

Cancer du rein : Retirer la tumeur mais préserver la fonction rénale



Conférence du **Pr Arnaud Méjean**, urologue, chef du service d'urologie (Hôpital Européen Georges Pompidou, Paris) et Trésorier d'A.R.Tu.R., à l'occasion de la 6ème Rencontre Patients de l'Association A.R.Tu.R., le lundi 16 avril 2012 au théâtre du Rond-Point à Paris.

En présence d'une tumeur rénale, le travail des chirurgiens va consister à tout faire pour la retirer, mais ils doivent également faire le maximum pour préserver la fonction rénale. **Si pendant très longtemps, les médecins pensaient que retirer un rein n'entraînait pas de conséquences chez le patient, ils savent aujourd'hui que c'est faux.** La présentation du Pr Méjean va permettre de comprendre pourquoi et comment les spécialistes doivent essayer de faire en sorte que la fonction rénale ne soit pas endommagée.

I. La fonction rénale

A) Comment mesurer la fonction rénale ?

Pour mesurer la fonction rénale, l'idéal est de réaliser un **débit de filtration glomérulaire (DFG)**, car il permet de connaître exactement la valeur attribuée à chacun des deux reins. Cette mesure est effectuée dans certains centres, mais ce test est très cher et demande du temps pour sa réalisation.

À la place, pendant très longtemps, c'est la mesure du taux de créatinine dans le sang, la **créatininémie**, qui a été utilisée. Normalement, la créatinine est une substance qui est éliminée par les reins dans les urines. Si son taux augmente anormalement dans le sang, cela signifie que la fonction rénale n'est plus suffisante.

Mais les médecins se sont aperçus que **la créatininémie surestime le débit de filtration glomérulaire de 19 %**, ce qui veut dire qu'un certain nombre de patients qui ont une **créatininémie normale n'ont pourtant pas une fonction rénale normale.**

Il existe un autre test qui permet de mesurer la fonction rénale. Il s'agit de la mesure de la clairance (capacité du rein à éliminer totalement la créatinine d'un volume donné de plasma artériel par unité

de temps) par **un test de Cockroft. Mais ce test surestime également le DFG de 16 %.**

L'évaluation de la fonction rénale a évolué et aujourd'hui une autre formule permet de mesurer le débit de filtration glomérulaire, même si elle n'est pas parfaite. Il s'agit du **MDRD** (*Modification of Diet in Renal Disease*). Selon le Pr Méjean, il ne faut pas hésiter à le demander car il permet de mieux préciser la mesure de la fonction rénale. Le MDRD, dont la formule est très compliquée, est calculé couramment dans la plupart des laboratoires.

La fonction rénale est mesurée en millilitre par minute par mètre carré.

- **La fonction rénale est normale quand le MDRD est supérieur à 60 ml/min/1,73m².**
- Les médecins considèrent qu'un patient a une **insuffisance rénale modérée si le MDRD est compris entre 60 et 45 ml/min/1,73m²**. Dans ce cas, la fonction rénale est altérée mais le patient peut continuer à vivre normalement, s'il respecte certains conseils.
- **L'insuffisance rénale devient plus sévère quand le MDRD est compris entre 45 et 30 ml/min/1,73m².**
- **Elle est évoluée quand il est inférieur à 30 ml/min/1,73m².**
- **En dessous de 10 à 15 ml/min/1,73m², elle est terminale ou pré-terminale.**

B) Importance de la fonction rénale

Il est très important de savoir si le rein fonctionne normalement ou non. De nombreux articles ont été publiés dans la littérature scientifique à ce sujet. Le Pr Méjean a cité un article publié par un épidémiologue dans un des plus grands journaux de médecine (diapo 3).

Il rapporte une série très importante de 1 20 295 adultes, suivis pendant 2,84 ans afin d'étudier leur fonction rénale ainsi que trois autres critères :

- Le décès d'un de ces adultes quelle qu'en soit la cause,
- La survenue d'un événement cardio-vasculaire chez ces personnes,
- Leur hospitalisation quelle que soit la cause.

Le taux estimé de la fonction rénale (*estimated GFR*) a ensuite été corrélé au risque relatif de voir un de ces trois événements se produire.

- ➔ Un malade qui a une insuffisance rénale sévère (entre 30 et 44 ml/min/1,73m²) a 1,8 fois plus de risques de décéder quelle que soit la cause, 2 fois plus de risques d'avoir une maladie cardio-vasculaire et 1,5 fois plus de risques d'être hospitalisé.
- ➔ Une personne qui est en insuffisance rénale évoluée (<30 ml/min/1,73m²) a presque 3 fois plus de risques d'avoir une maladie cardio-vasculaire qu'une personne qui a une fonction rénale normale.

Il y a donc une stricte corrélation entre l'importance de l'insuffisance rénale et ces trois facteurs, indépendamment de tout le reste.

Cette étude montre clairement que la fonction rénale est importante et qu'avoir une fonction rénale normale n'est pas anodin sur la vie de tous les jours.

C) Fonction rénale et cancer du rein

Dans un article également publié en 2006 (diapo 4), ce sont 662 patients opérés entre 1989 et 2005 d'un cancer du rein de moins de 4 cm et avec la présence d'un rein controlatéral sain et d'une créatininémie normale (donc des maladies peu évoluées) qui ont été étudiés. 390 patients ont eu une néphrectomie partielle et 272, une néphrectomie élargie.

Cette étude montre que :

- ➔ **26 % des patients avaient un MDRD anormal avant l'opération, c'est à dire, inférieur à 60 ml/min/1,73m² alors qu'ils avaient une créatininémie normale, ce qui prouve bien que la créatininémie est un mauvais critère pour évaluer la fonction rénale.** Ces patients avaient donc une altération de leur fonction rénale avant même la néphrectomie.

II. Néphrectomie élargie, fonction rénale et morbidité

A) La néphrectomie élargie est-elle un facteur de risque d'insuffisance rénale ?

Avec cette même étude, si on s'intéresse au devenir de ces patients (diapo 5), on remarque que l'évolution de leur fonction rénale sera différente selon s'ils ont subi une néphrectomie partielle ou élargie :

- ➔ Trois ans après, 80 % des patients ayant eu une néphrectomie partielle n'ont pas eu d'altération de leur fonction rénale, contre seulement 35 % des patients ayant eu une néphrectomie élargie.

Donc la probabilité à 3 ans d'avoir une fonction rénale normale n'est que de 35 % pour les patients qui ont eu une néphrectomie élargie contre 80 % pour ceux qui ont eu une néphrectomie partielle. **Les patients ayant subi une néphrectomie élargie ont 35 % de risques de développer une insuffisance rénale sévère (< 45 ml/min/1,73m²).**

La néphrectomie élargie est donc un facteur de risque d'insuffisance rénale.

B) La néphrectomie élargie peut-elle entraîner une mortalité ?

Nous avons vu que la néphrectomie élargie est un facteur de risque d'insuffisance rénale et que l'insuffisance rénale, même modérée est morbide. **Mais est-ce que pour autant la néphrectomie élargie peut entraîner une mortalité ?**

Des études scientifiques permettent, là encore, de répondre à cette question :

Une première étude (publiée en 2008) a repris les patients de l'étude précédente avec un suivi de 7 ans pour comparer la survie globale des patients ayant eu une néphrectomie partielle à celle des patients ayant eu une néphrectomie élargie (diapo 8).

- ➔ Cette étude n'a pas montré de différence en survie globale sur la totalité de l'échantillon. **Par contre, la survie globale, à 10 ans, des patients de moins de 65 ans, est de 93 % après néphrectomie partielle, contre 82 % après une néphrectomie élargie** (différence statistiquement significative pour des tumeurs comparables de moins de 4 cm).

Sur une série plus récente publiée en 2010 (diapo 9), avec un nombre plus important de malades, pour des tumeurs jusqu'à 7 cm, non métastatiques d'emblée, quand on regarde les courbes de décroissance de la survie globale, on remarque que :

- ➔ le patient qui a eu une néphrectomie partielle a une meilleure survie, par rapport à celui qui a eu une néphrectomie élargie.

Mais il s'agit d'études rétrospectives, c'est à dire qui s'intéressent à la recherche de liens entre un état présent (ici la survie globale) et un événement antérieur (la néphrectomie). Elles reposent sur l'exploitation de documents dont la fiabilité ne peut être garantie et expose à des biais de sélection.

Une étude prospective (plus informative pour les scientifiques car, dans ce cas, un suivi des malades est réalisé à partir d'une date donnée) a été publiée très récemment dans un grand journal (diapo 10). Dans cette étude, il est montré que les patients qui ont subi une néphrectomie radicale ont une meilleure survie que ceux qui ont eu une néphrectomie partielle, ce qui est en contradiction avec les résultats des études précédentes !

Mais le Pr Méjean a fait remarquer que cette étude présente des très nombreux biais, entre autres, l'effectif prévu de 1300 patients n'a jamais été atteint (seulement 541 patients dans l'étude) et donc les résultats obtenus ne sont pas statistiquement valides.

Ces articles, qui ont été publiés récemment, ont bouleversé un dogme sur lequel la plupart des médecins se basaient jusque dans les années 2000, qui était de dire « on peut faire le sacrifice d'un rein car il y en a un deuxième ».

À l'heure actuelle, ils savent que la réalité est complètement autre, et qu'il est nécessaire de préserver la fonction rénale. Il est admis que l'insuffisance rénale est morbide, même quand elle est modérée, c'est-à-dire, qu'elle entraîne un certain nombre de pathologies indépendamment du cancer du rein.

Le Pr Méjean convient qu'il n'est pas toujours possible de ne retirer que la tumeur, en particulier pour les très grosses tumeurs, mais les patients qui peuvent avoir accès à une chirurgie partielle doivent avoir au moins la tentative de ce type de chirurgie.

III. La chirurgie conservatrice

Au cours de la chirurgie, les chirurgiens doivent arrêter le flux sanguin dans le rein. Pour cela, ils posent un clamp sur le pédicule vasculaire (une sorte de pince à mors longs et souples), ce qui permet d'interrompre provisoirement la circulation du sang dans le rein pour pouvoir retirer la tumeur sans risquer une hémorragie. Mais cette étape entraîne une ischémie du rein.

A) Le temps d'ischémie : 20, 30, 40 minutes ?

La question est de savoir combien de temps le rein peut être privé de sang et donc combien de temps peut durer cette ischémie.

Aujourd'hui les études sont tout à fait claires : il s'avère qu'au delà de 20 minutes de clamping, c'est-à-dire 20 minutes d'obstruction du flux artériel dans le rein, des lésions rénales sont déjà possibles.

- ➔ Dès lors que ce temps est supérieur à 20 minutes, le taux d'insuffisance rénale aiguë passe de 6 à 24 %, et le taux d'insuffisance rénale chronique passe de 19 à 41 % (diapo 11).
- ➔ Au delà de 35 minutes d'ischémie, les chirurgiens doivent faire d'autres choix opératoires.

Une chirurgie conservatrice doit être réalisée le plus souvent possible, mais à la condition que l'équipe chirurgicale arrive à la faire le plus rapidement possible, ce qui exige une assez grande habitude de cette technique.

Mais le temps de clampage n'est pas le seul facteur. Une étude très intéressante (diapo 12) a regroupé 660 patients, opérés avec un rein unique, pour regarder quels étaient les critères qui permettaient le mieux de conserver la fonction rénale. Il y en a 3 :

1. Le premier est **la taille du parenchyme rénal restant** : plus il en reste, meilleure est la fonction rénale, ce qui est logique.
2. Ensuite vient **la fonction rénale de base** : un patient qui a une fonction rénale de base meilleure qu'un autre a plus de chances d'avoir une meilleure fonction rénale après la chirurgie (logique également !).
3. En troisième position, c'est **le temps d'ischémie qui est important**.

Donc un patient ayant une très bonne fonction rénale de base, qui est opéré dans de bonnes conditions, c'est-à-dire rapidement et avec une bonne préservation du parenchyme rénal, a le plus de chance d'avoir une fonction rénale préservée après l'intervention.

B) Comment diminuer l'ischémie ?

- **En développant des techniques sans ischémie**

Une autre étude (diapo 13) a montré que l'idéal serait de ne pas avoir d'ischémie pendant l'intervention chez les patients ayant un rein unique, afin de limiter l'altération de la fonction rénale qui va inévitablement s'installer progressivement.

C'est ce qui a été développé dans les services du Pr Méjean à l'HEGP. Des clamps latéraux permettent de retirer les tumeurs, même grosses, sans clamber complètement le rein mais juste sa périphérie, ce qui permet d'avoir une préservation de tout le rein (diapo 15).

- **En traitant par techniques ablatives**

Ces techniques sont des alternatives à la chirurgie. La tumeur ne va pas être retirée mais brûlée par voie percutanée par une augmentation ou une diminution de la température. Dans ces deux cas, on obtient une sidération thermique de la tumeur :

- soit à partir d'une source de rayonnement chaud (100°C), c'est la radiofréquence (RFA) qui est un rayonnement électromagnétique,
- soit à partir d'une source froide, c'est la cryoablation qui utilise de l'argon (-150°C).

Ces techniques se font de plus en plus par voie percutanée par rapport à la voie laparoscopique et avec de bons résultats :

- ➔ 79 à 100 % de bons résultats pour la radiofréquence avec un suivi de 2 à 27 mois,
- ➔ 93 à 100 % de résultats favorables pour la cryoablation avec un suivi de 6 à 64 mois.

Mais les indications d'utilisation de ces techniques sont limitées, généralement :

- Aux patients de plus de 70 ans,
- Aux tumeurs de moins de 4 cm,
- Aux patients ayant une insuffisance rénale ou des contre-indications opératoires,
- Lors de récurrence locale après chirurgie, même si elle est centrale.

Les médecins se posent la question de savoir s'ils peuvent utiliser ces techniques après un premier traitement antiangiogénique. Cette possibilité permettrait de réduire la taille initiale de la tumeur, soit dans le cas de maladie de VHL (von Hippel-Lindau), qui sont des tumeurs héréditaires, soit pour des patients qui ont des récurrences importantes sur leur rein unique et pour lesquels une chirurgie entraînerait forcément l'ablation du rein et donc la dialyse.

Les chirurgiens arrivent ainsi à développer des techniques de chirurgie préservatrice qui permettent de préserver au mieux la fonction rénale. Dans une publication récente (novembre 2011), ont été comparés 50 traitements ablatifs et 62 chirurgies partielles (diapo 18). Cette étude a permis de montrer que si la chirurgie est faite avec des techniques de pointe permettant que le rein soit abîmé le moins possible, la fonction rénale est identique après traitement ablatif ou chirurgie partielle.

Il s'agit d'un énorme progrès technique et chirurgical. De plus, les chirurgiens cherchent en permanence à améliorer leurs techniques.

C) Élargir les indications de la néphrectomie partielle

Il n'est pas toujours possible de faire autrement qu'une chirurgie élargie. Mais dès lors qu'une chirurgie partielle peut être réalisée par une équipe spécialisée, les résultats obtenus sont au moins aussi bons qu'avec une chirurgie élargie voire meilleurs.

C'est pourquoi les chirurgiens essaient d'étendre cette technique :

- Aux patients ayant une indication « relative » et qui risqueraient d'altérer leur fonction rénale à l'avenir,
- Pour des tumeurs jusqu'à 7 cm, voire plus maintenant,
- Et même pour des tumeurs centrales très difficiles à atteindre, car les chirurgiens ont développé des techniques qui permettent de ne retirer que la tumeur et de garder du parenchyme rénal,
- Ainsi que pour des tumeurs métastatiques.

Conclusion

Il faut garder à l'esprit aujourd'hui que :

- **Il est important de préserver la fonction rénale car l'insuffisance rénale est morbide.**
- **La néphrectomie élargie entraîne une insuffisance rénale et donc une « fragilité » du patient sans doute plus importante que ce que les médecins ont cru pendant longtemps.**

- Les spécialistes doivent développer des techniques de chirurgie conservatrice ou des traitements ablatifs dans le but de préserver la fonction rénale.
- Mais dans certains cas, il n'est pas possible de réaliser une néphrectomie partielle.
- En cas de néphrectomie élargie, quand elle n'est pas évitable, il faut tout faire pour préserver le capital néphronique en entourant le malade d'une équipe de spécialistes (urologue, néphrologue, oncologue) pour arriver à préserver au mieux sa fonction rénale.

Les questions dans la salle

Une personne a demandé s'il existe des traitements médicaux ou chirurgicaux qui permettent d'améliorer une fonction rénale qui ne marche plus ou mal.

Le Pr Méjean a répondu que cela dépend du niveau de l'insuffisance rénale :

- **Si elle est modérée**, elle n'impacte alors ni la vie de tous les jours, ni la prise du traitement du cancer du rein. Il faut juste respecter certains conseils pour éviter de dégrader plus la fonction rénale.
- **A l'inverse, si elle est terminale**, il n'est pas possible de se passer d'une épuration extra-rénale, c'est-à-dire, d'une dialyse. Mais il est quand même possible, dans ce cas, de continuer à recevoir un traitement antiangiogénique sous surveillance.

Aux patients qui lui demandent si une greffe rénale est envisageable, le Pr Méjean répond que c'est un peu compliqué. Il faut prendre en compte l'agressivité de la tumeur :

- ✓ Si le cancer est évolué avec de nombreuses métastases, il est bien évidemment exclu d'envisager une greffe, car c'est incompatible. Pour une raison simple, c'est qu'après une greffe, il faut prendre des immuno-suppresseurs pour éviter le rejet de cette greffe. Ces traitements vont diminuer l'immunité, ce qui va à l'encontre de ce que doit prescrire l'oncologue pour stabiliser le cancer.
- ✓ Mais s'il s'agit d'un cancer du rein qui a été traité et qui ne présente pas de récurrences, il est parfois possible d'envisager une greffe en cas d'insuffisance rénale terminale.

Le Dr Escudier a complété en répétant combien il est important de faire attention à la fonction rénale car c'est un élément qui intervient fortement dans la survie globale de chacun, malade ou non d'un cancer du rein, comme l'a montré la présentation du Pr Méjean. Tous les médecins doivent donc faire un effort pour essayer de préserver au mieux cette fonction rénale en évitant certains traitements, en donnant des conseils d'hygiène de vie ou encore en conseillant les patients qui en ont besoin d'aller consulter un néphrologue. Ce dernier pourra évaluer au mieux cette fonction rénale et faire en sorte d'essayer de la préserver. Malheureusement, ce n'est pas toujours possible et les chirurgiens sont parfois obligés de retirer un rein chez un malade qui a déjà une fonction rénale altérée.

Une autre personne qui a une insuffisance rénale modérée a demandé si elle risque d'évoluer vers un stade plus important.

Le Pr Méjean lui a répondu qu'effectivement cette évolution est possible. Mais malheureusement, les médecins ne peuvent pas savoir pour un patient donné qu'elle sera l'évolution de son insuffisance rénale, car ils ne connaissent pas les facteurs prédictifs qui vont faire en sorte qu'une insuffisance rénale modérée évolue ou non.

Elle peut rester stable ou très peu varier ou au contraire s'aggraver. Certains patients sont en insuffisance rénale pré-terminale et les médecins pensent qu'ils vont rapidement se retrouver en dialyse, mais finalement ils restent dans cette situation et ne « basculent » jamais vers la dialyse.

A l'inverse, d'autres patients ont une insuffisance rénale modérée qui passe à sévère puis terminale et se retrouvent en dialyse rapidement.

Mais est-ce que l'insuffisance rénale elle-même peut entraîner un cancer du rein ?

Le Pr Méjean a répondu que lors du dernier congrès de l'ASCO-GU (le congrès de l'ASCO qui concerne les cancers génito-urinaires) à San Francisco, une publication orale d'Alan Go (l'auteur de la publication sur l'impact de l'insuffisance rénale sur les trois critères) a rapporté que le fait d'avoir une insuffisance rénale pouvait induire un certain nombre de cancers, notamment le cancer du rein et le cancer des voies urinaires.

Il est donc possible d'imaginer qu'un cancer du rein, quand il est opéré, puisse entraîner une insuffisance rénale qui, elle-même, pourrait entraîner un risque de ce type de cancers plus élevé dans cette population. Cette publication orale demande à être confirmée par d'autres études.

Que faut-il faire en pratique pour éviter que l'insuffisance rénale évolue ?

Dès lors qu'il existe une insuffisance rénale chez un patient, elle doit être connue pour ensuite tout faire pour minimiser les risques d'aggravation. Pour les malades du cancer du rein, il y a plusieurs choses à faire :

- Tout d'abord, boire suffisamment (au minimum entre 1,5 et 2 litres par jour) car contrairement à ce que l'on croit, l'eau ne surcharge pas le rein mais va diluer les substances à éliminer par le rein et donc faciliter l'épuration rénale.
- Limiter les protéines animales, c'est-à-dire ne pas manger plus d'une fois par jour des protéines animales (viande, oeufs, charcuterie).
- Limiter l'apport en sel car le sel est délétère pour le rein.
- Éviter le plus possible les substances qui peuvent abîmer le rein, comme certains médicaments néphrotoxiques, mais aussi les produits de contraste utilisés lors de la réalisation des scanners pour le suivi du cancer du rein. Le Pr Méjean a précisé qu'il faut de plus en plus demander des IRM à la place des scanners, quand c'est possible (ce n'est pas possible par exemple pour les personnes qui ont un pacemaker), car le produit de contraste utilisé pour une IRM est moins toxique pour le rein.



Compte-rendu rédigé par Nathalie Bedu, bénévole de l'association A.R.Tu.R. Ce compte-rendu a été relu et validé par le Pr Méjean. 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.