instillation intra-nasale et elles sont suivies pendant 10 à 12 mois.

Notre hypothèse est que si l'uranium a un effet sur le cancer du rein, nous pourrions observer :

- un développement plus précoce des lésions tumorales ;
- et/ou une augmentation de la gravité des lésions (évolution plus rapide de la tumeur, présence de métastases par exemple).

Analyse des résultats et conclusion

Il est pour l'instant trop tôt pour répondre à notre hypothèse car le suivi des animaux est toujours en cours et car les analyses qui s'ensuivent prennent du temps.

J'espère pouvoir apporter une première réponse d'ici la fin de ma thèse en 2025 et je vous donne rendez-vous à cette date, si vous le souhaitez, pour un point d'étape sur le sujet.



Témoignage de Dominique Bouvet



Âgé aujourd'hui de 72 ans, Dominique est marié depuis 45 ans. De cette union sont nés 3 garçons, dont deux habitent Paris et un en Afrique du Sud. Malgré son métier d'agent commercial qui lui prenait beaucoup de temps, il a pratiqué le basketball à un bon niveau durant de longues années et a réussi à concilier famille, travail et sport. Aujourd'hui à la retraite, il habite une petite ville paisible au nord d'Angers. En octobre 2015, une forte fatigue et des douleurs lombaires brutales le conduisent à consulter son médecin généraliste.

Début octobre 2015, la fatigue et les douleurs lombaires m'incitent à consulter mon médecin traitant. Celui-ci étant absent, c'est une remplaçante qui me reçoit et me prescrit un examen sanguin. L'après-midi à la lecture des résultats, elle me demande de me rendre directement aux urgences de l'hôpital le plus proche pour des examens complémentaires. Après avoir passé un scanner, on m'installe dans une chambre et l'interne m'annonce que j'ai une tumeur de la grosseur d'une balle de tennis au niveau du rein droit avec envahissement de la veine cave, que j'ai frôlé l'embolie et je vais devoir être transféré au CHU d'Angers. Pour dire vrai, ce sont des souvenirs un peu confus qui me restent de cet entretien, parce que les seuls mots que je retenais et qui tournaient en boucle dans ma tête étaient : balle de tennis, veine cave et embolie. Arrivé à Angers, je rencontre le Pr Pierre Bigot venu me présenter l'ampleur des problèmes et le descriptif de l'intervention chirurgicale. Il m'explique que l'opération aurait impérativement lieu dans le service de cardiologie en présence d'un cardiologue parce que des cellules cancéreuses avaient envahi la veine cave et qu'il pourrait y avoir des complications cardiaques puisque la veine cave remonte jusqu'au cœur. Bien qu'empreint d'un optimisme naturel, il m'a rassuré en disant qu'à part cette tumeur, mes examens ne révélaient pas d'autres anomalies et que j'appartenais à la catégorie de patients de "bon pronostic". Mais le tableau noir un peu plus tard de l'anesthésiste évoquant tous les risques de l'opération n'a pas contribué à me remonter le moral.

Mon intervention chirurgicale programmée en octobre 2015, néphrectomie élargie du rein droit avec thrombectomie cave s'est bien déroulée (j'ai remercié le Pr Bigot de m'avoir sauvé la vie) mais je suis resté coincé un mois et demi au CHU suite à 2 occlusions intestinales.

Si mon scanner de suivi du mois de mars 2016 est correct, celui du mois de mai révélera l'apparition d'une masse tumorale au niveau du poumon droit. L'oncologue du CHU me propose une thérapie ciblée et me prescrit du "Votrient" (pazopanib) pour réduire la tumeur. Le scanner de contrôle du mois d'août 2016 ne montrera aucune amélioration. Je continue néanmoins la thérapie ciblée mais cette fois-ci avec un autre anti-angiogénique "Inlyta" (axitinib). Là aussi, après 3 mois de traitement, le scanner de contrôle du mois de décembre 2016 ne montrera toujours pas d'amélioration. L'oncologue me propose alors un nouveau type de traitement par immunothérapie (nivolumab). Elle m'explique que le nivolumab me sera administré par injection toutes les 2 semaines au CHU d'Angers. Arrive le scanner de contrôle du mois de mars 2017 où j'ai rêvé, dans la nuit, que ma tumeur avait régressé. Eh bien croyez-le si vous voulez, ce jour-là les résultats de l'imagerie montreront un début de régression de la masse tumorale. Ensuite, à chaque scanner la masse diminuera jusqu'à disparaître. Je suis resté durant 2 ans sous immunothérapie, sans effets indésirables notables.

Naturellement, je passe encore un scanner de contrôle tous les ans et aujourd'hui tout va bien.

Patients, proches aidants,
vous souhaitez apporter votre témoignage sur la
maladie ou sur toute thématique de votre choix ?
Contactez-nous pour partager votre expérience !

Infos Flash

Mercredi 3 avril 2024 de 10h à 16H30 aura lieu la 17^e Rencontre Patients
à l'institut « IMAGINE »

24 boulevard du Montparnasse 75015 PARIS

Inscriptions sur <https://artur-rein.org/> à partir du 19 février 2024



A.R.Tu.R.

9, rue Nicolas Charlet
75 015 Paris



01 83 81 80 82



asso-artur@artur-rein.org



@AssoARTuR



AssoARTuR

Adressez-nous un e-mail :

- pour tout renseignement sur l'adhésion, le don ou le bénévolat ;
- réagissez à A.R.Tu.R. & vous. Faites-nous part de vos commentaires et suggestions !