

Traitement médical du cancer du rein

Présentation du Dr Bernard Escudier, oncologue, chef du comité pluridisciplinaire en onco-urologie (Institut Gustave Roussy, Villejuif) et Président d'A.R.Tu.R., à l'occasion de la 7ème Rencontre Patients de l'Association A.R.Tu.R., le lundi 8 avril 2013 au Théâtre du Rond-Point à Paris.



I. Les acquis

Le Dr Escudier a rappelé que les médicaments utilisés actuellement pour le cancer du rein métastatique sont des antiangiogéniques : c'est le cas du Nexavar (sorafenib), du Sutent (sunitinib), de l'Avastin (bevacizumab), du Torisel (temsirolimus), ou de l'Afinitor (everolimus) et des nouveaux médicaments prochainement utilisés.

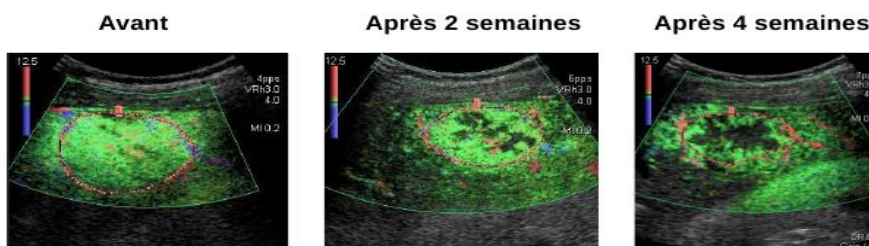
A) 1er acquis : les médicaments antiangiogéniques sont efficaces :

- pour faire diminuer la taille des tumeurs,
- pour stabiliser le cancer du rein plus longtemps que ce qui était possible auparavant avant leur découverte,
- pour améliorer globalement la durée de vie : les personnes atteintes d'un cancer du rein métastatique vivent plus longtemps qu'il y a 10 ou 15 ans.

Quel est le mode d'action de ces médicaments ?

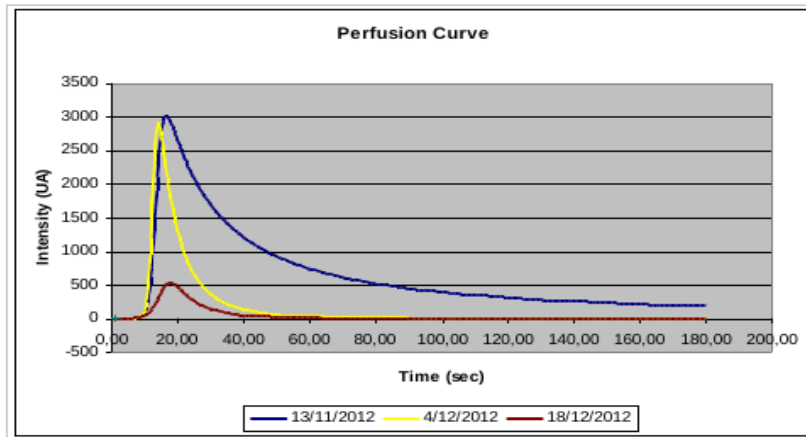
Ces médicaments agissent principalement en diminuant l'apport de sang qui alimente ces tumeurs pour les empêcher de progresser. Il est possible d'observer l'action de ces médicaments grâce aux techniques d'imagerie (échographie de contraste ou scanner) :

- ➔ Sur ces images d'échographie de contraste, après 2 semaines de traitement, puis 4 semaines, des zones noires apparaissent au sein de la tumeur : il s'agit de zones non vascularisées, c'est à dire qui ne sont plus alimentées par le sang.



Et cela peut se mesurer :

Les travaux du Dr Nathalie Lassau à l'IGR ont permis de montrer que l'on peut mesurer le flux de sang qui arrive dans la tumeur. Quand les médicaments sont actifs, le flux de sang qui alimente les tumeurs diminue petit à petit :



- ➔ On peut remarquer que la courbe rouge représentant le flux de sang qui arrive après 1 mois de traitement est plus basse que celle observée juste avant le traitement (courbe bleue).

Ces courbes permettent donc de visualiser l'action du traitement et son efficacité. C'est important pour les médecins qui peuvent alors décider de changer de traitement si celui-ci n'est pas suffisamment efficace (voire inefficace).

Et se voir sur les scanners :



Au bout de la flèche rouge, une tumeur dans le foie (de couleur blanche et avec le rein droit à côté).

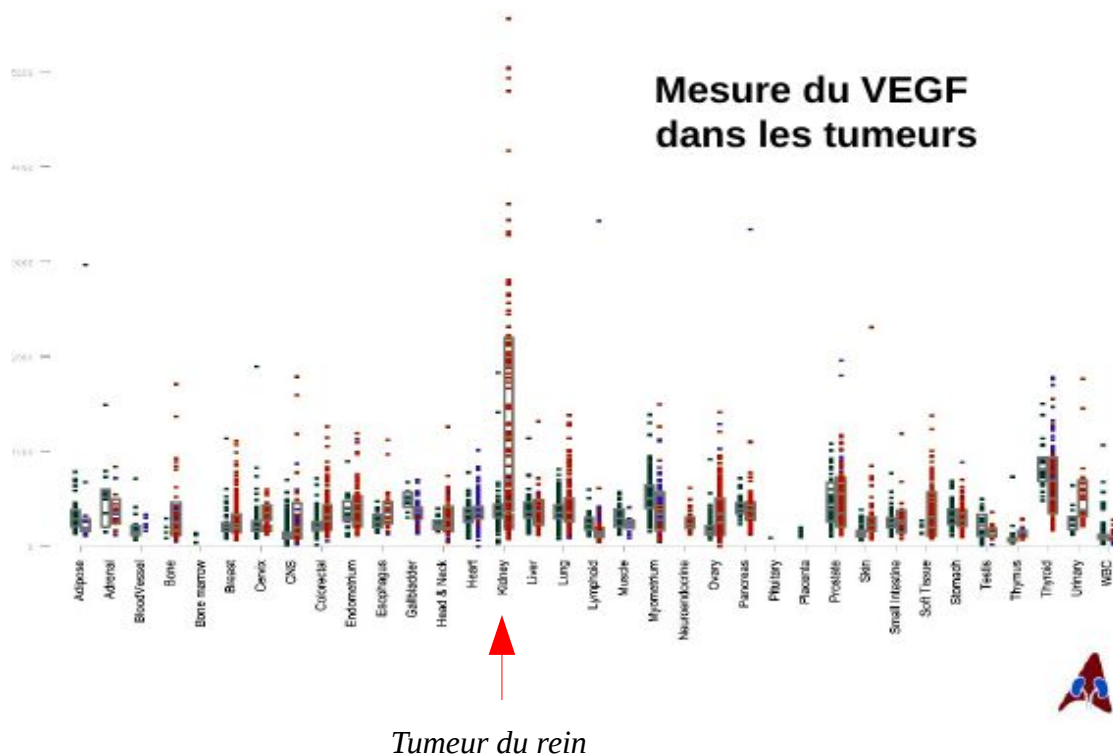


Après 2 mois de traitement, la tumeur est devenue quasiment toute noire car il n'y a plus de sang qui alimente cette tumeur.

Pourquoi ces médicaments sont-ils efficaces dans le cancer du rein ?

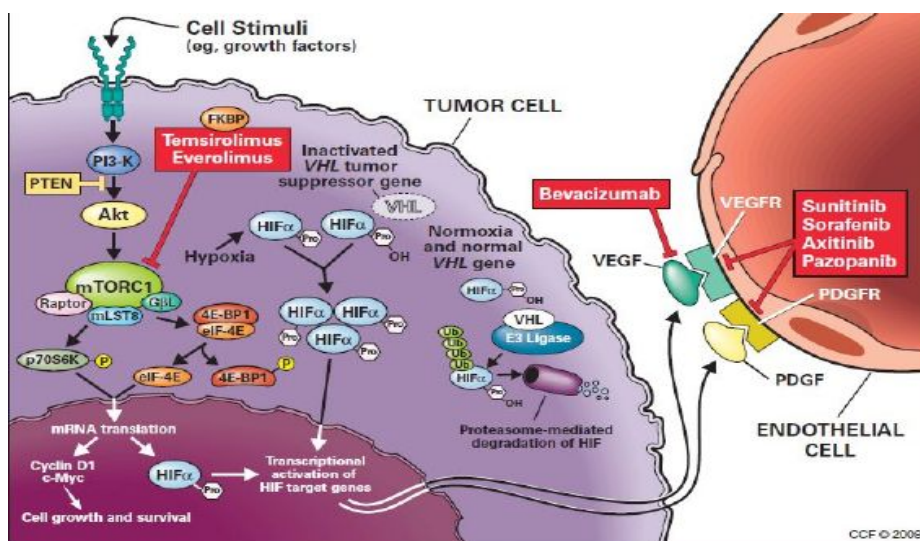
Les tumeurs du rein sont plus sensibles que d'autres tumeurs aux traitements antiangiogéniques car ce sont les tumeurs qui expriment de façon la plus constante le VEGF dans le sang et dans la tumeur.

Le VEGF est un facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (le revêtement interne des vaisseaux sanguins) qui joue un rôle prépondérant dans l'angiogenèse : c'est le facteur principal qui contrôle cette vascularisation anormale des tumeurs (voir la présentation du Dr Stéphane Germain).



- ➔ On peut facilement observer que le pic de VEGF est plus important dans les tumeurs du rein que dans les autres tumeurs.

Sur ce schéma, on peut voir qu'un certain nombre de signaux peuvent entraîner une activation de voies à l'intérieur des cellules normales et tumorales aboutissant au phénomène d'angiogenèse. Les différents médicaments utilisés permettent de stopper ce phénomène d'angiogenèse en agissant sur ces voies de signalisation :



- Soit en bloquant les récepteurs sur lesquels les molécules vont se fixer : si on bloque le récepteur du VEGF, c'est à dire le VEGFR sur la cellule endothéliale (*endothelial cell*), le VEGF ne peut alors plus avoir l'activité anormale qu'il a sur la vascularisation (activation de l'angiogenèse) ce qui empêche la tumeur de développer de nouveaux vaisseaux sanguins pour son apport en oxygène.
C'est le mode d'action du Sutent (sunitinib), du Nexavar (sorafenib), de l'Inlyta (axitinib), ou du Votrient (pazopanib).

- Soit en bloquant directement le VEGF, c'est le cas du bevacizumab (Avastin).
- Soit en agissant sur une autre voie comme avec le temsirolimus (Torisel) et l'everolimus (Afinitor).

B) 2ème acquis : les médicaments antiangiogéniques sont efficaces, mais ils ont des effets secondaires souvent désagréables, parfois très désagréables...

Les patients traités avec ces médicaments le savent bien malheureusement (par exemple : syndrome main-pied, éruptions cutanées, aphtes...).



Les médecins aimeraient pouvoir arriver à mieux gérer ces effets indésirables, car ils savent ce que les patients doivent parfois endurer.

Ils savent également que ces effets secondaires les obligent parfois à diminuer la dose du médicament, sans connaître dans ce cas les conséquences sur son efficacité.

II. Les questions

Grâce aux progrès de la recherche, le traitement du cancer du rein métastatique a considérablement évolué. Il reste pourtant encore de nombreuses questions auxquelles les médecins essayent de répondre en réalisant des études cliniques.

A) Est-il utile de donner ces médicaments AVANT la rechute ?

Les médecins savent que les tumeurs du rein de taille relativement importante ont un risque de rechute. Ils se posent la question de savoir s'il peut être utile de donner un traitement après la chirurgie et avant l'apparition des métastases pour éviter cette rechute.

Des études cliniques sont actuellement en cours pour essayer de répondre à cette question. Elles visent à comparer l'efficacité d'un traitement donné pour retarder ou empêcher la rechute par rapport à un placebo. Les premières réponses ne sont pas attendues avant 2014 ou 2015. Le Dr Escudier a précisé qu'il faut parfois attendre plusieurs années avant d'observer une rechute et qu'heureusement, tous les patients ne rechutent pas.

B) Comment éviter que ces médicaments qui sont actifs un certain temps perdent de leur activité au bout d'un moment ?

Les médecins ont observé que lorsqu'un médicament fonctionne pour un patient et même quand il fonctionne très bien, il peut devenir moins efficace voire inefficace au bout d'un certain temps.

Les chercheurs et les médecins commencent à mieux comprendre ce mécanisme de résistance. De nombreuses recherches sont en cours, à la fois au niveau de la tumeur et au niveau de la génomique (étude de l'ensemble du matériel génétique) pour comprendre pourquoi un patient peut réagir différemment vis à vis de ces médicaments et peut avoir un risque plus ou moins important d'échapper à l'efficacité de son traitement.

De nouveaux médicaments sont actuellement testés avec plus ou moins de succès pour essayer de bloquer ces mécanismes de résistance.

C) Comment faire en sorte que les médicaments utilisés soient mieux tolérés?

Les médecins, les patients et leurs familles souhaitent bien évidemment des médicaments qui soient efficaces le plus longtemps possible mais qui permettent également de préserver une bonne qualité de vie :

- Les soins de support sont mieux connus et progressent régulièrement.
- Des études cliniques testent actuellement de nouveaux médicaments qui pourraient être mieux tolérés que ceux qui sont actuellement utilisés.
- L'avis des patients est maintenant pris en considération grâce à des études leur permettant d'exprimer leur préférence en termes de tolérance.

C'était le but de l'étude PISCES réalisée dans le monde entier qui a consisté à comparer 2 médicaments (le pazopanib et le sunitinib), donnés l'un après l'autre, pour savoir lequel avait la préférence des patients. Cette étude a révélé que 70 % des patients ont préféré le pazopanib (malheureusement, pour des raisons complexes, le pazopanib n'est pas encore disponible en France, mais le Dr Escudier espère qu'il le sera bientôt).

Une étude similaire vient de débuter pour comparer la préférence des patients entre le tivozanib, un nouveau médicament (de la même famille que le sorafenib, le sunitinib et l'axitinib) qui semble mieux toléré et au moins aussi efficace, et le sunitinib ; les résultats seront disponibles d'ici 1 an environ.

D) Peut-on faire mieux ?

Des pistes intéressantes existent :

Agir sur le système immunitaire :

Il s'agit d'une voie de recherche intéressante pour différents cancers et en particulier le cancer du rein. En effet, le système immunitaire joue un rôle très important dans le cancer du rein, c'est pourquoi certains patients vivent très longtemps avec leur cancer du rein, car leur système immunitaire arrive à contrôler la progression de la maladie. L'interféron et l'interleukine 2 (deux médicaments d'immunothérapie) ont d'ailleurs été pendant des années les traitements de référence du cancer du rein. Malheureusement, ces traitements n'étaient efficaces que pour un petit nombre de patients.

On peut rappeler que le système immunitaire est utile pour combattre le cancer, mais il est surtout efficace pour lutter contre les infections. Au bout d'un certain temps, le système immunitaire met en place des freins pour éviter qu'il ne s'emballe, ces freins sont utiles pour lutter contre l'infection qui ne dure pas dans le temps, mais ennuyant lors de cancer. Les médecins connaissent maintenant le fonctionnement de ce système de frein et ont mis en évidence 2 molécules importantes : PD-L1 (sur la cellule tumorale) et PD-1 (sur les cellules du système immunitaire). L'interaction entre ces 2 molécules met un frein sur le système immunitaire.

Pour empêcher cette interaction, l'idée est d'utiliser des anticorps (anticorps anti PD-L1 et anticorps anti PD-1) pour bloquer le lien entre ces deux molécules et réactiver le système immunitaire pour qu'il fonctionne de façon efficace pour bloquer la progression du cancer du rein. Des études ont montré que c'est parfois possible de manière durable. Mais chez certains patients, des effets secondaires liés à cette réactivation du système immunitaire (phénomènes immuno-allergiques) peuvent parfois s'installer.

D'autres « cibles » importantes dans le cancer du rein :

A partir du moment où une cible dont l'activation a un rôle dans le cancer du rein a été identifiée, le but est de mettre au point un médicament qui va pouvoir bloquer cette cible (un inhibiteur).

Le récepteur cMET représente ainsi une cible potentielle. Des inhibiteurs de cette cible ont été développés et commencent à être utilisables en clinique. Une large étude clinique devrait démarrer avec le cabozantinib, un médicament qui semble très actif dans certains cancers et qui pourrait se révéler efficace dans le cancer du rein.

Mais avant d'utiliser ces nouveaux médicaments, il faut les évaluer dans des études cliniques qui comparent ces nouveaux médicaments aux traitements standards dans cette situation :

- Actuellement, une étude (ouverte dans le monde entier) compare l'activité de l'anticorps anti PD-1 à l'everolimus (Afinitor) qui est le traitement standard.
- Il est prévu prochainement une étude similaire avec le cabozantinib.

Ces études doivent permettre de démontrer que ces nouveaux médicaments sont au moins aussi efficaces, et même idéalement plus efficaces, que les médicaments standards déjà utilisés pour qu'ils deviennent ensuite de futurs traitements standards disponibles pour tous les patients.

Le Dr Escudier sait qu'il n'est pas toujours aisé d'accepter de participer à une étude clinique et que les patients espèrent toujours avoir le nouveau médicament, mais il a précisé que ce n'est pas toujours le nouveau médicament qui est le plus efficace. Les médecins essaient toujours de faire en sorte que les essais cliniques ne fassent pas perdre de chance à leurs patients et qu'ils soient réalisés dans les meilleures conditions possibles.

Conclusion

Les progrès continuent, bien sûr encore trop lentement selon les médecins et les patients, mais sûrement, avec chaque année un progrès supplémentaire.

Ces progrès viennent :

→ De la recherche :

Elle est essentielle pour essayer d'en savoir plus et d'aller plus vite. Le Dr Escudier a tenu à remercier tous ceux qui soutiennent l'Association, car A.R.Tu.R. finance des bourses de recherche qui ont pour objet d'aider la recherche sur le cancer du rein en France.

Ces bourses permettent de progresser et de mieux comprendre ce qui se passe dans le cancer du rein. Certaines de ces bourses ont déjà abouti à des publications importantes : une sur les cellules circulantes qui permettent de prévoir ce qui se passe avec les médicaments utilisés, une autre sur la greffe à partir de cellules tumorales sur l'animal pour essayer d'évaluer les sensibilités des médicaments.

→ Des succès et aussi des échecs des traitements.

→ Des essais cliniques :

Ils permettent de confirmer (ou non) l'efficacité de nouveaux traitements, de permettre leur enregistrement et donc leur utilisation.

Le Dr Escudier a tenu à remercier les patients qui acceptent de participer à des études cliniques, car ils permettent d'améliorer la compréhension du cancer du rein et son traitement.

Les questions dans la salle

Quand le tivozanib sera-t-il disponible en pharmacie ?

Lorsque des études montrent qu'un médicament est actif, le laboratoire pharmaceutique dépose un dossier à la fois à l'agence américaine, la FDA (*Food and Drug Administration*) et à l'agence européenne, l'EMA (*European Medicines Agency*), parfois en même temps, mais le plus souvent en premier lieu aux États-Unis qui représentent à peu près 50 % du marché du médicament en cancérologie. Le dossier du tivozanib a été déposé récemment. Le délai d'obtention d'une réponse étant en général de 6 à 12 mois, il est possible que ce nouveau médicament soit disponible fin 2013 aux États-Unis et courant 2014 en France.

Le tivozanib est actuellement testé dans une étude de préférence (voir plus haut) pour savoir s'il est mieux supporté que le sunitinib.

Est-ce que le pazopanib (Votrient) sera prochainement disponible ?

Le pazopanib est disponible aux États-Unis et dans de nombreux pays européens. Malheureusement, en France, le dossier de ce médicament a été déposé au moment de l'affaire du Médiateur. Ce médicament avait été initialement testé contre un placebo car l'étude avait été réalisée dans un pays où les autres médicaments n'étaient pas disponibles.

Avant de l'approuver, l'agence française du médicament a demandé au laboratoire GSK des études supplémentaires prouvant que le pazopanib serait au moins aussi efficace que les autres médicaments déjà sur le marché. Il y a eu 2 grandes études depuis : l'étude PISCES qui a montré que ce médicament était mieux toléré que le Sutent (sunitinib) chez 70 % des patients et une autre étude présentée récemment à Vienne au congrès européen de cancérologie qui a montré que son efficacité était parfaitement comparable à celle du Sutent sur plus de 1000 patients.

Le laboratoire GSK a donc fait une nouvelle demande à l'agence du médicament et les oncologues espèrent qu'il sera disponible dans les prochains mois.

Mon épouse souffrait de douleurs dorsales. Pendant des mois, son médecin généraliste l'a suivie pour une lombalgie, alors que c'était la conséquence de métastases osseuses développées sur les vertèbres. Comment éviter ces retards (erreurs) de diagnostics ?

Le Dr Escudier a évoqué la possibilité d'erreurs médicales en raison de la difficulté du diagnostic du cancer du rein ce qui peut malheureusement aboutir à des retards de diagnostic. Mais il faut savoir que, bien heureusement, la majorité des personnes qui ont des lombalgies n'ont pas de cancer du rein. Les médecins généralistes ne vont donc pas systématiquement rechercher un cancer du rein chez toutes les personnes qui présentent une lombalgie, car serait excessif et source d'anxiété pour le patient.

Si une lombalgie résiste à un traitement classique, une « bonne » pratique de la médecine avec analyse précise des signes cliniques doit conduire à réaliser des examens plus poussés. Il peut s'agir en premier lieu d'une échographie.

Il doit quand même exister des symptômes qui pourraient permettre de diagnostiquer le cancer du rein avant qu'il ne soit trop tard ?

Le rein est un organe très profond à l'intérieur du rétropéritoine (partie de l'abdomen en arrière de la cavité péritonéale) avec peu de choses autour, si bien qu'une petite tumeur peut grossir tranquillement sans aucun symptôme.

Dans certains cas, la présence de sang dans les urines (selon la localisation de la tumeur, sa taille) va représenter un signal d'alarme qui doit faire déclencher des examens.

J'ai eu des hématuries (sang dans les urines) pendant plusieurs années avant que mon médecin s'en alarme et c'est seulement lorsque j'ai eu des douleurs intenses en pleine nuit que mon cancer du rein a été diagnostiqué, la tumeur faisait alors plus d'1 kg.

Le Dr Escudier a répondu qu'il s'agit d'un cas typique d'une erreur ou du moins d'un retard médical : une hématurie, si elle se reproduit après un premier traitement, doit aboutir à la mise en place d'examens complémentaires.

Serait-il envisageable de mettre en place un dépistage du cancer du rein ?

A l'heure actuelle, il n'existe pas de marqueurs « prouvés » du cancer du rein (dans le sang ou dans les urines) qui permettraient de faire des dépistages réguliers pour évaluer le risque de développer un cancer du rein à partir d'un certain âge.

Une échographie systématique pourrait sans doute permettre de détecter quelques cancers du rein de petite taille (c'est justement souvent à l'occasion d'une échographie réalisée pour une autre raison que des tumeurs du rein sont détectées). Il s'agit d'un examen simple à réaliser mais le ratio entre son coût (s'il est réalisé à grande échelle) et le bénéfice obtenu (détection de quelques cancers du rein) n'est pas en faveur de sa mise en place en termes de santé publique. Le cancer du rein est un cancer relativement peu fréquent : environ 10 000 nouveaux cas de cancers du rein par an en France pour 60 millions d'habitants alors qu'il y a 3 fois plus de cancers du côlon.

Est-ce que certains pays ont mis en place un dépistage systématique ?

Le Dr Escudier a répondu qu'à sa connaissance non. Mais chacun a le droit individuellement de faire cet examen.

Est-ce que les patients qui ont des infections urinaires à répétition ont plus de risques d'avoir un cancer du rein ?

Il s'agit de 2 phénomènes fréquents mais qui ne sont pas liés.

Mon cancer du rein a été diagnostiqué il y a 5 ans. Des analyses génétiques ont permis de montrer qu'il ne s'agit pas d'une maladie de von Hippel-Lindau. J'ai 4 enfants, quelle doit être l'éventuelle surveillance pour mes enfants ?

Les formes héréditaires du cancer du rein représentent moins de 5 %. La forme la plus fréquente est liée au gène VHL qui prédispose à la maladie de von Hippel-Lindau. Dans les familles concernées, plusieurs membres sont atteints de cancers du rein associés à d'autres manifestations.

D'autres gènes peuvent également être associés à des prédispositions au cancer du rein. Lors du dernier congrès de cancérologie américain (ASCO), il a été démontré qu'en dessous de 45 ans, le risque existe et peut atteindre 8 à 10 %. Donc, lors de cancer du rein découvert chez une personne de moins de 45 ans, la recherche d'une prédisposition génétique doit être systématiquement proposée (consultation d'oncogénétique). Par contre, pour les patients qui ont plus de 45 ans et s'il n'existe pas d'autres cas de cancers du rein dans la famille, le risque de prédisposition est sans doute en dessous de 1 %.

Les patients qui prennent un traitement antiangiogénique pour leur cancer du rein métastatique sont-ils protégés des autres formes de cancers ?

Malheureusement non. Mais lors de cancer du rein nécessitant une étroite surveillance, les scanners réalisés régulièrement lors du suivi peuvent permettre de dépister d'autres cancers. Par contre, si le suivi est moins rapproché, il est préférable de bien suivre les dépistages mis en place pour les autres cancers comme pour la population générale (mammographie, coloscopie, par exemple). Le Dr Stéphane Germain a précisé que les événements moléculaires qui conduisent au développement d'un cancer du rein A et d'un cancer du rein B ne sont pas les mêmes et c'est le cas également en ce qui concerne l'angiogenèse et donc à fortiori pour des tumeurs de nature différentes.

Est-ce qu'il existe des données concernant le risque de rechute selon les médicaments utilisés ?

Des cas de rémissions complètes ont été observés, ce qui a conduit à une publication. Une étude en cours s'y intéresse actuellement. Il faut pour cela pouvoir récupérer de nombreux échantillons des tumeurs initiales et réaliser des analyses de sang, ce qui nécessite beaucoup de temps.

Cette étude pourrait permettre de comprendre pourquoi certains patients peuvent rentrer en rémission complète avec ces médicaments et prédire le risque de rechute.

Est-il possible de diminuer la dose des médicaments pour limiter les effets secondaires mais tout en gardant une bonne efficacité du traitement ?

Le Dr Escudier a répondu que c'est une question complexe car, actuellement, la dose initiale de médicament ne tient pas compte du poids, de la taille, du sexe, ou encore de l'ethnie, alors que les asiatiques, par exemple, les supportent moins bien pour des raisons génétiques.

Il existe probablement une corrélation entre effets secondaires et efficacité. Globalement, lorsque les effets secondaires sont importants, c'est que le taux de médicament circulant dans le sang est trop élevé. Il faut alors essayer de baisser la dose, mais ce n'est pas toujours simple de trouver la bonne dose.

Un exemple d'une approche qui permettrait de trouver la dose efficace avec le moins d'effets secondaires : les patients qui ne développent pas d'hypertension artérielle (HTA) avec l'axitinib ont probablement un taux sanguin d'axitinib insuffisant. On commence alors par une dose plus faible et elle est augmentée si le patient ne présente pas d'HTA, car il est possible que, dans ce cas, la dose de médicament soit insuffisante pour être efficace.



Compte-rendu rédigé par Nathalie Bedu, bénévole de l'association A.R.Tu.R. Ce compte-rendu a été relu et validé par le Dr Escudier. Il est la propriété d'A.R.Tu.R. et ne peut être utilisé que pour un usage strictement privé. Toute autre utilisation est interdite sans autorisation préalable d'A.R.Tu.R.