



**HAL**  
open science

# Dépistage du cancer des reins natifs chez les transplantés rénaux: évaluation des pratiques nancéennes

Emmanuelle Kohler

► **To cite this version:**

Emmanuelle Kohler. Dépistage du cancer des reins natifs chez les transplantés rénaux: évaluation des pratiques nancéennes. Sciences du Vivant [q-bio]. 2010. hal-01731703

**HAL Id: hal-01731703**

**<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01731703>**

Submitted on 14 Mar 2018

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : [ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

## **THESE**

Pour obtenir le grade de

### **DOCTEUR EN MEDECINE**

Présentée et soutenue publiquement

Dans le cadre du troisième cycle de médecine spécialisée

Par

**Emmanuelle KOHLER**

Le 14/06/10

## **DEPISTAGE DU CANCER DES REINS NATIFS CHEZ LES TRANSPLANTES RENALES**

**EVALUATION DES PRATIQUES NANCEENNES**

Examineurs de la thèse

Président : Mme le Professeur Michèle KESSLER

Juges : M. le Professeur Michel CLAUDON

M. le Professeur Luc FRIMAT

Mme le Docteur Carole AYAV

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY 1  
FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

-----  
**Président de l'Université : Professeur Jean-Pierre FINANCE**  
**Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Henry COUDANE**

**Vice Doyen Recherche : Professeur Jean-Louis GUEANT**  
**Vice Doyen Pédagogie : Professeur Annick BARBAUD**  
**Vice Doyen Campus : Professeur Marie-Christine BÉNÉ**

**Assesseurs :**  
du 1<sup>er</sup> Cycle :  
du 2<sup>ème</sup> Cycle :  
du 3<sup>ème</sup> Cycle :  
Filières professionnalisées :  
Prospective :  
FMC/EPP :

**M. le Professeur François ALLA**  
**M. le Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI**  
**M. le Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT**  
**M. le Professeur Christophe CHOSEROT**  
**M. le Professeur Laurent BRESLER**  
**M. le Professeur Jean-Dominique DE KORWIN**

**DOYENS HONORAIRES**

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX  
Professeur Jacques ROLAND – Professeur Patrick NETTER

=====  
**PROFESSEURS HONORAIRES**

Pierre ALEXANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain BERTRAND - Pierre BEY - Jean BEUREY - Jacques BORRELLY  
Michel BOULANGE - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT - Jean-Pierre CRANCE  
Gérard DEBRY - Jean-Pierre DELAGOUTTE - Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS - Michel DUC  
Jean DUHEILLE - Adrien DUPREZ - Jean-Bernard DUREUX - Gabriel FAIVRE – Gérard FIEVE - Jean FLOQUET  
Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ  
Simone GILGENKRANTZ - Oliéro GUERCI - Pierre HARTEMANN - Claude HURIET – Christian JANOT - Jacques LACOSTE  
Pierre LANDES - Alain LARCAN - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Jacques LECLERE - Bernard LEGRAS  
Michel MANCIAUX - Jean-Pierre MALLIÉ - Pierre MATHIEU - Pierre NABET - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT  
Francis PENIN - Gilbert PERCEBOIS - Claude PERRIN - Guy PETIET - Luc PICARD - Michel PIERSON - Jean-Marie POLU  
Jean PREVOT - Antoine RASPILLER - Michel RENARD - Jacques ROLAND - René-Jean ROYER - Paul SADOUL  
Daniel SCHMITT - Jean SOMMELET - Danièle SOMMELET - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Augusta TREHEUX  
Hubert UFFHOLTZ - Gérard VAILLANT - Paul VERT - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Michel WAYOFF  
Michel WEBER

=====  
**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS  
PRATICIENS HOSPITALIERS**

(Disciplines du Conseil National des Universités)

**42<sup>ème</sup> Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Anatomie)**

Professeur Gilles GROSDIDIER

Professeur Pierre LASCOMBES – Professeur Marc BRAUN

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Cytologie et histologie)**

Professeur Bernard FOLIGUET

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)**

Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD

-----  
**43<sup>ème</sup> Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)**

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)**

Professeur Denis REGENT – Professeur Michel CLAUDON

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER

Professeur René ANXIONNAT

**44<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)**

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER – Professeur Bernard NAMOUR

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Physiologie)**

Professeur François MARCHAL – Professeur Philippe HAOUZI – Professeur Bruno CHENUÉL

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Biologie Cellulaire (type mixte : biologique))**

Professeur Ali DALLOUL

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Nutrition)**

Professeur Olivier ZIEGLER

-----

**45<sup>ème</sup> Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)**

Professeur Alain LOZNIÉWSKI

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Maladies infectieuses ; maladies tropicales)**

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

-----

**46<sup>ème</sup> Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Épidémiologie, économie de la santé et prévention)**

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON

Professeur Francis GUILLEMIN – Professeur Denis ZMIROU-NAVIER – Professeur François ALLA

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Médecine et santé au travail)**

Professeur Christophe PARIS

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Médecine légale et droit de la santé)**

Professeur Henry COUDANE

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)**

Professeur François KOHLER – Professeur Éliane ALBUISSON

-----

**47<sup>ème</sup> Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Hématologie ; transfusion)**

Professeur Thomas LECOMPTE – Professeur Pierre BORDIGONI

Professeur Pierre LEDERLIN – Professeur Jean-François STOLTZ – Professeur Pierre FEUGIER

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)**

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY

Professeur Didier PEIFFERT – Professeur Frédéric MARCHAL

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Immunologie)**

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marie-Christine BENE

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Génétique)**

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

-----

**48<sup>ème</sup> Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,  
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Anesthésiologie et réanimation chirurgicale)**

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Hervé BOUAZIZ

Professeur Paul-Michel MERTES

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Réanimation médicale)**

Professeur Henri LAMBERT – Professeur Alain GERARD

Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT – Professeur Bruno LÉVY – Professeur Sébastien GIBOT

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)**

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Thérapeutique)**

Professeur François PAILLE – Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD

-----

**49<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP et RÉÉDUCATION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Neurologie)**

Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Hervé VESPIGNANI  
Professeur Xavier DUCROCQ

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Neurochirurgie)**

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE  
Professeur Thierry CIVIT

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Psychiatrie d'adultes)**

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Pédopsychiatrie)**

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC

**5<sup>ème</sup> sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)**

Professeur Jean-Marie ANDRE – Professeur Jean PAYSANT

-----

**50<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE PLASTIQUE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Rhumatologie)**

Professeur Jacques POUREL – Professeur Isabelle VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)**

Professeur Daniel MOLE

Professeur Didier MAINARD – Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Dermato-vénérologie)**

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique)**

Professeur François DAP – Professeur Gilles DAUTEL

-----

**51<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE et VASCULAIRE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Pneumologie)**

Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT – Professeur Ari CHAOUAT

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Cardiologie)**

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE – Professeur Nicolas SADOUL

Professeur Christian de CHILLOU

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)**

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT

Professeur Jean-Pierre CARTEAUX – Professeur Loïc MACÉ

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)**

Professeur Denis WAHL

-----

**52<sup>ème</sup> Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie)**

Professeur Marc-André BIGARD

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie digestive)**

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Néphrologie)**

Professeur Michèle KESSLER – Professeur Dominique HESTIN (Mme) – Professeur Luc FRIMAT

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Urologie)**

Professeur Philippe MANGIN – Professeur Jacques HUBERT – Professeur Luc CORMIER

-----

**53<sup>ème</sup> Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Médecine interne)**

Professeur Denise MONERET-VAUTRIN – Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Gisèle KANNY

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie générale)**

Professeur Patrick BOISSEL – Professeur Laurent BRESLER

Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

-----

**54<sup>ème</sup> Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE,  
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Pédiatrie)**

Professeur Pierre MONIN

Professeur Jean-Michel HASCOET – Professeur Pascal CHASTAGNER – Professeur François FEILLET  
Professeur Cyril SCHWEITZER

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie infantile)**

Professeur Michel SCHMITT – Professeur Pierre JOURNEAU

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)**

Professeur Michel SCHWEITZER – Professeur Jean-Louis BOUTROY

Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Patricia BARBARINO

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Endocrinologie et maladies métaboliques)**

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

-----

**55<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)**

Professeur Claude SIMON – Professeur Roger JANKOWSKI

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Ophtalmologie)**

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeur Karine ANGIOI-DUPREZ

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)**

Professeur Jean-François CHASSAGNE – Professeur Etienne SIMON

=====

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS**

**64<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE**

Professeur Sandrine BOSCHI-MULLER

=====

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**

**42<sup>ème</sup> Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Anatomie)**

Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Thierry HAUMONT

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Cytologie et histologie)**

Docteur Edouard BARRAT

Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)**

Docteur Béatrice MARIE

-----

**43<sup>ème</sup> Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)**

Docteur Marie-Hélène LAURENS – Docteur Jean-Claude MAYER

Docteur Pierre THOUVENOT – Docteur Jean-Marie ESCANYE – Docteur Amar NAOUN

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)**

Docteur Damien MANDRY

-----

**44<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)**

Docteur Jean STRACZEK – Docteur Sophie FREMONT

Docteur Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN – Docteur Catherine MALAPLATE-ARMAND

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Physiologie)**

Docteur Nicole LEMAU de TALANCE – Docteur Christian BEYAERT

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Nutrition)**

Docteur Didier QUILLIOT – Docteur Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

-----

**45<sup>ème</sup> Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE**

**1<sup>ère</sup> sous-section :** (*Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière*)

Docteur Francine MORY – Docteur Véronique VENARD

**2<sup>ème</sup> sous-section :** (*Parasitologie et mycologie*)

Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU – Madame Marie MACHOUART

-----

**46<sup>ème</sup> Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ**

**1<sup>ère</sup> sous-section :** (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE

**4<sup>ème</sup> sous-section :** (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Docteur Pierre GILLOIS – Docteur Nicolas JAY

-----

**47<sup>ème</sup> Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE**

**1<sup>ère</sup> sous-section :** (*Hématologie ; transfusion*)

Docteur François SCHOONEMAN

**2<sup>ème</sup> sous-section :** (*Cancérologie ; radiothérapie : cancérologie (type mixte : biologique)*)

Docteur Lina BEZDETAYA épouse BOLOTINE

**3<sup>ème</sup> sous-section :** (*Immunologie*)

Docteur Marcelo DE CARVALHO BITTENCOURT

**4<sup>ème</sup> sous-section :** (*Génétique*)

Docteur Christophe PHILIPPE

-----

**48<sup>ème</sup> Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,  
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

**1<sup>ère</sup> sous-section :** (*Anesthésiologie et réanimation chirurgicale*)

Docteur Gérard AUDIBERT

**3<sup>ème</sup> sous-section :** (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique*)

Docteur Françoise LAPICQUE – Docteur Marie-José ROYER-MORROT – Docteur Nicolas GAMBIER

**4<sup>ème</sup> sous-section :** (*Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie*)

Docteur Patrick ROSSIGNOL

-----

**50<sup>ème</sup> Section : RHUMATOLOGIE**

**1<sup>ère</sup> sous-section :** (*Rhumatologie*)

Docteur Anne-Christine RAT

-----

**54<sup>ème</sup> Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE,  
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

**5<sup>ème</sup> sous-section :** (*Biologie et médecine du développement et de la reproduction*)

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES**

**5<sup>ème</sup> section : SCIENCE ÉCONOMIE GÉNÉRALE**

Monsieur Vincent LHUILLIER

-----

**32<sup>ème</sup> section : Chimie Organique, Minérale, Industrielle**

Monsieur Franck DALIGAULT

-----

**40<sup>ème</sup> section : SCIENCES DU MÉDICAMENT**

Monsieur Jean-François COLLIN

-----

**60<sup>ème</sup> section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE**

Monsieur Alain DURAND

-----

**61<sup>ème</sup> section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL**  
Monsieur Jean REBSTOCK – Monsieur Walter BLONDEL

**64<sup>ème</sup> section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE**  
Mademoiselle Marie-Claire LANHERS  
Monsieur Franck DALIGAULT

-----  
**65<sup>ème</sup> section : BIOLOGIE CELLULAIRE**  
Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY  
Madame Ketsia HESS – Monsieur Pierre TANKOSIC – Monsieur Hervé MEMBRE – Monsieur Christophe NEMOS  
Madame Natalia DE ISLA

-----  
**66<sup>ème</sup> section : PHYSIOLOGIE**  
Monsieur Nguyen TRAN

-----  
**67<sup>ème</sup> section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE**  
Madame Nadine MUSSE

=====  
**MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS**

**Médecine Générale**

Professeur associé Alain AUBREGÉ  
Docteur Francis RAPHAEL  
Docteur Jean-Marc BOIVIN  
Docteur Jean-Louis ADAM  
Docteur Elisabeth STEYER

=====  
**PROFESSEURS ÉMÉRITES**

Professeur Daniel ANTHOINE - Professeur Pierre BEY - Professeur Michel BOULANGE  
Professeur Jean-Pierre CRANCE - Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE - Professeur Jean FLOQUET  
Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ - Professeur Simone GILGENKRANTZ - Professeur Alain LARCAN  
Professeur Pierre MATHIEU - Professeur Jean-Pierre NICOLAS - Professeur Guy PETIET - Professeur Luc PICARD  
Professeur Michel PIERSON - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Danièle SOMMELET  
Professeur Michel STRICKER - Professeur Gilbert THIBAUT - Professeur Paul VERT  
Professeur Colette VIDAILHET – Professeur Michel VIDAILHET

=====  
**DOCTEURS HONORIS CAUSA**

Professeur Norman SHUMWAY (1972)  
*Université de Stanford, Californie (U.S.A)*  
Professeur Paul MICHELSEN (1979)  
*Université Catholique, Louvain (Belgique)*  
Professeur Charles A. BERRY (1982)  
*Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)*  
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)  
*Brown University, Providence (U.S.A)*  
Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982)  
*Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)*  
Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982)  
*Wanderbilt University, Nashville (U.S.A)*  
Harry J. BUNCKE (1989)  
*Université de Californie, San Francisco (U.S.A)*  
Professeur Daniel G. BICHET (2001)  
*Université de Montréal (Canada)*  
Professeur Brian BURCHELL (2007)  
*Université de Dundee (Royaume Uni)*

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)  
*Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)*  
Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)  
*Université de Pennsylvanie (U.S.A)*  
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)  
*Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)*  
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)  
*Université d'Helsinki (FINLANDE)*  
Professeur James STEICHEN (1997)  
*Université d'Indianapolis (U.S.A)*  
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)  
*Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des  
Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)*  
  
Professeur Marc LEVENSTON (2005)  
*Institute of Technology, Atlanta (USA)*

A mes parents qui me soutiennent et m'encouragent depuis toujours. Vous avez toute mon affection, et je vous remercie pour votre aide au cours de ces longues années d'étude.

A mon frère Laurent.

A ma grand-mère et à ma tante

A notre maître et présidente de thèse

Mme Michèle KESSLER

Professeur de néphrologie

Chevalier dans l'ordre national du mérite

Chevalier dans l'ordre des palmes académiques

Vous nous avez fait l'honneur d'accepter de présider la soutenance de notre thèse. Nous vous sommes reconnaissants de la confiance que vous nous avez accordée en nous confiant une partie de ce travail.

C'est pour nous un grand honneur d'avoir pu travailler dans votre service, où nous avons pu bénéficier de la richesse de votre enseignement et de vos conseils.

Soyez assurée de notre sincère reconnaissance.

A nos juges

M le Professeur Michel CLAUDON

Nous vous adressons l'expression de nos sentiments reconnaissants et nos remerciements pour l'intérêt que vous avez bien voulu témoigner à ce travail par votre présence dans ce jury.

M. le Professeur Luc FRIMAT

Nous vous remercions d'avoir accepté de juger notre travail. Nous avons pu apprécier tout au long de notre internat votre professionnalisme et votre disponibilité.

Mme le Docteur Carole AYAV

Nous vous sommes reconnaissant d'avoir accepté de juger notre travail. Nous vous remercions pour votre aide en ce qui concerne la réalisation des statistiques de cette étude.

A Sarah, Aurélie, Sandra, Anne, et Michèle, mes plus anciennes amies.

A Claire, grâce à qui la réalisation de ce travail a été un peu plus facile. Merci pour tes encouragements.

A Valérie, Noémie et Jacques, sans qui les premières années de médecine n'auraient pas été les mêmes.

Au Dr Marc LADRIERE, qui m'a fait découvrir pour la première fois la néphrologie et la dialyse. Je le remercie de sa participation à ma formation médicale. J'ai pu apprécier tout au long de mon internat sa patience, et sa sympathie.

Au Dr Tanh CAO, merci de m'avoir appris les rudiments de la dialyse et des abords vasculaires.

Aux Dr Cécile CACHELET-ROUSSEAU, Joelle CRIDLIG, Assetou DIARRASSOUBA, Nicolas PETERS, je les remercie de m'avoir fait partager leurs connaissances médicales.

A Erika, François, Julien, Pierre-Adrien, Emmanuelle, François, Stéphanie, Emilie, mes co-internes, j'ai apprécié de passer des semestres avec eux, et d'avoir pu approfondir ma formation en leur compagnie.

Aux infirmières, aides-soignantes, ASH, et secrétaires du service de néphrologie, je les remercie de leur aide au cours de cette formation.

## SERMENT

"Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque".

## TABLE DES MATIERES

<b>I) INTRODUCTION.....</b>	<b>16</b>
1) GENERALITES .....	16
a) <i>Insuffisance rénale chronique</i> .....	16
(i) Définitions.....	16
(ii) Epidémiologie.....	17
(iii) Etiologies.....	17
(iv) Prise en charge.....	18
b) <i>La dialyse</i> .....	19
(i) Hémodialyse.....	19
(ii) Dialyse péritonéale.....	19
(iii) Epidémiologie.....	19
2) LA TRANSPLANTATION RENALE .....	20
a) <i>Généralités</i> .....	20
b) <i>Historique</i> .....	20
c) <i>Epidémiologie</i> .....	21
d) <i>Traitements immunosuppresseurs</i> .....	27
3) LA TRANSPLANTATION RENALE A NANCY.....	28
a) <i>Epidémiologie</i> .....	28
b) <i>Immunosuppression</i> .....	29
<b>II) DONNEES DE LA LITTERATURE .....</b>	<b>30</b>
1) RESULTATS DE LA TRANSPLANTATION RENALE .....	30
2) COMPLICATIONS DE LA TRANSPLANTATION RENALE .....	33
a) <i>Complications précoces post-opératoires</i> .....	33
(i) Chirurgicales.....	33
(ii) Immunologiques.....	34
(iii) Rénales.....	35
(iv) Infectieuses.....	35
b) <i>Complications des premiers mois</i> .....	35
(i) Immunologiques.....	35
(ii) Infections à germes opportunistes.....	36
c) <i>Complications tardives</i> .....	38
(i) Immunologiques.....	38
(ii) Infectieuses.....	39
(iii) Cardiovasculaires.....	40
(iv) Récidive de la maladie rénale initiale.....	40
(v) Syndromes lymphoprolifératifs et cancers.....	41
3) CANCERS CHEZ LES TRANSPLANTES RENALEX.....	41
4) CANCERS DES REINS NATIFS CHEZ LES TRANSPLANTES RENALEX.....	44
a) <i>Epidémiologie</i> .....	44
b) <i>Circonstances de découverte</i> .....	45
(i) Découverte fortuite.....	45
(ii) Découverte sur imagerie systématique.....	45
(iii) Association à une maladie multikystique acquise.....	46
(iv) Découverte en peropératoire de la transplantation.....	47
c) <i>Caractéristiques des cancers</i> .....	47

(i)	Localisation .....	47
(ii)	Histologie .....	48
(iii)	Evolution .....	49
5)	FACTEURS DE RISQUE DE DEVELOPPEMENT DE CANCERS .....	49
a)	<i>Les virus</i> .....	49
b)	<i>L'immunosuppression</i> .....	50
6)	TUMEURS DU GREFFON .....	51
<b>III)</b>	<b>DESCRIPTIF DE L'ETUDE .....</b>	<b>52</b>
1)	OBJECTIFS DE L'ETUDE.....	52
2)	PATIENTS .....	53
a)	<i>Critères d'inclusion</i> .....	53
b)	<i>Critères d'exclusion</i> .....	54
3)	RECUEIL DES DONNEES .....	54
a)	<i>DIVAT</i> .....	54
b)	<i>Recueil dans les dossiers médicaux</i> .....	55
4)	IMAGERIE EN PATHOLOGIE RENALE .....	56
a)	<i>Echographie avec doppler</i> .....	56
b)	<i>Echographie de contraste</i> .....	57
c)	<i>Scanner multibarrettes</i> .....	58
d)	<i>Imagerie par résonance magnétique</i> .....	58
5)	ANALYSE STATISTIQUE.....	59
<b>IV)</b>	<b>RESULTATS.....</b>	<b>60</b>
1)	GENERALITES .....	60
2)	CARACTERISTIQUES DES 19 PATIENTS AYANT PRESENTE UNE TUMEUR DES REINS NATIFS .....	62
a)	<i>Données démographiques</i> .....	62
b)	<i>Délai entre la mise en dialyse et la transplantation rénale</i> .....	63
c)	<i>Maladie rénale initiale</i> .....	63
d)	<i>Antécédents néoplasiques</i> .....	64
e)	<i>Immunosuppression</i> .....	65
3)	CARACTERISTIQUES DES TUMEURS .....	65
a)	<i>Incidence</i> .....	65
b)	<i>Délai entre la transplantation et le diagnostic de tumeur</i> .....	67
c)	<i>Taille de la tumeur au moment du diagnostic</i> .....	67
d)	<i>Description des 19 patients</i> .....	68
e)	<i>Anatomopathologie</i> .....	83
f)	<i>Immunosuppression après diagnostic</i> .....	84
g)	<i>Devenir</i> .....	85
h)	<i>Patient décédé de son cancer</i> .....	85
4)	FAUX POSITIFS .....	86
a)	<i>Description radiologique des images des faux positifs</i> .....	86
b)	<i>Prise en charge</i> .....	87
c)	<i>Anatomopathologie</i> .....	87
<b>V)</b>	<b>DISCUSSION .....</b>	<b>88</b>
1)	INTERPRETATION DES RESULTATS ET COMPARAISON AVEC D'AUTRES ETUDES .....	88
a)	<i>Incidence de survenue de carcinome rénal</i> .....	88
b)	<i>Démographie</i> .....	89
c)	<i>Taille de la tumeur principale au moment du diagnostic</i> .....	89

d)	<i>Délai entre la transplantation et le diagnostic</i> .....	90
e)	<i>Type histologique</i> .....	91
f)	<i>Devenir des patients</i> .....	92
2)	FACTEURS DE RISQUE DE DEVELOPPEMENT DES CANCERS DES REINS NATIFS .....	93
a)	<i>Dans la population générale</i> .....	93
b)	<i>Facteurs de risque spécifiques</i> .....	93
(i)	Insuffisance rénale chronique .....	93
(ii)	Dialyse .....	94
(iii)	Maladie multikystique acquise .....	96
(iv)	Transplantation et immunosuppression .....	97
3)	RADIOLOGIE.....	99
a)	<i>Description des images retrouvées chez les IRCT</i> .....	99
b)	<i>Description des tumeurs retrouvées</i> .....	100
c)	<i>Avantages du scanner par rapport à l'échographie dans la littérature</i> .....	101
4)	PRISE EN CHARGE CHIRURGICALE .....	102
5)	IMMUNOSUPPRESSION POST TRANSPLANTATION .....	105
6)	LIMITES ET AVANTAGES DE L'ÉTUDE .....	106
a)	<i>Limites de l'étude</i> .....	106
b)	<i>Avantages de l'étude</i> .....	106
7)	INTERET DU DEPISTAGE DU CANCER DES REINS NATIFS CHEZ LE TRANSPLANTE .....	107
8)	INTERET OU NON DE LA POURSUITE DU DEPISTAGE SCANNOGRAPHIQUE .....	108
<b>VI)</b>	<b>CONCLUSION</b> .....	<b>109</b>
<b>VII)</b>	<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	<b>110</b>
<b>VIII)</b>	<b>ANNEXES</b> .....	<b>121</b>

# I) INTRODUCTION

## 1) Généralités

### a) Insuffisance rénale chronique

#### (i) Définitions

L'insuffisance rénale chronique (IRC) est classée en différents stades selon la sévérité de l'atteinte de la fonction rénale, qui est mesurée par le calcul de la filtration glomérulaire. La filtration glomérulaire est estimée par la formule de Cockcroft et Gault (proposée en 1976), ou par le MDRD (Modification of the Diet in Renal Disease) proposée en 2000.

Cockcroft : clairance créatinine=  $[(140-\text{age}) \times \text{poids} \times K] / \text{créatininémie}$ .

La créatininémie s'exprime en  $\mu\text{mol/L}$ , le poids en kilogrammes. K est une constante, égale à 1,23 pour les hommes et 1,04 pour les femmes. Si la créatininémie est exprimée en mg/L il faut multiplier le nombre par 8,84 pour l'obtenir en  $\mu\text{mol/L}$ . Le résultat s'exprime en mL/min.

La formule MDRD quant à elle permet de s'affranchir du poids du patient et évite ainsi des sur- ou sous-estimations en fonction que le patient est obèse, dénutri, avec des oedèmes...

$$\text{MDRD} = K \times 170 \times \text{Cr}^{-0,999} \times \text{Âge}^{-0,176} \times \text{U}^{-0,170} \times \text{Albumine}^{0,318}$$

Le résultat s'exprime en  $\text{ml/min}/1,73\text{m}^2$ . K est égal à 1 pour les hommes, et à 0,762 pour les femmes. La créatinine est donnée en mg/dL, l'urée en mg/dL, et l'albumine en g/dL.

L'insuffisance rénale chronique terminale (IRCT) se définit par un débit de filtration glomérulaire inférieur à 15 ml/min/1,73m<sup>2</sup>. Cette définition a été validée par l'ANAES (Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en santé) en 2002. (tableau 1)

Tableau 1 : classification ANAES de l'IRC

Stade	DFG (mL/min/1,73m <sup>2</sup> )	Définition
1	>60	maladie rénale chronique
2	30-59	insuffisance rénale modérée
3	15-29	insuffisance rénale sévère
4	<15	insuffisance rénale terminale

## (ii) Epidémiologie

L'insuffisance rénale chronique (IRC) est une maladie d'étiologie variée, qui touche aux alentours de 2,5 millions de personnes en France. L'incidence de l'insuffisance rénale chronique terminale était de 112 par million d'habitants en 2002, et elle est passée à 146 par millions d'habitants en 2008, après mise en place du réseau REIN (Réseau Epidémiologique et Information en Néphrologie) [1].

## (iii) Etiologies

Les étiologies de l'IRC sont multiples, et varient en fonction de l'âge des patients.

Les causes d'IRCT ont également évolué ces dernières années. En effet la majorité des néphropathies chroniques sont actuellement d'origine diabétique et vasculaire. Elles sont notamment plus fréquentes chez les sujets âgés. Les néphropathies glomérulaires sont

maintenant à la troisième place des causes d'IRCT, mais elles restent prédominantes chez les patients jeunes. (tableau 2)

Tableau 2 : étiologies des IRC selon le registre REIN 2008

Maladie rénale initiale	Total		Hommes		Femmes	
	n	%	n	%	n	%
Glomérulonéphrite	928	11,7	626	12,9	302	9,9
Pyélonéphrite	321	4,1	183	3,8	138	4,5
Polykystose	497	6,3	272	5,6	225	7,4
Diabète	1 810	22,9	1 049	21,6	761	25,0
Hypertension	1 927	24,4	1 290	26,5	637	21,0
Vasculaire	125	1,6	83	1,7	42	1,4
Autre	1 259	15,9	739	15,2	520	17,1
Inconnu	1 038	13,1	625	12,8	413	13,6
Total	7 905	100	4 867	100	3 038	100

#### (iv) Prise en charge

L'IRCT nécessite la mise en route d'un traitement de suppléance, soit par hémodialyse, soit par dialyse péritonéale, soit par transplantation rénale. La transplantation rénale peut être préemptive quand elle a lieu avant le début de la dialyse, mais dans la plupart des cas elle est réalisée chez un patient déjà en dialyse. La transplantation peut se faire à partir d'un rein de donneur vivant ou d'un rein de donneur cadavérique. Elle suppose pour la bonne fonctionnalité du greffon et l'absence de rejet de la part du receveur, une immunosuppression au long cours.

## **b) La dialyse**

Il existe deux techniques de dialyse, la dialyse péritonéale et l'hémodialyse. Elles permettent un remplacement de la fonction rénale déficiente, et assurent ainsi la survie des patients. Elles restent cependant contraignantes pour les patients en raison non seulement du temps qu'elles requièrent, mais aussi de leurs éventuelles complications.

### **(i) Hémodialyse**

L'hémodialyse consiste en une épuration du sang à travers une membrane artificielle, permettant les échanges entre le sang du patient et un dialysat dont la composition est déterminée au préalable. Le schéma habituel d'hémodialyse consiste en la réalisation de trois séances par semaine, à raison de 4 heures par séance.

### **(ii) Dialyse péritonéale**

Dans le cas de la dialyse péritonéale, c'est la membrane péritonéale du patient qui sert de surface d'échanges. Contrairement à l'hémodialyse, cette technique est quotidienne, et peut se faire à domicile.

### **(iii) Epidémiologie**

Il y a eu en 2008 plus de 8245 nouveaux patients qui ont débuté un traitement de suppléance par dialyse, et il y a en France au 31/12/08, 31436 insuffisants rénaux traités par dialyse. Plus de 90% de patients sont en hémodialyse, contre 10% en dialyse péritonéale.

## **2) La transplantation rénale**

### **a) Généralités**

La transplantation rénale reste le traitement de choix de l'IRCT. En effet, elle permet aux patients un retour à une vie normale, et augmente leur survie par rapport à ceux restant en dialyse.

Elle peut se faire avec un rein de donneur cadavérique ou avec un rein de donneur vivant. Selon les pays la répartition du type du donneur est extrêmement variable.

### **b) Historique**

La première transplantation rénale en France a eu lieu en 1952. Elle s'était faite à partir d'un rein de donneur vivant apparenté avec le patient. Mais celui-ci n'avait pas survécu plus de trois semaines.

La même année, Jean Dausset avait publié ses premiers résultats sur le système HLA, sorte de carte d'identité génétique des individus. Ainsi pour que la transplantation réussisse et que le système immunitaire du receveur ne rejette pas l'organe du donneur, deux solutions sont envisageables. La première est que le donneur et le receveur aient cette carte d'identité génétique la plus proche possible l'une de l'autre, la deuxième est que le système immunitaire du receveur soit affaibli afin de diminuer les réactions de rejet. C'est ainsi qu'en 1954 aux Etats-Unis a lieu la première transplantation rénale réussie, entre deux vrais jumeaux. Les premières greffes réalisées entre faux jumeaux et avec immunosuppression ont lieu à la fin des années 1950. L'immunosuppression consiste alors en une irradiation totale et en corticostéroïdes. Ceci permet le début des transplantations à partir de donneurs décédés.

Depuis la technique s'est largement améliorée, et la transplantation rénale est devenue le traitement de choix des malades insuffisants rénaux chroniques.

## c) Epidémiologie

Depuis 1959 (date de la première transplantation rénale enregistrée dans le registre CRISTAL), un total de 55429 transplantations a été effectué en France.

Au 31/12/2008, le nombre estimé de patients porteurs d'un greffon rénal fonctionnel est de 28725, soit une prévalence de 451,8 par millions d'habitants.

Le nombre de transplantations rénales réalisées chaque année en France augmente régulièrement, de même que le nombre de patients inscrits sur liste d'attente de transplantation. En 2008, 3671 nouveaux malades ont été inscrits sur liste d'attente, soit une progression de 4% par rapport à 2007. Concernant le taux de mortalité sur liste d'attente, 201 malades (2% des inscrits) sont décédés sans avoir été transplantés. (tableaux 3, 4, 5, 6 et figure 1)

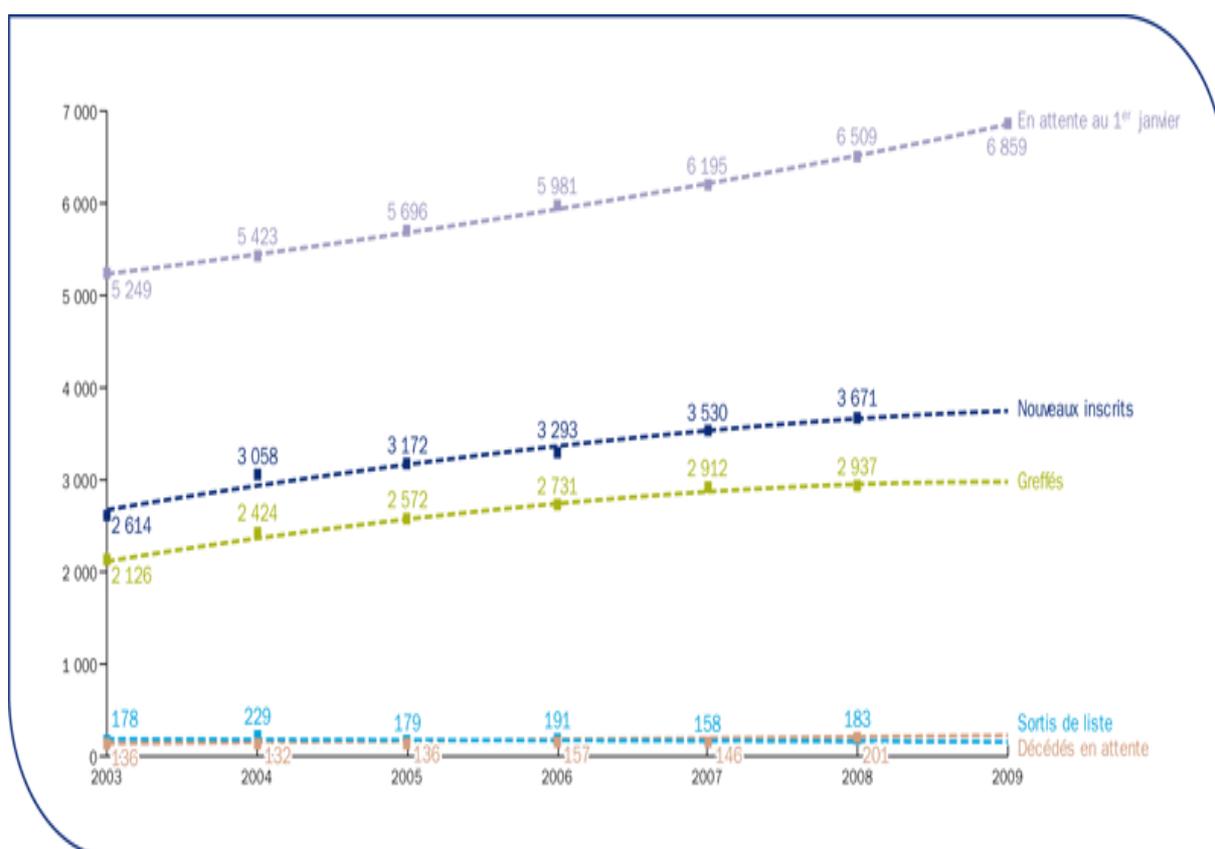


Figure 1 : évolution du nombre de patients inscrits, greffés, sortis de greffe et décédés au fil des années (données de l'agence de biomédecine)

Tableau 3 : nombre de patients inscrits en France sur liste d'attente de transplantation au 1<sup>er</sup> janvier de chaque année

Années	2005	2006	2007	2008	2009
Liste d'attente	5696	5981	6195	6509	6893
Par millions d'habitants	92,2	96,4	98	102,4	107,9

Tableau 4 : nombre de patients transplantés en France, incluant les donneurs vivants

Années	2005	2006	2007	2008	2009
Nombre de transplantations	2572	2731	2912	2937	2826
Par millions d'habitants	41,6	44	46,1	46,2	44,2

Tableau 5 : nombre de patients inscrits sur liste d'attente en Lorraine

Années	2006	2007	2008	2009
Nombre d'inscrits	151	156	149	191
Par million d'habitants	66	68,8	63,7	81,7

Tableau 6 : nombre de patients transplantés en Lorraine

Années	2006	2007	2008	2009
Nombre de transplantations	86	106	88	88
Par million d'habitants	37,6	45,4	37,6	37,6

Nous retrouvons également une augmentation progressive du nombre de greffons rénaux prélevés au cours des années (figure 2)

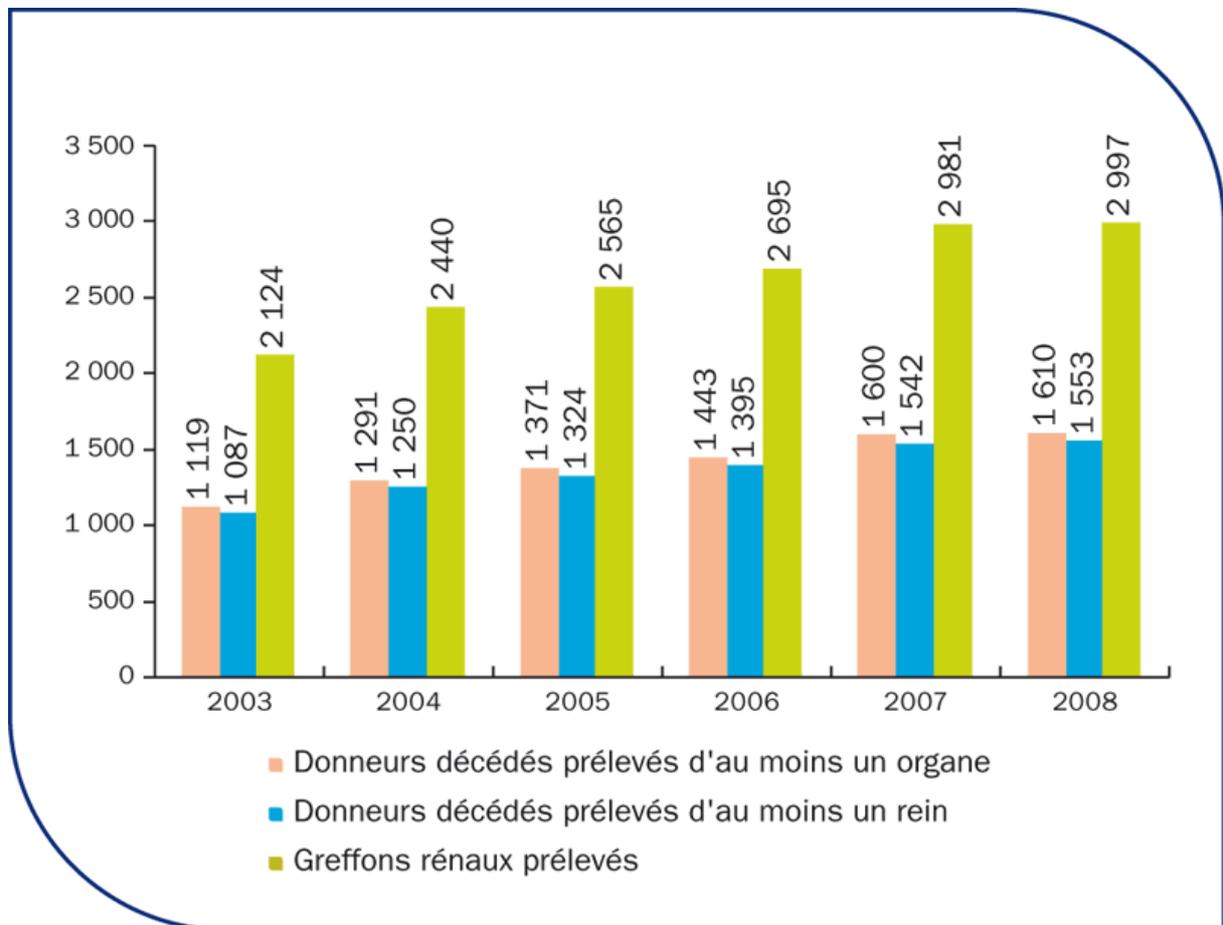


Figure 2 (données de l'agence de biomédecine)

La proportion de donneurs vivants par rapport aux donneurs cadavériques reste très faible en France par rapport aux autres pays européens et aux Etats-Unis, même si elle est en augmentation au fil des ans. En effet, en 2008, sur les 2937 transplantations rénales réalisées, seules 222 avaient été faites à partir de donneurs vivants, soit 7,6%. (figures 3 et 4)

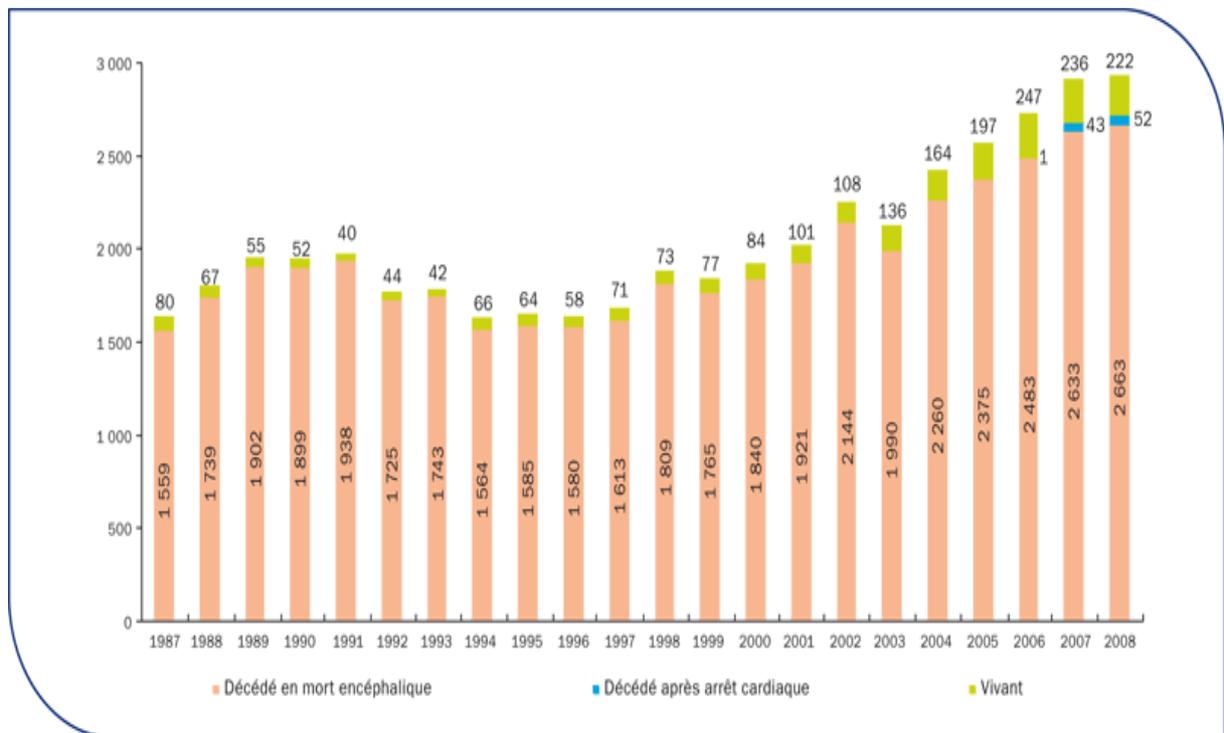


Figure 3 : proportion des donneurs en état de mort encéphalique, des donneurs à cœur arrêté, et des donneurs vivants, au fil des ans (données de l'agence de biomédecine)

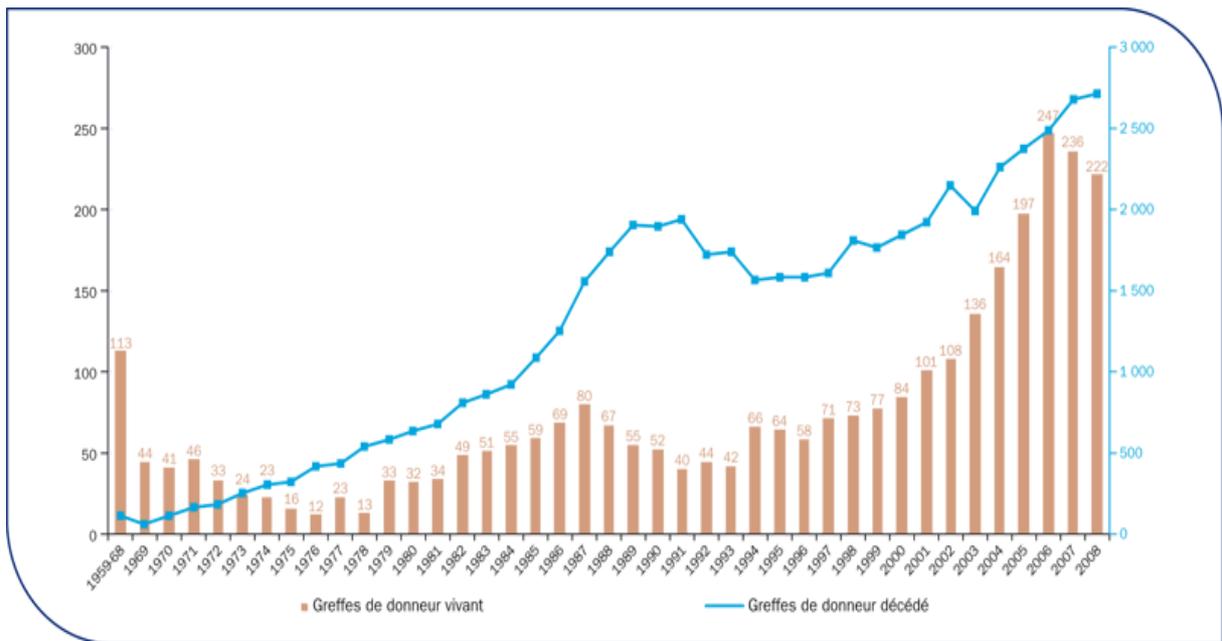


Figure 4 (données de l'agence de biomédecine)

Sur le plan de la survie, la cohorte des transplantés de 2005-2007 montre une survie à un an de 92,8%. La cohorte de 2000-2004 montre une survie à 5 ans de 80,4%. (figure 5)

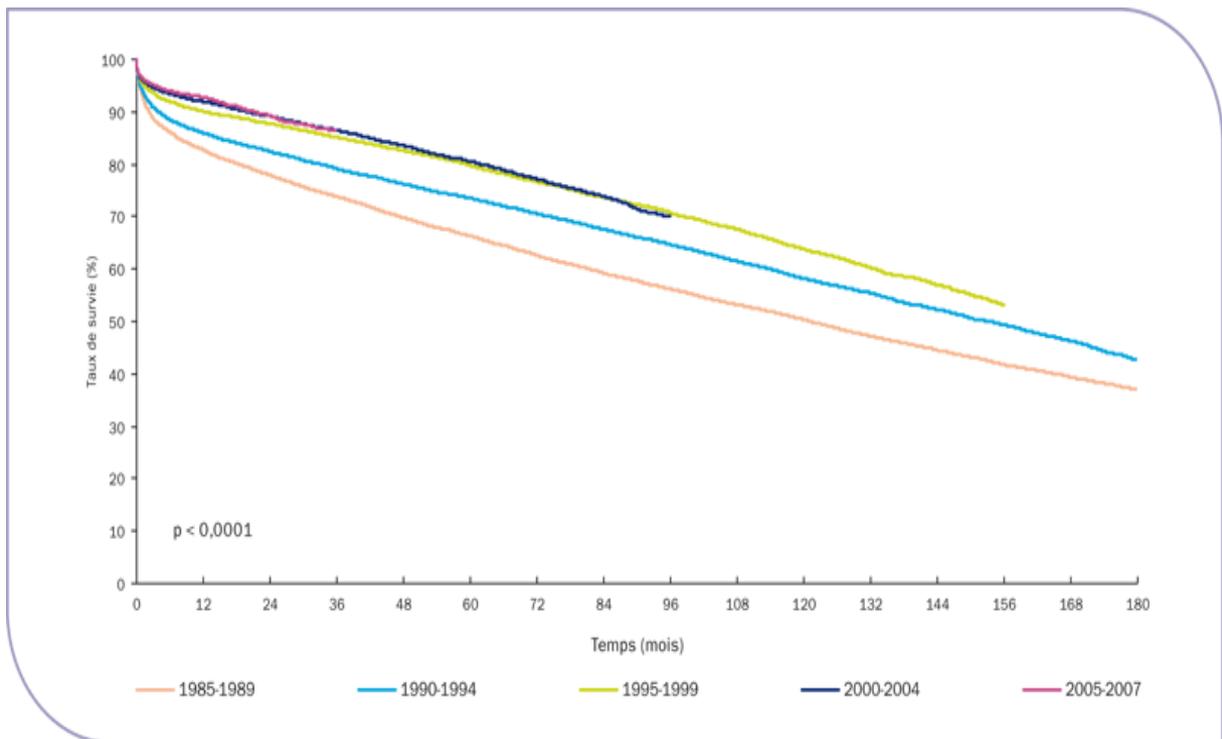


Figure 5 : survie des patients par tranches de dates de transplantation

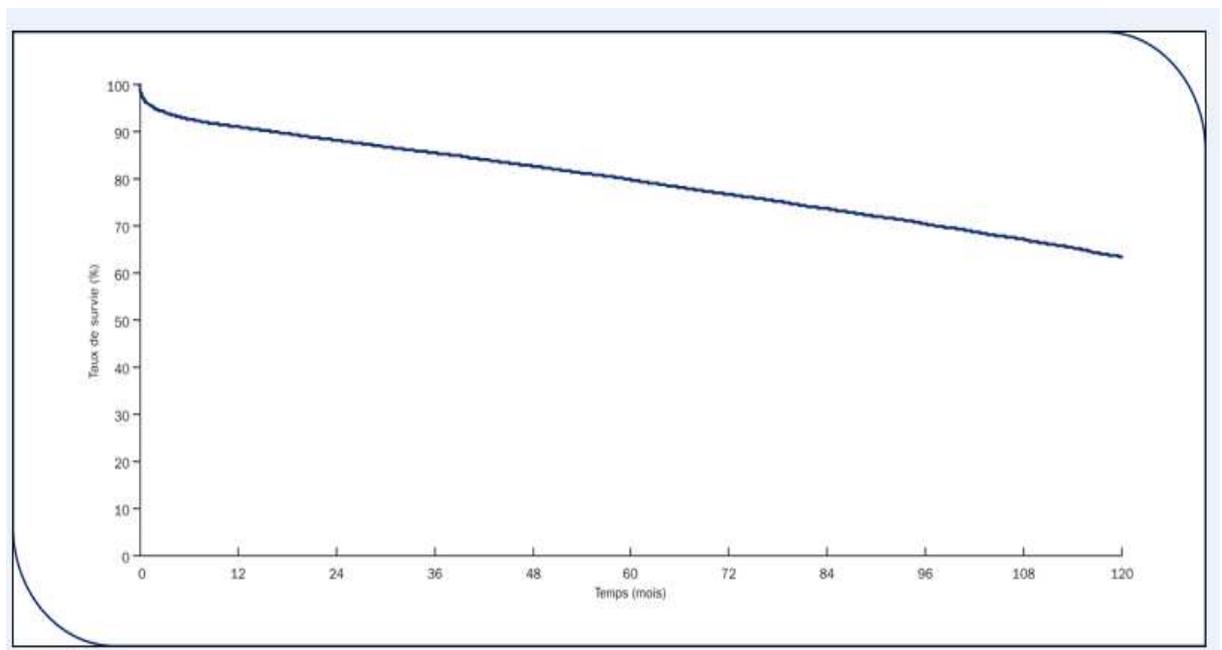


Figure 6 : survie globale du greffon rénal pour les greffes entre 1993 et 2007

## **d) Traitements immunosuppresseurs**

Les traitements immunosuppresseurs sont indispensables dans la transplantation d'organes. L'amélioration de la survie et le bon fonctionnement des greffons sont en partie liés aux progrès qui ont été réalisés au niveau de ces traitements.

Les immunosuppresseurs visent à diminuer la réaction allogénique. Pour cela ils agissent sur différentes cibles, et sont classés selon leur mode d'action.

Destruction des lymphocytes T : il s'agit d'anticorps anti-lymphocytes T qui peuvent être soit monoclonaux, soit polyclonaux, comme les thymoglobulines ou lymphoglobulines. Les anticorps polyclonaux sont à l'heure actuelle les plus utilisés. Ils entraînent une lymphopénie T rapide et massive.

Inhibition de l'activation et de la prolifération des lymphocytes : il existe plusieurs phases du signal d'activation des lymphocytes et les différentes classes d'immunosuppresseurs peuvent agir à différents niveaux. Les anticalcineurines inhibent le premier signal d'engagement du récepteur T. Les corticoïdes inhibent la synthèse des cytokines, qui participent à la co-stimulation. Les inhibiteurs du troisième signal d'activation des cytokines sont représentés par les anticorps anti récepteur de l'interleukine 2 (le Zénapax et le Simulect), et par le Sirolimus. Enfin il existe des inhibiteurs de la synthèse des bases puriques et pyrimidiques, tels que l'Azathioprine, et le Mycophénolate Mofétil.

Actuellement les traitements immunosuppresseurs reposent essentiellement sur une trithérapie qui associe un anticalcineurine, un antiprolifératif et des corticoïdes. Puis une bithérapie peut être envisagée à plus long terme, avec un arrêt soit des corticoïdes soit des antiprolifératifs, selon les équipes médicales.

En ce qui concerne l'induction, celle repose essentiellement sur deux types de molécules, à savoir les inhibiteurs du récepteur de l'interleukine 2, et les thymoglobulines, lymphoglobulines. Le traitement d'induction permet une immunodépression rapide, avant que les taux souhaités d'anticalcineurine dans le sang ne soient atteints.

### 3) La transplantation rénale à Nancy

#### a) Epidémiologie

De même qu'au niveau national, le nombre de transplantations réalisées à Nancy a évolué au cours du temps. Le nombre de greffes réalisées avec un donneur vivant a également été en progression, contrairement à ce qui se constate au niveau national. (figure 7). Depuis 1970, un total de 1982 transplantations rénales a été réalisé.

A ce jour, 1253 patients greffés sont régulièrement suivi par le service de néphrologie du CHU de Nancy.

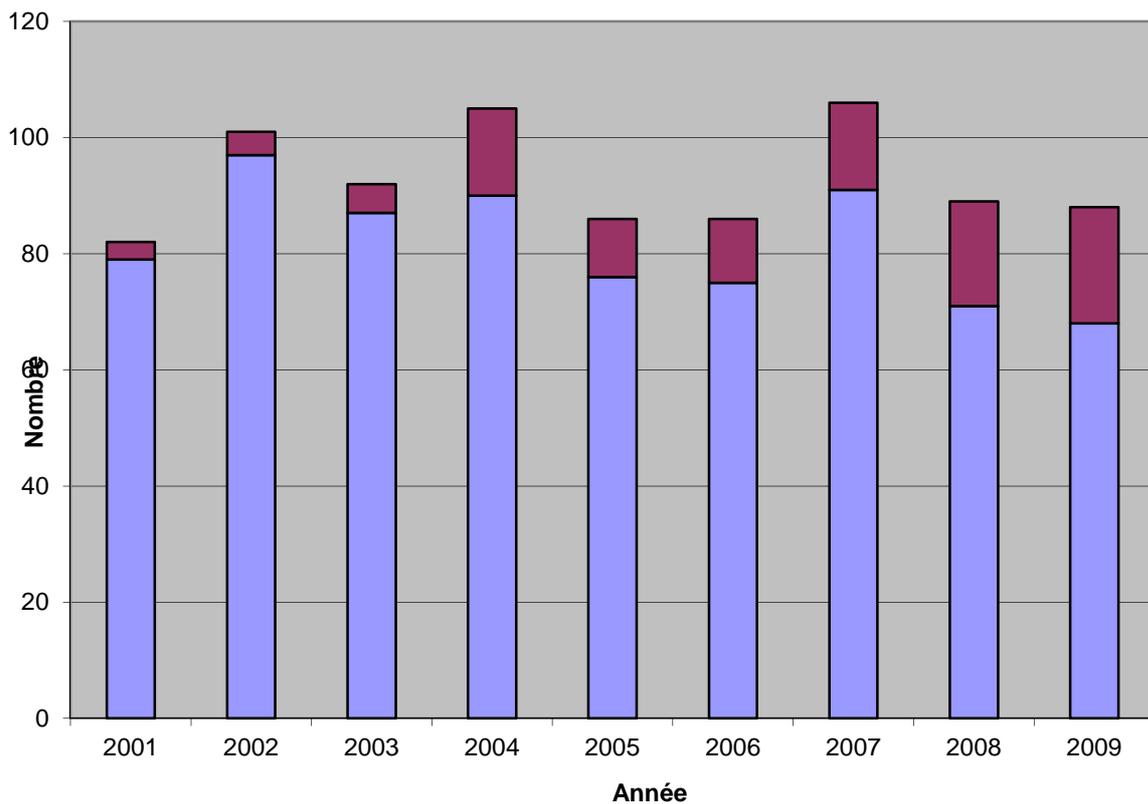


Figure 7 : évolution du nombre de greffes donneurs vivants et donneurs cadavériques à Nancy

## **b) Immunosuppression**

Les schémas d'immunosuppression utilisés à Nancy dépendent de l'âge du patient, de ses antécédents, notamment de l'existence d'une greffe antérieure, et donc de son immunisation, et de son poids. Ils ont évolué au cours du temps.

L'induction comporte du sérum anti lymphocytaire (ATG), ou des inhibiteurs du récepteur de l'interleukine 2 (Zénapax ou Simulect).

Les traitements d'entretien comportent des corticoïdes, associés le plus souvent à des anticalcineurines (Tacrolimus ou ciclosporine A). Les traitements d'entretien par inhibiteurs de la m-TOR (Sirolimus et Everolimus) sont plus exceptionnels et rarement utilisés en première intention. Ils interviennent généralement en relai d'un traitement par anticalcineurines, quand ceux-ci sont mal tolérés.

En cas de trithérapie, le troisième agent est un anti métabolique, Azathioprine initialement, actuellement remplacée par le mycophénolate mofétil (Cellcept) ou l'acide mycophénolique (Myfortic).

## II) DONNEES DE LA LITTERATURE

### 1) Résultats de la transplantation rénale

La transplantation rénale apporte aux patients insuffisants rénaux chroniques, au stade du traitement de suppléance, un avantage en termes de survie. Des études ont montré une amélioration de la survie des greffons au cours du temps associé à une amélioration de la prise en charge des patients. Plusieurs autres études se sont attachées à comparer la survie des patients transplantés avec celle des patients restants en dialyse, et avec celle des patients dialysés inscrits sur liste d'attente de transplantation.

Une étude réalisée par Johnson [2] compare la survie en dialyse, et en transplantation, des malades urémiques. Il s'agit de 174 patients, de plus de 60 ans, suivis jusqu'en octobre 1998. Parmi eux, 67 étaient transplantés rénaux, et 107 étaient en dialyse. Les deux groupes étaient similaires concernant l'âge, le sexe, l'indice de masse corporelle, la maladie rénale initiale, et les comorbidités. Ce que retrouve Johnson dans cette étude, c'est une mortalité globale de 0,096 par patients années, 0,131 en dialyse, et 0,029 en transplantation, soit une différence significative, avec  $p < 0,001$ . La survie à 1, 3 et 5 ans en dialyse, est respectivement de 92%, 62%, et 27%. Par contre la survie dans le groupe des transplantés aux mêmes échéances est de 98%, 95%, et 90%. Donc cette étude montre un avantage en termes de survie pour la transplantation par rapport à la dialyse.

Dans une étude japonaise de Fujisawa [3], la qualité de vie estimée par les patients transplantés, par rapport aux patients dialysés, a été comparée. La cohorte comporte 117 transplantés, et 114 hémodialysés. Les transplantés ont un score de qualité de vie supérieur en ce qui concerne la forme physique, la présence de douleur, l'état général, et la vie sociale. L'analyse statistique réalisée a permis de déterminer que le score attribué sur l'échelle de qualité de vie, est significativement dépendant du taux de créatinine sérique chez les transplantés ( $p < 0,05$ ).

Les résultats de cette étude sont comparables à ceux de Ogutmen [4], qui retrouve également une qualité de vie significativement améliorée chez les transplantés, par rapport aux patients en hémodialyse, et en dialyse péritonéale.

Meier-Kriesche [5], de son côté a étudié la relation entre le temps passé en dialyse avant la transplantation et les résultats de la greffe en terme de survie du greffon. Dans une étude sur des patients transplantés entre 1988 et 1998, à partir de données du registre des Etats-Unis, il compare la survie de receveurs ayant eu plus de 2 ans de dialyse avant transplantation par rapport à celle de receveurs ayant eu moins de 6 mois de dialyse. Les résultats retrouvent une survie à 5 et 10 ans significativement moins bonne chez les receveurs avec plus de 24 mois de dialyse. Cette étude permet de déterminer le temps passé en dialyse comme un facteur de risque indépendant en termes de survie du greffon.

Cosio [6], de même, réalise une étude sur l'impact de la dialyse en pré-transplantation, sur la survie après transplantation. La cause principale de décès chez les transplantés avec greffon fonctionnel, est d'origine cardio-vasculaire. Les facteurs de risque de décès cardio-vasculaires sont divisibles en 2 groupes, les facteurs introduits au moment de la transplantation, et ceux déjà présents chez le patient auparavant. La question posée dans cette étude est la suivante : la survie post-transplantation est-elle corrélée avec le temps passé en dialyse ? Et la modalité de dialyse intervient-elle ? Pendant 7 ans, Cosio a suivi des patients bénéficiant d'une première greffe cadavérique en Ohio. Le temps moyen de suivi est de 84+/- 41 mois. Durant cette période il note 28% de décès, et 23% de perte de greffon. En analyse univariée, la réduction de survie est associée à une augmentation de l'âge, au diabète, au tabac, à une cardiomégalie, et à une augmentation de temps passé en dialyse. En analyse multivariée, les mêmes facteurs interviennent à l'exception de la cardiomégalie. Il a ensuite divisé les patients en trois groupes distincts : 29 patients qui ont bénéficié d'une greffe préemptive, 342 patients qui ont été en hémodialyse ou en dialyse péritonéale continue ambulatoire sur une période de 1 à 2 ans, et enfin 91 patients en dialyse pendant plus de 3 ans. La mortalité respective dans les 3 groupes est de 7%, 23%, et 41%, soit  $p < 0,001$ . Il ne retrouve par contre pas d'effet de la modalité de dialyse sur la survie. En ce qui concerne les facteurs cardiovasculaires, il a pu montrer comme relation que la prévalence d'hypertrophie ventriculaire gauche et de cardiomégalie, augmentent avec le temps passé en dialyse, et ce de façon statistiquement indépendante. Pour les autres causes

de décès rapportées, les infections sont statistiquement plus fréquentes dans le groupe 3 (21%), par rapport au groupe 2 (4%). Cette étude permet donc de déterminer que les variables de chaque patient en phase de pré-transplantation, continuent à présager de la survie du patient après transplantation, ainsi que les facteurs cardio-vasculaires expliquent en partie cette relation entre temps en dialyse et survie post-transplantation.

Afin de s'affranchir du biais de sélection que constitue le fait que les patients dialysés sont en plus mauvais état général que les patients transplantés, Meier-Kriesche [7] a choisi comme groupe de comparaison en termes de survie avec les transplantés, les patients dialysés inscrits sur liste d'attente de transplantation. Grâce aux bases de données américaines il a pu constituer une cohorte de patients transplantés entre 1988 et 1996. Le suivi s'est fait jusqu'au 30/06/98. Le groupe de comparaison a été les patients placés sur liste d'attente de transplantation pendant la même période. Au final 104000 patients sont inscrits sur liste d'attente, dont 73707 vont être transplantés. Les données démographiques sont comparables dans les deux groupes. Durant la période de l'étude, le taux de mortalité est 3 fois moindre pour les patients transplantés. Concernant les causes de décès, il note une diminution quasiment parallèle des décès d'origine cardio-vasculaires dans les 2 groupes au cours du temps, avec un plus haut taux de décès chez les patients sur liste d'attente. Les mêmes constatations peuvent être faites en ce qui concerne les causes infectieuses. Par contre pour les décès de cause tumorale, il n'y a pas de relation linéaire qui puisse être mise en évidence. Ce qui peut être noté cependant, c'est qu'au cours de chaque année de l'étude, les décès par cancer sont plus nombreux dans le groupe des transplantés.

Enfin, une étude de Wolfe [8] a été construite sur le même principe, afin de comparer la mortalité chez les dialysés, les dialysés en attente de transplantation, et les transplantés. Entre 1991 et 1996, 252358 patients ont débuté un traitement de suppléance aux Etats-Unis. Après exclusion des patients greffés de manière préemptive, il reste 228552 patients inclus dans l'étude, dont 46164 vont être placés sur liste d'attente de transplantation, et 23277 vont recevoir une première greffe avant le 31/12/97. Les taux de mortalité brut en dialyse, sur liste d'attente et en transplantation, sont respectivement de 16,1%, 6,3%, et 3,8%. Le taux de mortalité standardisé est 49% plus faible sur liste par rapport à la dialyse, et 69% plus faible en transplantation par rapport à la dialyse ( $p < 0,001$ ). Cette étude permet

également de déterminer les avantages de la transplantation, par rapport à la dialyse, chez des patients comparables en termes d'âge, sexe, race, et maladie rénale initiale.

Enfin, pour les données françaises, Bayat [9] étudie la survie de patients dialysés et de patients transplantés. Les résultats ont montré qu'en tenant compte des comorbidités, la transplantation est associée à une survie plus longue que la dialyse, puisque le taux de survie à 3 ans pour les patients de moins de 60 ans est de 63% et 98%, en dialyse et en transplantation respectivement. Les données obtenues pour les plus de 60 ans sont comparables avec des taux de survie à 42%, et 94%. Le risque relatif de mortalité des patients en dialyse par rapport à ceux transplantés, est de 4,6.

Ces différentes études ont ainsi toutes montré que la transplantation rénale apporte un bénéfice en termes de survie et de qualité de vie, comparativement à la dialyse.

## **2) Complications de la transplantation rénale**

La transplantation rénale n'est cependant pas un geste anodin en soi. Effectivement en sus des complications dues au traitement immunosuppresseur de longue durée, il existe des complications précoces et des complications tardives [10-15].

### **a) Complications précoces post-opératoires**

#### **(i) Chirurgicales**

Elles sont liées à l'acte chirurgical en soi. Les plus graves sont les thromboses vasculaires, qui surviennent dans 1 à 3% des cas. Ce type de complications est favorisé par l'athéromatose des vaisseaux du donneur, ainsi que l'athéromatose et une éventuelle obésité du receveur. Elles imposent généralement une transplantectomie en urgence.

Les autres complications chirurgicales précoces sont la formation d'hématomes pouvant entraîner une déglobulisation et être compressifs au niveau des vaisseaux du

greffon, les lymphocèles qui sont fréquentes mais rarement symptomatiques, les nécroses ou sténoses urétérales, et les désunions urétéro-vésicales.

Dans son étude, Terrier [16] relève les complications chirurgicales survenues chez une population de 654 transplantés rénaux entre 1991 et 2001. Il recense en tout 191 complications soit chez 29% des patients. Les complications retrouvées sont les suivantes : un saignement dans 7% des cas, un reflux dans 4,2% des cas, une sténose urétérale dans 3,6% des cas, une complication crurale dans 2,9% des cas, une fistule urinaire dans 2,5% des cas, une éventration dans 2,5% des cas, une lymphocèle dans 0,9% des cas, une thrombose artérielle dans 0,9% des cas, et une thrombose veineuse dans 0,7% des cas. Les suites ont été marquées par 7 transplantectomies dues aux complications chirurgicales (1% des cas), et 3 décès (0,5% des cas).

De même Popov [17] a également décrit les complications pouvant survenir en post greffe. Sur les 92 patients de sa cohorte (22 greffons de donneurs cadavériques, et 70 greffons de donneurs vivants), il a noté 9 fistules urinaires (10%), 7 lymphocèles (8%), 7 complications pariétales (8%), 5 ruptures de greffon (5%), 4 sténoses de l'artère du greffon (4%), 2 perforations intestinales (2%), 2 lithiases urinaires (2%), et 1 thrombose de l'artère du greffon (1%). En tout 4 greffons de sa cohorte ont été perdus suite à une complication chirurgicale.

## (ii) Immunologiques

Le rejet hyperaigu est très rare, et est évité par la réalisation d'un cross-match avant la transplantation.

Les rejets aigus cellulaires sont plus fréquents, ils apparaissent à partir du cinquième jour, et sont révélés par une augmentation ou une stagnation de la créatinine plasmatique, et confirmés par la biopsie du greffon, qui permet leur classification histologique selon Banff 2005. Cette partie sera développée un peu plus loin.

### (iii) Rénales

La reprise de la fonction rénale est généralement précoce, dans les heures qui suivent le retour du bloc opératoire. Il peut cependant exister des lésions d'ischémie-reperfusion, liées à la réanimation du donneur, aux conditions de prélèvement, de conservation, à l'acte de greffe en lui-même. Ces lésions entraînent une nécrose tubulaire aiguë avec pour conséquence un retard de fonction du greffon, et la nécessité de séances d'hémodialyse dans environ 25% des cas, ou plus simplement une reprise lente de la fonction du greffon.

Les principaux facteurs de survenue de nécrose tubulaire aiguë sont l'âge élevé du donneur (supérieur à 60 ans), et le temps d'ischémie froide supérieur à 24 heures.

### (iv) Infectieuses

Les infections précoces sont surtout nosocomiales, et sont dominées par les pneumopathies post-intubation, les septicémies avec comme point de départ les cathéters veineux centraux, et les infections urinaires sur sonde.

## **b) Complications des premiers mois**

### (i) Immunologiques

#### Rejet cellulaire aigu

Nous retrouvons un pic de fréquence de ce rejet au cours du premier mois, et plus rarement après le quatrième mois sauf en cas de non compliance au traitement immunosuppresseur. Il concerne actuellement environ 20% des patients transplantés.

## Rejet aigu humoral

Le rejet humoral a été identifié relativement récemment comme un rejet aigu associé à la production de novo d'anticorps spécifiques dirigés contre le donneur. Un marqueur spécifique de ce type de rejet sur le plan histologique, est la présence de dépôts de C4d, détectés dans les capillaires péri-tubulaires du greffon rénal. Selon diverses études l'incidence de ce type de rejet varie de 3 à 10%.

## (ii) Infections à germes opportunistes

### Bactériennes

Elles concernent tout d'abord les germes banals tels que le pneumocoque, ou l'haemophilus.

Les infections à Listeria sont peu fréquentes mais représentent l'une des causes principales de méningo-encéphalite chez les transplantés.

Les infections à mycobactéries, notamment mycobacterium tuberculosis, ont une incidence faible. L'organe cible reste le poumon, mais le diagnostic peut être difficile. Il doit être évoqué devant des tableaux radio-cliniques atypiques non expliqués par d'autres agents pathogènes.

### Virales

Les plus fréquentes des infections virales sont représentées par les infections à cytomégalovirus (CMV). Le risque de primo-infection à CMV est très important (70%) quand la sérologie du donneur est positive et celle du receveur négative (D+/R-). Dans ces cas, la prévention se fait grâce à un traitement par Valganciclovir dans les trois premiers mois suivants la transplantation. Le risque de réactivation d'un CMV est moindre en cas de D+/R+, ou de D-/R+.

En ce qui concerne le virus d'Epstein-Barr (EBV), il s'agit le plus souvent de réactivations après transplantation, puisque la plus grande partie de la population adulte est infectée à EBV. Le diagnostic se fait par suivi sérologique régulier, permettant de différencier une primo-infection, d'une réactivation. Le plus souvent le patient est asymptomatique.

La réactivation d'un virus herpès (HSV) est fréquente, la primo-infection plus exceptionnelle. Les localisations sont habituellement cutanéomuqueuses, rarement des formes disséminées.

Pour le virus de la varicelle et du zona (VZV), la primo-infection varicelleuse est rare mais fulminante. La réactivation de type zona est plus fréquente, avec des récurrences ultérieures possibles.

Les hépatites virales, A, B, C, D ou E peuvent survenir. Les types B, C et D peuvent évoluer vers la chronicité, la cirrhose, puis l'hépatocarcinome.

### Fongiques

Les infections à Candida sont les plus fréquentes et les plus précoces. Elles sont généralement localisées (bouche, tube digestif, appareil urinaire), mais peuvent être responsables d'infections disséminées gravissimes.

L'aspergillose est favorisée par une immunosuppression lourde, surtout les corticoïdes, une granulopénie importante et durable, et une antibiothérapie à large spectre. Elle survient principalement dans les 6 premiers mois suivants la transplantation rénale. L'atteinte est pulmonaire, puis peut se disséminer par voie hématogène.

Enfin l'atteinte à Cryptococcus Neoformans est une autre cause non négligeable de méningo-encéphalite après la listériose.

### Parasitaires

Pneumocystis jirovecii est responsable d'une pneumopathie interstitielle hypoxémiante. L'infection survient habituellement dans les 3 à 6 mois après la greffe.

L'aspect clinique classique associe une fébricule, une dyspnée et une hypoxémie sévère, et l'image radiologique met en évidence un infiltrat interstitiel.

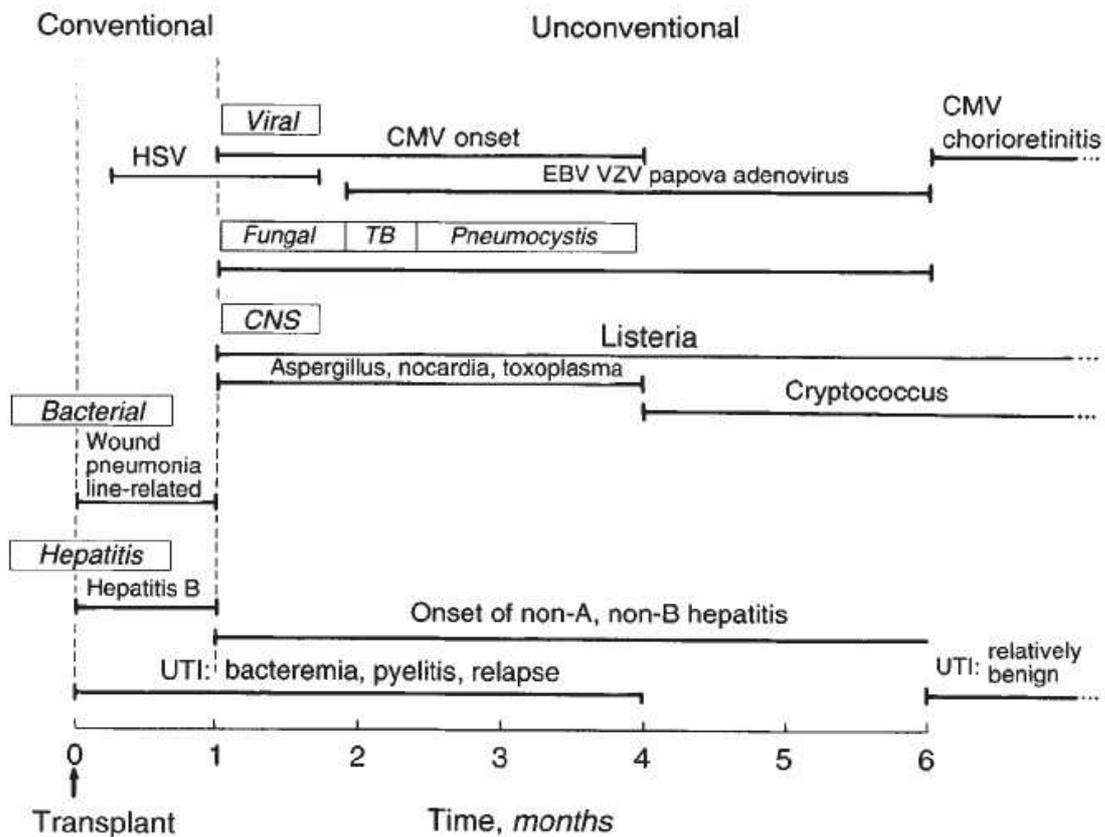


Figure 8 : schéma temporel de Rubin R.

Ce schéma, créé par Rubin, permet de faire le point sur les différentes infections auxquelles sont exposés les patients immunodéprimés, et à quel période elles surviennent préférentiellement.

## c) Complications tardives

### (i) Immunologiques

Il s'agit du rejet chronique s'exprimant par une dégradation de la fonction rénale, une protéinurie, une hypertension artérielle. Le diagnostic se fait de façon histologique, avec

mise en évidence d'une fibrose interstitielle accrue, d'une vasculopathie des artères de moyen calibre, avec notamment un épaissement intimal.

## (ii) Infectieuses

Les complications infectieuses sont plus fréquentes que dans la population générale, et sont dues au traitement immunosuppresseur pris au long cours par les patients.

Elles sont bactériennes et virales essentiellement. Les principales infections bactériennes retrouvées sont les infections urinaires, associées ou non à des pyélonéphrites, et les pneumopathies. Les patients sont également exposés aux infections opportunistes citées plus haut.

Concernant les infections virales, celles à germes habituels ne sont pas plus fréquentes que dans la population générale, mais il existe par contre des réactivations des virus des hépatites B et C, des infections à papomavirus, à papillomavirus, et à polyomavirus (BK virus et JC virus) dans 1 à 3% des cas.

Une étude observationnelle prospective a été réalisée par Garcia [18]. Elle concerne 159 patients, qui ont été suivis pendant les deux premières années après leur transplantation. Nous y retrouvons un taux d'incidence de survenue d'infections de 1,11 épisode par patients. Les principales complications retrouvées sont urinaires (46,6%), les infections à CMV (22,7%), et les infections du site opératoire (8%). Les causes sont bactériennes dans 50,4% des cas, virales dans 45,9% des cas, et fongiques dans 3,6% des cas. Les agents pathogènes les plus fréquemment décrits sont le CMV (36%), l'Eschérichia Coli (28%), et le staphylocoque à coagulase négative (6,3%). Dans cette étude, 79% des infections ont eu lieu au cours des 4 premiers mois post-opératoire.

De la même façon, Veroux [19] a suivi 245 transplantés pendant une période moyenne de 21+/-10 mois. Parmi ces patients, 110 (44,9%) ont développé au moins un processus infectieux, avec un total de 232 épisodes. Quarante patients ont développé une infection urinaire, 40 patients une infection à CMV, 30 patients une pneumopathie, et 11 patients une infection du site opératoire.

### (iii) Cardiovasculaires

Elles sont fréquentes pour 3 raisons principales : l'âge souvent élevé des receveurs, le fait qu'ils aient parfois passé plusieurs années en dialyse avant d'être transplantés, et l'action des médicaments.

En effet certains traitements immunosuppresseurs sont responsables du développement d'anomalies métaboliques, elles-mêmes facteurs de risque cardiovasculaires. C'est le cas notamment des corticoïdes qui entraînent une hypertension artérielle, et des troubles lipidiques, des anti-calcineurines qui peuvent conduire à des troubles lipidiques également, et du tacrolimus qui est à l'origine d'anomalies glucidiques.

En ce qui concerne les facteurs de risque de voir apparaître des complications cardiovasculaires, Aalten [20] a dans son étude isolé des facteurs pré-transplantation que sont : les néphropathies diabétiques, la présence d'une claudication intermittente, un antécédent d'événement cardiovasculaire, un antécédent d'accident vasculaire cérébral, un temps plus long passé en dialyse, l'âge du receveur et son indice de masse corporelle. En ce qui concerne l'incidence cumulée de ces événements cardiovasculaires, elle est dans cette étude de 40%.

Cette incidence importante a également été retrouvée par Vanrenterghem [21], puisque sur 2071 transplantés suivis, au-delà de 15 ans de greffe, seuls 47% des patients n'ont pas présenté d'événement cardiovasculaire.

Le risque annuel d'événement cardiovasculaire, qu'il soit fatal ou non, est de 3,5% à 5% selon les études, soit 50 fois plus élevé que pour la population générale.

### (iv) Récidive de la maladie rénale initiale

En fonction de la maladie initiale la récurrence peut survenir plus ou moins rapidement. La récurrence peut être précoce en cas de syndrome hémolytique et urémique, de hyalinose

segmentaire et focale, ou de cryoglobuline. Elle est plus tardive et insidieuse pour les néphropathies à IgA, les glomérulonéphrites extramembraneuses, et membranoprolifératives.

### (v) Syndromes lymphoprolifératifs et cancers

Ils sont en partie liés à l'immunosuppression au long cours. Ils font l'objet du chapitre suivant.

## 3) Cancers chez les transplantés rénaux

Avec l'amélioration des traitements immunodépresseurs et de la prise en charge des patients, la survie des greffons s'est améliorée et une cause de plus en plus importante de perte du greffon est le décès du patient.

L'évolution des causes de décès au cours de la dernière décennie a été marquée par un recul des décès de cause infectieuse et aujourd'hui les cancers sont devenus la 3<sup>e</sup> cause de mortalité, derrière les pathologies cardiovasculaires, et les infections.

De nombreuses études se sont intéressées à la survenue de cancers chez les patients transplantés rénaux [22-44], ainsi qu'au devenir de patients présentant un greffon fonctionnel [45,46]. Penn a été l'un des premiers à décrire l'excès de risque que présente le patient transplanté, dans la survenue de cancers, sur de grandes cohortes américaines [47-49].

Les types de cancers les plus fréquemment rencontrés sont les cancers cutanés et les lymphomes non hodgkiniens.

Matas [50] a étudié la survie et le devenir de 2202 patients avec un greffon fonctionnel à 10 ans de leur transplantation. A 25 ans d'une transplantation avec rein de donneurs vivants, il retrouve un taux de survie des patients à 57%, et de survie du greffon à

43%. En ce qui concerne les greffes avec rein de donneurs cadavériques, à 25 ans, la survie est de 39%, et de 27% pour le greffon. Les deux causes majeures de décès retrouvées dans cette étude sont les maladies cardio-vasculaires et les cancers. A 20 ans de la transplantation, il décrit des cancers cutanés chez plus de 40% des patients, des cancers autres que cutanés chez plus de 10% des patients, et une atteinte cardio-vasculaire chez plus de 30% des patients.

Kessler [51], dans une étude sur 488 patients transplantés entre janvier 1985 et décembre 1995, décrit 51 (10,4%) patients développant un cancer cutané de type non mélanome, et 56 patients développent un cancer autre que cutané (tableau 7).

Type	Male		Female	
	<i>n</i>	SIR (95% CI)	<i>n</i>	SIR (95% CI)
All cancers	38	2.19 (1.55–3.00)	21	3.01 (1.86–4.60)
Native kidneys	7	13.01 (5.23–26.81)	4	35.20 (9.58–90.1)
Prostate	8	3.59 (1.55–7.06)	–	–
Cervix	–	–	6	25.28 (9.27–55.02)
Non Hodgkin Lymphoma	5	9.48 (3.08–22.13)	5	28.95 (9.40–67.56)
Lips and mouth	3	1.59 (0.33–4.64)	0	0.00 (0.00–31.22)
Colon and rectum	2	0.89 (0.11–3.22)	0	0.00 (0.00–4.73)
Pancreas	1	3.61 (0.09–20.12)	0	0.00 (0.00–49.95)
Lung	5	1.70 (0.55–3.96)	1	4.57 (0.11–25.46)
Bladder	1	1.02 (0.03–5.67)	1	11.72 (0.29–65.31)
Breast	1	–	1	0.35 (0.01–1.97)
Oesophagus	1	1.43 (0.04–7.99)	0	0.00 (0.00–103.17)
Thyroid	1	7.40 (0.19–41.24)	0	0.00 (0.00–26.40)
Larynx	1	1.48 (0.04–8.27)	0	0.00 (0.00–189.80)
Myeloma	0	0.00 (0.00–27.71)	1	17.26 (0.43–96.17)
Others	2	–	2	–

Kessler et al. Excess risk of cancer in renal transplant patients. 2006

Dans cette étude le risque de développer un cancer est comparé au risque pour la population générale française, en utilisant le SIR (Standardized index ratio) qui est le rapport de l'incidence observée de cancers, sur l'incidence attendue dans la population générale.

Cette étude permet de montrer qu'à la fois chez les hommes et les femmes, l'ensemble des cancers sont plus fréquents chez les transplantés par rapport à la population générale.

Globalement le risque de cancers chez les transplantés rénaux, toutes causes confondues, peut être estimé selon les études de 2 à 10 fois supérieur par rapport à la population générale, mais ce chiffre peut monter jusqu'à 100. L'incidence cumulative des tumeurs peut atteindre 20% de la population transplantée à 10 ans de la greffe, et 30% après 20 ans de la greffe [52].

Concernant les cancers les plus fréquents dans la population générale, tels que les cancers du colon, du sein et de la prostate, certaines études montrent qu'ils ne sont pas plus représentés dans la population des transplantés [53].

Une autre étude s'est concentrée sur le risque de survenue de cancers avant et après transplantation [54]. La cohorte totale comprenait 28855 patients, et leur suivi se faisait selon 3 phases : la phase d'insuffisance rénale avant le début du traitement de suppléance, la période pendant la dialyse, et une dernière phase après transplantation. Il apparaît dans les résultats que l'incidence des cancers augmente au cours des trois phases successives, mais surtout dans la phase post-transplantation. Les SIR respectifs pour les 3 périodes en ce qui concerne la survenue de cancers sont de 1,16, 1,35, et 3,27. Le SIR pour l'ensemble des cancers augmente en même temps que le temps augmente après la transplantation. L'hypothèse de l'augmentation de cette incidence avant transplantation s'appuie sur des problèmes immunitaires imputés à l'urémie, à la déficience nutritionnelle, aux problèmes métaboliques, à la rétention de composés carcinogènes. Et l'augmentation d'incidence après transplantation est imputée aux immunosuppresseurs.

Enfin, Arichi [55] a constitué une cohorte de 429 transplantés, parmi lesquels 62 tumeurs ont été décrites, tous sites confondus. Il retrouvait une augmentation significative de l'incidence des cancers dans les deuxième et troisième décennies suivant la transplantation. Au total, sur les 8 cancers des reins natifs, la survie est de 67% à 5 ans. Concernant l'immunosuppression utilisée, il y a une tendance à une incidence plus grande dans le groupe sous Tacrolimus.

## **4)Cancers des reins natifs chez les transplantés rénaux**

Si cette répartition de fréquence des différents cancers, à savoir une prédominance des tumeurs cutanées et des syndromes lymphoprolifératifs, est valable dans les pays occidentaux, il n'en est pas de même en Asie où selon l'étude de Hoshida [56], les cancers des reins natifs sont les plus fréquents puisqu'ils représentent 32,6% de l'ensemble des cancers chez les transplantés rénaux. Ils sont suivis par les cancers thyroïdiens. De même, Feng [57], dans son étude rétrospective sur une population taïwanaise, concernant 283 transplantés, retrouve 25 cas de tumeurs malignes soit 8,8%. Parmi les plus fréquents il retrouve ceux des reins natifs et de la vessie, suivis des cancers hépatiques, puis des cancers cutanés.

Les cancers des reins natifs font partie des cancers plus fréquemment retrouvés chez les transplantés que dans la population générale. Leur découverte peut être fortuite au cours d'une imagerie réalisée pour l'exploration d'une anomalie digestive, elle peut se faire dans le cadre d'un dépistage systématique, ou elle peut être faite en raison de l'apparition de symptômes.

### **a) Epidémiologie**

Kasike [58] a décrit une population de transplantés américains sous Medicare, soit 47% de l'ensemble des transplantés aux Etats-Unis. Sa cohorte comportait 35765 patients. Parmi cette cohorte l'incidence de survenue de cancers sur les reins natifs est 15 fois supérieure par rapport à celle de la population générale. Il a également comparé l'incidence de ces cancers entre les patients transplantés et ceux inscrits sur liste d'attente de transplantation. L'incidence est 39% plus élevée chez les transplantés par rapport aux patients avec IRCT.

De même Kyllonen [59] retrouve dans une cohorte de 3440 transplantés 320 cas de cancers, tous sites confondus. Ceci correspond à une augmentation du risque de survenue de cancer de 3,33 fois par rapport à la population générale. Sur l'ensemble de ces cancers, 22 concernaient les reins natifs, dont deux ont été diagnostiqués dans les deux premières années suivant la transplantation. En ce qui concerne les tumeurs rénales, le risque dans cette étude est 7,98 fois supérieur que pour la population générale.

Kessler, dans son étude sur des patients français, retrouve un SIR pour la survenue des cancers des reins natifs de 13,01 pour les hommes, et 35,2 pour les femmes.

## **b) Circonstances de découverte**

### **(i) Découverte fortuite**

Dans une étude unicentrique concernant 933 patients transplantés, Neuzillet [60] retrouve 14 cas de tumeurs se développant sur les reins natifs, donc 3 vont s'avérer être des tumeurs bénignes. Les 11 restantes touchent donc 1,2% des patients. La découverte de ces tumeurs a été fortuite dans 10 cas sur 11, 9 sur imagerie faite dans un autre cadre, et une lors d'une binéphrectomie en raison d'une hypertension artérielle maligne non contrôlée. Les échographies faites chez les patients n'ont retrouvé qu'un faux négatif, par contre tous les cancers ont été vus au scanner soit une valeur prédictive positive de 100%. La prise en charge dans ce centre a consisté en 9 néphrectomies unilatérales, et une binéphrectomie. Dans cette équipe le dépistage échographique ne se faisait pas de manière systématique.

### **(ii) Découverte sur imagerie systématique**

Deux études décrivent l'épidémiologie des cancers des reins natifs survenant chez des transplantés, dans le cadre d'un dépistage systématique des complications de la transplantation rénale et de l'immunosuppression au long cours.

Kessler [51], chez 488 patients décrit un excès de risque significatif concernant le cancer des reins natifs, avec un SIR (standardized incidence ratios) à 13. Ceux-ci sont ici dépistés en réalisant de façon systématique une échographie rénale, annuellement. En cas d'image suspecte, l'examen est complété par une tomodensitométrie.

Quant à Moudouni [61], il retrouve 12 cas de cancers des reins natifs chez 373 transplantés, donc 8 sont diagnostiqués sur un examen échographique systématique, et 4 lors de l'apparition d'une symptomatologie de type hématurie et douleur. La prévalence dans cette étude est de 3,2%.

### (iii) Association à une maladie multikystique acquise

Plusieurs études ont montré qu'il existe une relation significative entre l'apparition de tumeur des reins natifs, et la préexistence de maladie multikystique au niveau de ces mêmes reins, ainsi qu'une augmentation de la prévalence de la maladie multikystique avec l'augmentation du temps passé en dialyse [62-66].

En effet, Ianhez [67], dans son étude sur 1375 patients porteurs de greffon depuis plus d'un an, réalise des échographies systématiques tous les deux ans. Cela permet de décrire 11 cas de cancers retrouvés chez 10 patients, soit une incidence de 1,37%. Dix de ces tumeurs concernent les reins natifs, et une le greffon. La découverte s'est faite de manière fortuite dans tous les cas. Dans 7 cas le diagnostic a été fait par imagerie systématique, et dans trois cas cela a été découvert par l'analyse anatomopathologique d'une pièce de néphrectomie, réalisée en raison d'une hypertension non contrôlée. Dans cette étude, tous les cas de cancers des reins natifs étaient associés à une maladie multikystique.

De même, Schwarz [68] cherche à établir un lien entre la maladie multikystique acquise et les cancers chez les transplantés. Sa cohorte comporte 561 patients, bénéficiant d'un suivi échographique annuel. Cent vingt neuf de ces patients ont une maladie multikystique, soit 23%, dont 46 avec des kystes complexes. Un cancer du rein est suspecté chez 11 patients, dont 10 sont porteurs de kystes complexes. L'analyse anatomopathologique confirme le diagnostic chez 8 patients, dont 7 avec des kystes

complexes. Au total le nombre de tumeur rénale est de 19, dont 18 patients avec maladie multikystique acquise. La prévalence des tumeurs rénales chez le transplanté dans cette étude est de 5%, elle passe à 19% chez les patients avec maladie multikystique, et à 54% quand les kystes sont complexes.

Kasiske [58] décrit l'ensemble des facteurs de risque de cancers retrouvés, à savoir la maladie multikystique acquise, l'abus d'analgésique, les antécédents de carcinome rénal.

Enfin, Heinz-Peer [69] suit 385 transplantés, dont 96 ont une maladie multikystique acquise soit 24,9% de cas patients. Par rapport aux autres patients ces derniers sont plus âgés et ont passé plus de temps en dialyse avant leur transplantation (en analyse multivariée, cela apparait comme des facteurs de risque indépendants d'apparition de maladie multikystique). Au total 7 images suspectes sont retrouvées, dont 6 s'avèrent effectivement être des tumeurs malignes. Une maladie multikystique était présente chez 5 patients sur les 6 concernés, soit chez 83% des patients.

#### (iv) Découverte en peropératoire de la transplantation

Une étude réalisée par Denton [70] concernait des patients qui bénéficiaient d'une néphrectomie ipsilatérale systématique au moment de la transplantation. Les analyses anatomopathologiques systématiques des pièces de néphrectomies ont révélé l'existence de 4,2% de carcinomes rénaux.

### **c) Caractéristiques des cancers**

#### (i) Localisation

Les cancers des reins natifs chez les transplantés peuvent différer par certains aspects avec ceux que développe la population générale. En effet, dans une étude, Klatte [71] a comparé 24 transplantés avec cancer rénal, avec 671 patients non greffés atteints d'une tumeur rénale. Il a notamment pu constater que dans sa cohorte les cancers chez les

transplantés étaient plus souvent des incidentalomes (diagnostiqués sur des examens d'imagerie systématique), qu'ils étaient plus souvent multifocaux (39% versus 15%), bilatéraux (17% versus 4%), qu'ils étaient de plus petite taille et de plus bas grade.

## (ii) Histologie

Dans la population générale les cancers à cellules rénales représentent 90% des cancers des reins, et parmi ceux-ci environ 80% sont à cellules claires, 10% de type papillaire, et 10% à cellules chromophobes. Il n'en est pas de même chez les transplantés, où en effet, selon plusieurs études, les cancers de type papillaire sont les plus fréquents, ou apparaissent avec une incidence plus élevée que dans la population générale. Ils sont également fréquemment associés à une maladie multikystique acquise, ce qui peut suggérer qu'ils se développent à partir d'une hyperplasie kystique papillaire.

Toujours dans l'étude de Klatte [71], celui-ci retrouve plus de cancers de type papillaire chez les transplantés.

Une autre étude de Peces [72] s'intéresse aux caractéristiques clinico-pathologiques des carcinomes rénaux survenant en association avec une maladie rénale, à différents stades de sévérité. Il a étudié 31 patients présentant 32 cancers rénaux. Dix-huit de ces patients ont été diagnostiqués avant le stade de la dialyse (groupe 1), 8 ont été diagnostiqués alors qu'ils étaient déjà dialysés, et 6 ont été dialysés puis transplantés (groupe 2). Sur les 18 patients non dialysés, 5 présentent déjà des signes de maladie multikystique acquise, et l'incidence des tumeurs de type papillaire est de 11%. Parmi les 14 autres patients, tous ont une maladie multikystique acquise, il y a 4 cas d'adénomes papillaires (définis par un diamètre inférieur à 0,5cm), 7 des tumeurs sont à cellules claires, 6 de type papillaire, et une atteinte du canal collecteur. Les différences qui apparaissent comme statistiquement significatives dans cette étude sont notamment la fréquence de la maladie multikystique acquise supérieure dans le groupe 2, la fréquence plus élevée de cancers tubulo-papillaires dans le groupe 2, ainsi que la fréquence de tumeurs multifocales également dans le groupe 2.

Sur le plan moléculaire, les carcinomes à cellules claires dans la population générale, comportent une délétion au niveau du bras court du chromosome 3 dans 50 à 100% des cas

selon les séries. Hughson [73] s'est intéressé à l'histologie et aux modifications génétiques retrouvées dans les cancers chez les patients insuffisants rénaux chroniques. L'étude se fait sur 17 reins au niveau desquels se sont développés 21 tumeurs. Tous les patients concernés sont au stade de la dialyse, excepté un. Dix-huit tumeurs chromophiles, dont 15 tubulo-papillaires, sont mises en évidence, ainsi que 3 tumeurs uniques à cellules claires. Treize cas de maladie multikystique acquise sont décrits. Du point de vue moléculaire, un cas de délétion 3p est retrouvé parmi les tumeurs à cellules claires, et aucun pour les autres types de tumeurs. Dans cette étude la prédominance de type papillaire est très importante avec seulement 14% de cancers à cellules claires.

### (iii) Evolution

Dans la plupart des études réalisées, nous pouvons constater qu'après la prise en charge chirurgicale l'évolution est favorable avec des taux de décès très faibles, quand ils sont imputables au cancer. La plupart des équipes réalisent une néphrectomie unilatérale et assurent une surveillance rapprochée du rein natif controlatéral. Dans certains cas, une seconde tumeur s'est développée.

De même, dans la population générale, le pronostic des cancers rénaux sont de bon pronostic lorsqu'ils ne sont pas déjà métastasés au moment du diagnostic, puisque la survie à 5 ans est supérieure à 80%.

## **5) Facteurs de risque de développement de cancers**

### **a) Les virus**

Certains virus sont incriminés dans le développement de cancers chez les immunodéprimés. Les principaux virus responsables de la survenue de cancer sont les virus des hépatites B et C pouvant conduire à des hépatocarcinomes, le virus d'Epstein-Barr

pouvant entraîner des lymphomes, l'herpès virus humain HHV8 pouvant entraîner un sarcome de Kaposi.

## **b) L'immunosuppression**

Le deuxième facteur de risque de développement de cancers chez les transplantés est leur immunodépression au long cours [74-76].

En ce qui concerne le type d'immunosuppression, Bustami [77] a pu montrer sur une cohorte de 38191 patients recevant des reins cadavériques, que 1,6% développaient une tumeur de novo. Parmi ces patients 45% avaient bénéficié d'une induction. Il ne retrouvait pas de lien significatif entre le type d'induction et la survenue de cancer. Par contre, sans induction, le risque était plus élevé avec la ciclosporine A par rapport au Tacrolimus.

L'effet oncogène des immunosuppresseurs pourrait se faire par inhibition de la surveillance par les lymphocytes T. Le sirolimus, quant à lui, inhiberait certaines molécules qui jouent un rôle dans la progression de différents cancers.

Dans son étude Campistol [78] suit 525 patients, dont l'immunosuppression initiale se fait par une trithérapie par sirolimus, ciclosporine A et corticostéroïdes. Trois mois après la transplantation la moitié des patients poursuivent le même schéma (groupe 1), et l'autre moitié interrompt la ciclosporine, et augmente les doses de sirolimus afin d'obtenir des taux résiduels à deux fois la normale (groupe 2). Dans le groupe 1 apparaissent 3 cancers touchant les reins natifs, contre aucun dans le groupe 2. Au total concernant le risque de cancers en général, il est plus faible dans le deuxième groupe, à 5 ans.

## 6) Tumeurs du greffon

Les tumeurs de greffon sont beaucoup moins fréquentes que les tumeurs de reins natifs, et seul un petit nombre d'entre elles sont décrites, la plupart du temps sous forme de case report [79,80].

Roupret [81] dans son étude décrit 3 cas sur 1250 patients suivis, soit 0,24% des cas. Dans les trois cas la découverte a été faite suite à l'apparition d'une symptomatologie (perte de poids, altération de l'état général, hypertension artérielle non contrôlée associée à une protéinurie).

Barama [82] quant à lui, sur une cohorte de 1073 transplantés décrit 5 cas de tumeurs malignes du greffon, avec indication de tumorectomie conservatrice possible en cas de tumeurs de petite taille. Depuis 1969 à Montréal 0,5% des tumeurs touchent les greffons. Celles-ci ont toutes été asymptomatiques. Concernant les reins natifs, ils représentent 4,6% de l'ensemble des tumeurs malignes des transplantés.

### **III) DESCRIPTIF DE L'ETUDE**

Le dépistage des tumeurs, notamment rénales, chez les transplantés, fait partie de la prise en charge des patients. En effet un dépistage précoce permet une prise en charge précoce, et assure ainsi un meilleur pronostic. La haute autorité de santé (HAS) recommande la réalisation d'une échographie annuelle des reins natifs, et, en cas d'hématurie microscopique, une tomodensitométrie, puis une cystoscopie si les résultats des examens précédents sont négatifs (recommandations parues en 2007). Cette recommandation a été appliquée dans notre centre de 1994 à 1998.

Les radiologues, impliqués dans le suivi des greffés nous ont, à cette époque, fait part des difficultés qu'ils rencontraient dans l'étude échographique des reins natifs des transplantés. En effet, ces patients ont des reins de néphropathies chroniques souvent atrophiques, et porteurs de kystes (annexes). Il devient alors difficile de différencier les kystes bénins appartenant à la maladie multikystique acquise, les kystes banaux, les kystes hémorragiques mais restant bénins, et les images qui pourraient être suspectes de malignité. Une grande expérience de l'échographiste est nécessaire. C'est pour pallier à cette difficulté que le suivi par scanner a été proposé.

En 1999, une autre modalité de suivi a ainsi été mise en place : les patients bénéficient tous de la réalisation d'une échographie à un an de leur transplantation, puis d'un examen scannographique de leurs reins natifs, à trois ans de leur transplantation, puis un nouveau scanner est fait tous les deux ans, jusqu'à la remise en dialyse ou au décès éventuel du patient.

#### **1) Objectifs de l'étude**

Cette étude a pour objectif d'évaluer les pratiques de suivi des patients transplantés rénaux en terme de dépistage des cancers des reins natifs associé au dépistage des cancers du greffon que nous n'aborderons pas dans ce travail . Elle s'attache à comparer une période

historique au cours de laquelle le suivi des reins natifs de ces patients a été assuré par une échographie annuelle, éventuellement complétée par un scanner en cas de doute, à une deuxième période pendant laquelle les patients ont bénéficié d'une échographie abdominale à 1 an de leur transplantation, puis un scanner à 3 ans, puis tous les 2 ans.

Cette étude nous permet également de calculer l'incidence des cancers des reins natifs à Nancy.

## **2) Patients**

L'étude est rétrospective, unicentrique, et concerne les patients transplantés rénaux à Nancy entre le 1<sup>er</sup> janvier 1994 et le 31 décembre 2004.

### **a) Critères d'inclusion**

Tous les patients adultes transplantés à Nancy entre le 1<sup>er</sup> janvier 1994 et le 31 décembre 2004, et ayant bénéficié d'un suivi par imagerie systématique échographique ou scannographique ont été inclus quel que soit leur nombre de greffe, que le donneur soit décédé ou vivant.

La cohorte a été séparée chronologiquement en deux groupes : l'un allant du 01/01/94 au 31/12/98, et le deuxième du 01/01/99 au 31/12/04.

La durée du suivi est de trois ans minimum pour bénéficier du premier scanner de dépistage, donc le suivi s'est fait jusqu'en 2008.

## **b) Critères d'exclusion**

- patients ayant bénéficié d'une bi-néphrectomie en pré-opératoire.
- patients remis en dialyse dans un délai de moins de trois ans après la transplantation.
- patients décédés dans un délai de moins de trois ans après la transplantation

## **3) Recueil des données**

### **a) DIVAT**

Le recueil des données s'est fait en partie grâce à la base de données DIVAT (Données Informatisées Validées en Transplantation), partagée avec 4 autres centres de transplantation français: Nantes, Paris Necker, Montpellier et Toulouse. Cette base de données a été mise en place en 1998. Elle concerne tous les patients de plus de 18 ans ayant bénéficié dans un de ces centres d'une transplantation rénale ou d'une transplantation combinée rein pancréas. Le recueil des données se fait de façon prospective depuis 1998, et s'est fait rétrospectivement de 1990 à 1998. Pour chaque patient, plus de 250 données sont colligées. Elles sont entrées dans la base au moment de la transplantation, puis les données du suivi sont entrées à 3, 6, 12 mois, et ensuite de façon annuelle. Ces informations concernent le donneur (données démographiques, statut viral, antécédents médicaux, causes de décès, caractéristiques hémodynamiques, utilisation d'amines, résultats biologiques), le greffon (poids, vaisseaux, liquide de conservation, temps d'ischémie chaude et froide), le receveur (données démographiques, antécédents médicaux, immunologie, sérologies, immunosuppression, survenue de rejet, complications détaillées, suivi biologique, survie du greffon, devenir du patient).

Actuellement 14311 patients sont inclus dans DIVAT, au niveau national.

En ce qui concerne notre étude, DIVAT a permis l'établissement de la cohorte, à partir des dates limites de transplantations que nous avons fixées.

Une fois celle-ci établie, et exclusion des patients ne rentrant pas dans les critères de l'étude, nous avons recueilli les données démographiques, à savoir le sexe, l'âge, l'âge lors de la transplantation.

Les informations suivantes concernent la maladie rénale et son traitement, la néphropathie initiale, la date de mise en œuvre des traitements de suppléance rénale, date de la première greffe et des suivantes s'il y en a, et enfin la date de la greffe considérée dans l'étude. L'immunosuppression est détaillée, à la fois l'induction, le traitement d'entretien, et les modifications qui ont eu éventuellement lieu.

Une fois identifiés les patients chez lesquels le diagnostic de cancer des reins natifs a été porté, nous avons consulté leur dossier et recueilli les compléments d'information.

## **b) Recueil dans les dossiers médicaux**

La consultation des dossiers de la cohorte, et le croisement avec les listes de néphrectomies réalisées à Nancy a été nécessaire, afin d'exclure les patients binéphrectomisés. Une fois cette étape réalisée, nous avons pu nous concentrer sur les dossiers des patients ayant présenté un cancer de leurs reins natifs.

Les informations recueillies dans ces 19 dossiers concernent le type d'imagerie dont le patient a bénéficié, et dans quel cadre celle-ci a été réalisée (examen systématique, ou examen motivé par l'apparition d'une symptomatologie). Les comptes-rendus des examens radiologiques ont été récupérés afin de décrire de la façon la plus précise possible ces tumeurs. S'agit-il de reins multikystiques ? Les lésions sont-elles un peu suspectes ou fortement suspectes ? Existe-t-il des kystes simples, hémorragiques, à contours irréguliers ? Enfin, cela permet de déterminer si la lésion suspecte est unique ou multifocale, si elle est unilatérale ou bilatérale. La taille de la tumeur suspecte la plus grande a été prise en compte pour chaque examen radiologique, de même que le délai entre la réalisation de l'examen, et la date de la transplantation rénale. Nous avons également recueilli les résultats des autres examens d'imagerie complémentaire réalisés en pré-opératoire.

Nous avons également noté pour chaque patient le temps passé en dialyse avant la transplantation.

La suite du recueil concerne la prise en charge à partir du moment où la forte suspicion de cancer nécessite un traitement. Le type d'intervention chirurgicale est précisé, à savoir sous coelioscopie ou laparotomie, néphrectomie unilatérale, binéphrectomie d'emblée, ou binéphrectomie en deux temps.

Les résultats de l'étude anatomopathologique des pièces d'exérèse ont permis de confirmer le diagnostic de cancer ou dans certains cas de lésions bénignes et de préciser le type histologique, cancer de type Grawitz, ou cancer tubulo-papillaire.

Enfin la dernière partie du recueil des données concerne l'immunosuppression après intervention chirurgicale. Y a-t-il eu un changement du traitement immunosuppresseur, une simple diminution des posologies, l'introduction d'un inhibiteur de la mTOR ?

## **4) Imagerie en pathologie rénale**

Les différentes techniques d'imagerie utilisées de manière habituelle, et que nous retrouvons dans cette étude sont l'échographie simple associée au doppler, l'échographie de contraste, le scanner multibarrettes, et de façon plus rare l'IRM.

### **a) Echographie avec doppler**

L'échographie et le doppler sont deux techniques d'imagerie utilisant les propriétés des ondes acoustiques. Le doppler utilise la différence entre la fréquence de l'onde acoustique émise, et celle de l'onde réfléchi lorsque la cible est en mouvement. C'est une technique très utilisée en pathologie rénale, dans la mesure où elle n'a aucune contre indication, et ne nécessite pas d'injection de produit de contraste pouvant être toxique pour les reins.

## **b) Echographie de contraste**

L'échographie de contraste est une technique connue depuis les années 1990. Ses indications se multiplient. Après être initialement appliquée à l'étude de la pathologie hépatique, les nouvelles recommandations de 2008 incluent l'étude des reins.

L'échographie de contraste permet une étude en temps réel de la macro et de la micro-circulation rénale.

Cette technique utilise des produits de contraste ultrasonore. Ceux-ci sont composés de microbulles stabilisées et sont injectables par voie intraveineuse. Ils permettent une augmentation d'intensité du signal ultrasonore, et améliorent ainsi le codage du signal doppler. Ils modifient également l'échostructure du parenchyme en mode bidimensionnel.

Le seul agent de contraste approuvé en France et utilisé à Nancy est le Sonovue. Il est constitué de microbulles d'hexafluorure de soufre, stabilisées par différents agents surfactants.

L'apport de cette technique à la pathologie tumorale rénale, est une amélioration de la détection de la vascularisation tumorale. Cette amélioration permet un impact diagnostique significatif pour les kystes et masses kystiques atypiques. L'identification d'une tumeur par rapport au cortex rénal l'entourant dépend du débit et du volume sanguin local. Habituellement la tumeur se rehausse de façon moins intense et moins homogène que le cortex normal. La phase artérielle permet le plus souvent la meilleure détection des lésions dans la mesure où leur rehaussement est un peu plus tardif. [83,84]

### **c) Scanner multibarrettes**

Le scanner multibarrettes a permis l'obtention de meilleures images que le scanner simple. Son principe consiste en une rotation d'un tube à rayon X autour du patient, avec une acquisition du nombre d'images fonction du nombre de barrettes. Il y a actuellement des scanners à 320 barrettes, permettant ainsi l'obtention de 320 images à chaque rotation du tube. Cette technique a entraîné une augmentation de la rapidité du temps d'acquisition, ainsi qu'une imagerie de plus haute résolution.

### **d) Imagerie par résonance magnétique**

L'IRM est une technique non invasive basée sur le principe de résonance des atomes des molécules d'hydrogène sous l'action d'ondes de radio-fréquence. Des antennes spécifiques émettent des ondes radio-fréquence qui stimulent les noyaux d'hydrogène. Après arrêt de la stimulation, les atomes restituent cette énergie qui se dissipe dans les différents plans de l'espace sous l'action du champ magnétique de l'aimant. Cette énergie est ensuite captée par d'autres antennes dites réceptrices, puis analysée par un ordinateur qui construit alors une carte énergétique de la partie du corps étudiée. Les images obtenues sont d'une grande sensibilité, et apportent une aide précieuse dans le diagnostic notamment des pathologies tumorales et infectieuses.

## 5) Analyse statistique

L'analyse statistique consiste en un calcul des moyennes et des écart-type, ainsi que de la variance, concernant l'âge des patients au moment de la transplantation, le temps qu'ils ont passé en dialyse avant d'être greffé. Nous avons également calculé la moyenne de temps écoulée entre la transplantation, et le moment du diagnostic de tumeur, et ce dans les deux groupes, ainsi que la taille moyenne de la tumeur la plus grosse au moment du diagnostic.

Ceci a permis d'effectuer une comparaison entre les deux groupes, à la recherche de différences significatives, définies par un  $p$  inférieur à 0,05.

# IV) RESULTATS

## 1) Généralités

Huit cent dix transplantations ont été réalisées pendant les 11 années de l'étude. Seize patients ont été transplantés à deux reprises au cours de la période d'étude, cela fait donc 794 patients inclus. En cas de patients ayant bénéficié d'une transplantation pendant chacune des deux périodes considérées pour l'étude, nous avons tenu compte de la date de deuxième de greffe et donc compté ces patients dans le groupe 2.

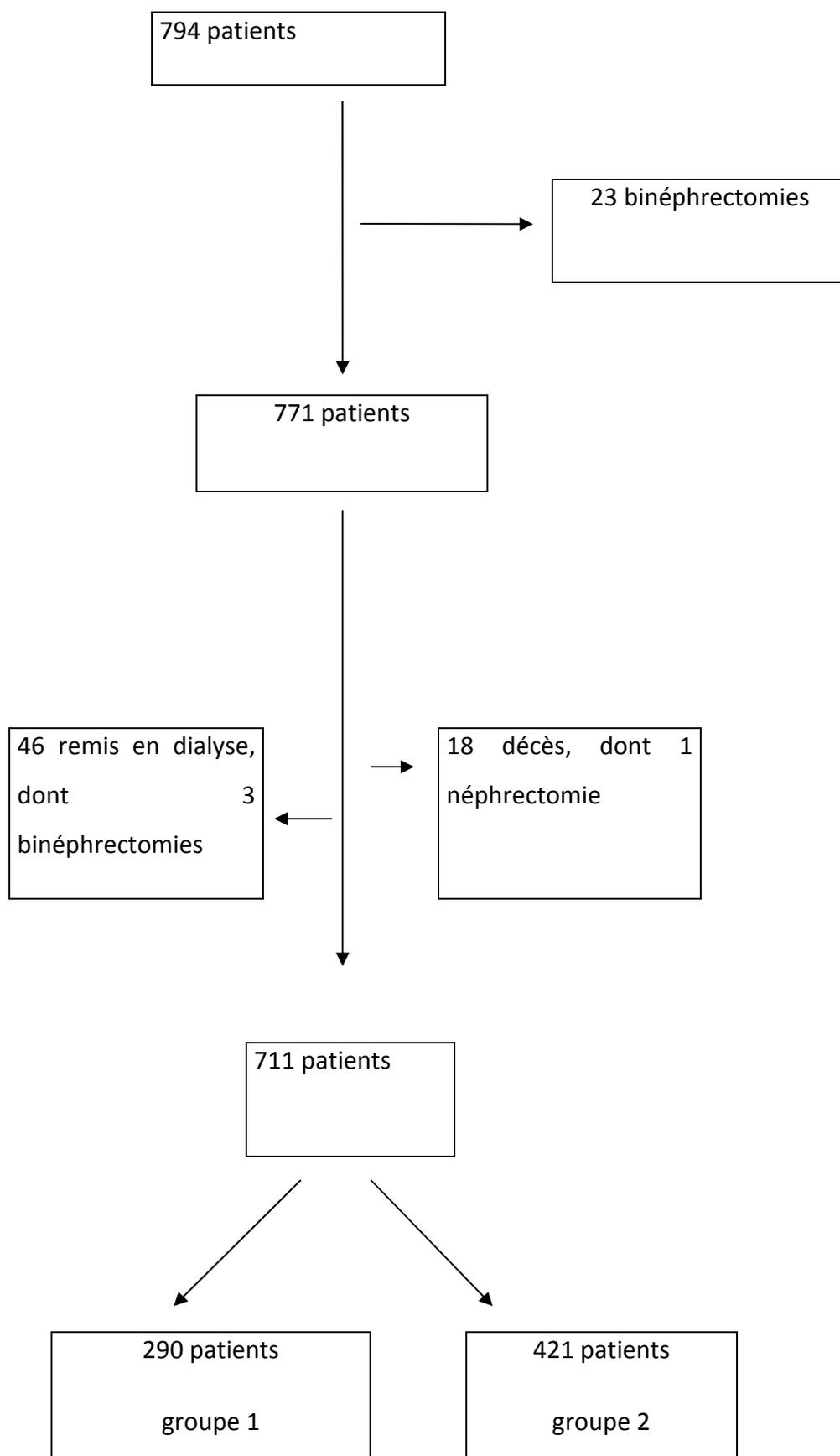
Trois cent six patients ont été transplantés avant 1999, soit appartenant au groupe 1, et 488 transplantés entre le premier janvier 1999 et le 31 décembre 2004, soit le groupe 2.

Le nombre de patients exclus est de 83 (schéma 1) :

Vingt-trois ont eu une binéphrectomie avant leur transplantation, 46 ont été remis en dialyse dans les trois ans suivants leur transplantation et 18 sont décédés dans les trois ans suivants leur transplantation

Parmi les patients avec binéphrectomie, trois avaient été remis en dialyse, et un était décédé dans les trois premières années post greffe.

Il reste donc 290 patients dans le groupe 1, et 421 patients dans le groupe 2.



Parmi les 711 patients, 19 patients qui ont présenté une tumeur maligne sur un ou deux de leurs reins natifs. Neuf patients dans le groupe 1 sur 290 et 10 patients dans le groupe 2 sur 421.

## **2) Caractéristiques des 19 patients ayant présenté une tumeur des reins natifs**

### **a) Données démographiques**

Il s'agit de 12 hommes et 7 femmes. Leur âge au moment de la transplantation, est de 41,2 ans +/- 14,32 dans le groupe 1, et de 51,8 ans +/- 10,72 dans le groupe 2 ( $p=0,0699$ )

Cette différence d'âge d'une décennie en moyenne entre les deux périodes illustre bien le fait que l'âge de la population des insuffisants rénaux augmente, et cela se traduit par une augmentation de l'âge moyen des patients au moment de leur transplantation rénale.

L'âge moyen au moment du diagnostic de tumeur est de 46,8 ans +/- 12,5 dans le premier groupe, et 55,1 ans +/- 10,7 dans le deuxième groupe, soit un  $p=0,14$ . La différence n'est donc pas significative concernant l'âge au moment du diagnostic, même si le deuxième groupe semble plus âgé.

## **b) Délai entre la mise en dialyse et la transplantation rénale**

A l'exception d'une patiente qui a été transplantée de façon préemptive, tous les autres ont été dialysés avant la transplantation.

Dans le groupe 1 se trouve la patiente greffée de façon préemptive, et nous comptons 3 patients en hémodialyse et 5 patients en dialyse péritonéale.

Dans le groupe 2 nous retrouvons 8 patients en hémodialyse, et 2 patients en dialyse péritonéale.

Le temps passé en dialyse avant la transplantation est de 25,33 mois +/- 17,58 dans le groupe 1, et 18,10 mois +/- 10,48 dans le groupe 2 ( $p=0,3019$ ).

## **c) Maladie rénale initiale**

La répartition des causes d'IRC chez les patients ayant développé un cancer de leurs reins natifs, est la suivante :

Groupe 1 : 5 cas de glomérulonéphrites chroniques dont 4 néphropathies à immunoglobulines A

2 cas de néphropathies interstitielles chroniques

1 cas de toxicité de la ciclosporine A chez un patient transplanté cardiaque

1 cas de néphropathie non étiquetée

Groupe 2 : 6 cas de néphropathie à immunoglobulines A

3 cas de néphropathies non étiquetées

1 cas de polykystose rénale

Nous avons donc 10 patients donc la néphropathie initiale est une glomérulonéphrite à dépôts mésangiaux d'IgA, sur 19, soit 52,6%. Sur l'ensemble de la cohorte de 794 patients, 113 présentent une néphropathie à IgA, soit 14,2%. Le test de Chi2 réalisé retrouve une valeur de 23,56, soit un  $p < 0,001$ , la différence entre les deux pourcentages est donc significative.

## **d) Antécédents néoplasiques**

Une patiente avait présenté un cylindrome parotidien 15 avant la greffe et avait bénéficié d'une prise en charge chirurgicale et de radiothérapie, une autre patiente a été opérée d'une pancréatectomie segmentaire en raison d'un nésioblastome 5 ans avant la greffe et d'une hystérectomie pour une lésion intra-épithéliale de haut grade 4 ans avant la transplantation. Ces patientes appartiennent respectivement au groupe 1 et au groupe 2.

## e) Immunosuppression

Tableau 8 : immunosuppression des deux groupes

Nombre de patients		Groupe 1	Groupe 2
Induction	ATG	7	4
	Anti IL2R	0	4
	Anti-LFA-1	1	0
	Aucune	1	2
Anticalcineurines	Tacrolimus	3	2
	Ciclosporine	6	8
Antipurines	Azathioprine	1	1
	MMF	2	5
Sirolimus		0	1
Corticoïdes		9	10

## 3) Caractéristiques des tumeurs

### a) Incidence

Neuf des patients ayant développé un cancer de leur rein natif, 5 hommes et 4 femmes, ont été transplantés avant 1999, soit 3,10% des patients du groupe 1.

Dix ont été transplantés après 1999, 7 hommes et 3 femmes, soit 2,37% des patients du groupe 2. (tableau 9)

Sachant que les deux cohortes sont historiques, le délai de suivi est plus élevé dans le groupe 1. En effet le suivi s'est fait jusqu'à fin 2008, soit un suivi allant jusqu'à près de 15 ans pour certains patients du groupe 1, contre un suivi au minimum de 4 ans, et au maximum de 10 ans pour ceux du deuxième groupe.

Tableau 9 : incidence des cancers

	Nombre de patients	Patients avec cancers	Pourcentage
Groupe 1	290	9	3,10
Groupe 2	421	10	2,37
Total	711	19	2,67

Dans le groupe 1, sur les 9 diagnostics de cancer, 6 se sont faits sur des échographies systématiques, 1 s'est fait sur un scanner dans le cadre d'un bilan de réinscription sur liste d'attente de transplantation, et deux sur des scanners faits pour bilan de symptomatologie digestive. En pratique, nous n'avons pas retenu ces trois derniers patients pour les comparatifs entre les deux périodes, puisque ce qui nous intéresse ce sont les examens de dépistage systématique.

De même dans le groupe 2, il y a eu un scanner pour bilan de réinscription sur liste d'attente de transplantation, un scanner fait pour exploration d'une symptomatologie digestive, et une échographie du greffon faite en raison d'une augmentation de la créatinine, au cours de laquelle les reins natifs ont été explorés. Il y a donc eu 7 scanners faits dans le cadre du suivi systématique.

Nous avons donc effectué nos comparaisons sur 13 patients. Les points dont nous tenons compte sont le délai entre la transplantation et le diagnostic, ainsi que la taille de la tumeur au moment du diagnostic.

## **b) Délai entre la transplantation et le diagnostic de tumeur**

Pour les dépistages par échographie, le délai entre la transplantation rénale et le diagnostic de tumeur est de 51 mois +/- 37,44. Le délai le plus court est de 1 mois, et celui le plus long est de 123 mois.

Pour les dépistages par scanner le délai est de 36,14 mois +/- 12,36 (p=0,3889). Le délai le plus court est de 6 mois, et le plus long de 51 mois.

Le délai moyen semble plus court dans la deuxième période, cependant la différence n'est pas significative.

Le patient dont le délai diagnostic est de 1 mois dans le premier groupe soulève le problème que la tumeur était probablement déjà présente au moment de la transplantation. Si l'on exclue ce patient du premier groupe le délai moyen est alors de 81,38 mois +/- 37,44 et le p à 0,005, et la différence devient alors statistiquement significative.

## **c) Taille de la tumeur au moment du diagnostic**

Concernant le dépistage échographique, nous avons une taille moyenne des tumeurs à 33,5mm +/- 16,98, avec des extrêmes allant de 20 à 65mm. Et pour le scanner 19,43mm +/- 8,14 (p=0,1063). Les extrêmes vont de 12 à 35 mm. Dans le premier groupe 2 tumeurs sont plus grandes que 35mm.

A nouveau nous pouvons constater qu'il n'y a pas de grosses tumeurs dans le groupe 2, et que celles-ci sont plus petites que dans le groupe 1 sans pour autant que la différence soit significative.

## **d) Description des 19 patients**

En ce qui concerne le groupe 1, les patients ont tous eu un scanner ou une IRM de confirmation du diagnostic, avant d'envisager la chirurgie radicale.

### *Groupe 1*

#### Patient 1

Démographie : homme de 32 ans

Histoire de la maladie néphrologique : Présente une glomérulonéphrite à dépôts mésangiaux d'IgA. La dialyse péritonéale a été débutée en octobre 1991. Il a bénéficié d'une première transplantation rénale en janvier 1992. Les suites ont été marquées par une nécrose corticale du greffon avec une insuffisance rénale persistante, nécessitant la remise en dialyse péritonéale en avril 1994.

La deuxième transplantation a lieu le 24/10/94. Le greffon provenait d'un donneur cadavérique.

Suivi en imagerie : l'échographie de 1999 est sans particularité. A l'échographie réalisée en aout 2000 est décrite une image hétérogène au pôle supérieur du rein gauche, mesurant 22mm.

Complément d'imagerie : l'IRM montre la présence d'une maladie multikystique acquise, et retrouve une formation tissulaire au niveau de la partie moyenne de la lèvre postérieure du rein gauche mesurant 17mm.

Biologie au moment du diagnostic : créatinine à 21mg/L

Prise en charge : binéphrectomie d'emblée sous coelioscopie

Histologie : carcinome papillaire de grade II selon Fuhrman, de siège sous capsulaire. Présence de multiples foyers satellites bilatéraux.

Devenir : greffon fonctionnel sans récurrence tumorale à l'heure actuelle

## Patient 2

Démographie : femme de 64 ans

Histoire de la maladie néphrologique : IRCT sur néphropathie interstitielle chronique. Début de l'hémodialyse en août 1992. Première transplantation rénale le 11/11/95, d'un greffon de donneur cadavérique.

Suivi en imagerie : l'échographie réalisée à un mois de la transplantation met en évidence une image kystique suspecte avec épaissement de la paroi au niveau du rein droit mesurant 29mm

Complément d'imagerie : le scanner de contrôle décrit une lésion de 28\*30mm avec une composante charnue bombante fortement suspecte

Biologie au moment du diagnostic : créatinine=17mg/L

Prise en charge : binéphrectomie d'emblée sous coelioscopie en mai 96

Histologie : carcinome à cellules claires du rein droit de grade II selon Fuhrman, pas de malignité au niveau du rein gauche

Devenir : décès en 1999 en raison d'une insuffisance cardiaque

## Patient 3 :

Démographie : femme de 24 ans

Histoire de la maladie néphrologique : néphropathie initiale non étiquetée. Début de la dialyse en mars 1994. Première transplantation rénale le 18/10/96, d'un donneur cadavérique.

Suivi par imagerie : perte de fonction rénale, imagerie par scanner en vue de la réinscription sur liste d'attente. Patiente connue pour avoir une maladie multikystique acquise. Le scanner montre une lésion de 28mm d'aspect spontanément hyperdense et hémorragique.

Complément d'imagerie : l'échographie de contraste confirme la masse de 28mm au contenu hétérogène, avec un rehaussement marqué après injection de Sonovue, et située au niveau du pôle supérieur du rein droit.

Biologie au moment du diagnostic : créatinine=32mg/L

Prise en charge : néphrectomie unilatérale par coelioscopie assistée par robot

Histologie : carcinome papillaire de type II et grade III selon Fuhrman

Devenir : décès suite à un lymphome cérébral en 2009

#### Patient 4

Démographie : homme de 51 ans

Histoire de la maladie néphrologique : néphropathie à IgA survenant dans le cadre d'un purpura rhumatoïde. Début de la dialyse en octobre 1994. Première transplantation rénale, donneur cadavérique, le 13/10/96.

Suivi en imagerie : existence d'une maladie multikystique acquise. L'échographie de mars 2005 met en évidence une formation tissulaire du rein droit, mesurant 65mm, présentant une plage nécrotique en son centre. Cette formation est vascularisée au doppler.

Complément d'imagerie : l'échographie de contraste montre un rehaussement important après injection. Le scanner retrouve cette lésion de 68mm de diamètre, issue de la convexité du rein droit avec développement exorénal prédominant, tissulaire, se rehaussant modérément mais significativement après injection. Une deuxième lésion de 48mm au pôle supérieur et interne du même rein est également mise en évidence.

Biologie au moment du diagnostic : créatinine=12mg/L

Prise en charge : néphrectomie unilatérale sous coelioscopie assistée par robot (raison non précisée dans le dossier quant au choix d'une néphrectomie unilatérale)

Histologie : multiples tumeurs rénales associant 2 carcinomes papillaires de grade III de Fuhrman, et un adénocarcinome à cellules claires de grade II selon Fuhrman.

Devenir : décès suite à une carcinomatose péritonéale, secondaire aux tumeurs rénales, survenant deux mois après la néphrectomie.

#### Patient 5

Démographie : femme de 54 ans

Histoire de la maladie néphrologique : néphropathie à IgA dans le cadre d'un purpura rhumatoïde. Greffe préemptive le 09/02/97.

Suivi en imagerie : échographie en septembre 97 du 6<sup>e</sup> mois retrouve des reins natifs différenciés. L'échographie de novembre 2001 met en évidence des reins kystiques pouvant s'apparenter à une maladie multikystique acquise. Il existe également une lésion atypique au niveau du rein gauche mesurant 20mm de diamètre.

Complément d'imagerie : l'IRM de contrôle retrouve la lésion tissulaire de 22mm de grand axe.

Biologie au moment du diagnostic : créatinine= 13mg/L

Prise en charge : binéphrectomie d'emblée sous coelioscopie assistée par robot

Histologie : carcinome à cellules papillaires de grade II selon Fuhrman du rein gauche, pas de malignité au niveau du rein droit.

Devenir : greffon fonctionnel, pas de récurrence tumorale

#### Patient 6

Démographie : femme de 29 ans

Histoire de la maladie néphrologique : néphropathie à IgA dans le cadre d'un purpura rhumatoïde. Début de la dialyse péritonéale le 14/02/94. Première transplantation rénale le 13/02/97.

Suivi en imagerie : l'échographie systématique de 2001 retrouve des natifs atrophiques sans kyste ne lésion solide décelable. Sur le contrôle de juin 2002 est découverte une lésion suspecte au pôle inférieur du rein droit, mesurant 25mm.

Complément d'imagerie : nous n'avons pas retrouvé d'imagerie complémentaire dans le dossier

Biologie au moment du diagnostic : créatinine =8mg/L

Prise en charge : binéphrectomie d'emblée par coelioscopie assistée au robot

Histologie : carcinome papillaire de grade II de Fuhrman au niveau du rein droit, pas de malignité sur le rein gauche

Devenir : greffon fonctionnel, pas de récurrence tumorale

## Patient 7

Démographie : homme de 45 ans

Histoire de la maladie néphrologique : IRCT due à une toxicité de la ciclosporine suite à une transplantation cardiaque. Début de l'hémodialyse en juillet 1997. Première transplantation rénale le 20/04/98

Suivi en imagerie : ce patient présente une maladie multikystique acquise. Sur une IRM de 2004 il existait déjà au niveau du rein gauche une formation tissulaire qui se rehaussait mais ne présentait pas de signal typique d'adénocarcinome en T2. Sur un scanner réalisé en mars 2008, sont décrites tout d'abord à droite une lésion du pôle inférieur prenant le contraste et mesurant 12mm, et à gauche une lésion du pôle inférieur mesurant 24mm, qui se rehausse après injection de produit de contraste. Entre 2004 et 2008, les seuls compte rendus d'imagerie retrouvés, sont ceux des échographies du greffon, sans précision sur les reins natifs.

Complément d'imagerie : l'échographie de contraste de juillet 2008 confirme à gauche la présence de deux lésions solides de 35 et 12mm, sans flux au doppler, mais se rehaussant nettement après injection de Sonovue. Le rein droit présente plusieurs kystes, l'injection n'a

pas été réalisée. Une IRM du même jour retrouve une lésion bilobée hétérogène en T1 et T2, présentant des stigmates de saignement intrakystique, avec une prise de contraste progressive et tardive. Une deuxième lésion de 26mm avec hyposignal T1 et hypersignal T2, prenant le contraste progressivement est également présente. Enfin, toujours au niveau du rein gauche, une troisième lésion de 12mm au signal hétérogène, présente un aspect discrètement rehaussé. Concernant le rein droit, il existe une lésion de 12mm isoT2 et hypoT1 prenant le contraste progressivement et tardivement.

Biologie au moment du diagnostic : créatinine=11mg/L

Prise en charge : binéphrectomie d'emblée sous coelioscopie assistée par robot

Histologie : adénocarcinomes papillaires bilatéraux de grade II et III selon Fuhrman

Devenir : pas de récurrence tumorale

## Patient 8

Démographie : homme de 25 ans

Histoire de la maladie néphrologique : néphropathie à IgA. Début de la dialyse péritonéale en mars 1998. Première transplantation rénale le 28/06/98.

Suivi en imagerie : sur une échographie datant de 2002 sont décrits des reins propres atrophiques et différenciés, ne présentant pas de kystes. Le scanner réalisé en première intention en décembre 2006 retrouve au niveau du pôle inférieur du rein droit une lésion de 22\*24 mm arrondie et bien limitée, spontanément hypodense, et se rehaussant après injection de produit de contraste. De même que pour le patient précédent, nous n'avons pas retrouvé dans le dossier des comptes-rendus d'imagerie pour les reins natifs entre 2002 et 2006, mais uniquement des descriptions du greffon.

Complément d'imagerie : l'échographie de contraste confirme la lésion ovoïde légèrement hétérogène, avec deux vaisseaux au doppler. L'injection n'a pas été réalisée (problème de voie veineuse). L'IRM montre cette lésion de 22\*25\*27mm, en hyposignal T1 et T2, se rehaussant de façon intense, mais lente et prolongée.

Biologie au moment du diagnostic : créatinine=8mg/L

Prise en charge : néphrectomie unilatérale sous coelioscopie

Histologie : carcinome papillaire de type II et de grade II de Fuhrman

Devenir : greffon fonctionnel, pas de récurrence tumorale

### Patient 9

Démographie : homme de 43 ans

Histoire de la maladie néphrologique : néphropathie familiale goutteuse. Début de l'hémodialyse en mai 1994. Première transplantation rénale le 22/07/98.

Suivi en imagerie : il présente à l'échographie d'août 1999, un rein gauche atrophique comportant quelques kystes d'aspect banal, et au niveau du rein droit une formation d'allure kystique de 40 mm de diamètre, aux parois épaisses, irrégulières et cloisonnées, d'allure suspecte.

Complément d'imagerie : L'échographie de contraste dans un premier temps retrouve cet aspect de paroi irrégulière, et note la présence d'un nodule hypervasculaire au sein de cette formation. Dans un deuxième temps, le scanner réalisé permet de délimiter ce nodule à 10\*17mm, développé au sein de la paroi du kyste, prenant intensément le contraste au temps artériel.

Biologie au moment du diagnostic : créatinine=10mg/L

Prise en charge : binéphrectomie d'emblée sous coelioscopie

Histologie : à droite carcinome à cellules claires de grade II selon Fuhrman, avec des foyers de grade III. Multiples tumeurs papillaires bilatérales.

Devenir : greffon fonctionnel, pas de récurrence tumorale

Nous pouvons constater qu'il y a dans ce groupe 5 patients porteurs d'une maladie multikystique acquise, soit 55,5% des patients.

## *Groupe 2*

### Patient 1

Démographie : homme de 64 ans

Histoire de la maladie néphrologique : néphropathie non étiquetée diagnostiquée en 1996. Début de l'hémodialyse en septembre 1997. Première transplantation rénale le 15/01/99, d'un donneur cadavérique.

Suivi en imagerie : patient présentant une maladie multikystique acquise. Le scanner de suivi systématique s'est fait à un an de la transplantation parce que les reins propres n'étaient pas visibles en échographie. L'examen de novembre 2000 met en évidence un kyste polaire inférieur du rein gauche, de 35mm de diamètre. La lésion se rehausse après injection de produit de contraste.

Complément d'imagerie : ce patient n'a pas eu de complément d'imagerie

Biologie au moment du diagnostic : créatinine=14mg/L

Prise en charge : binéphrectomie en deux temps par lombotomies (en deux temps en raison de la corpulence du patient)

Histologie : au niveau du rein gauche, présence d'un carcinome à cellules claires de grade I selon Fuhrman, les autres kystes n'ont pas de caractère de malignité. Au niveau du rein droit il y a également un carcinome à cellules claires de grade I de Fuhrman, qui n'avait pas été détecté par l'imagerie.

Devenir : greffon fonctionnel, pas de récurrence tumorale

## Patient 2

Démographie : homme de 66 ans

Histoire de la maladie néphrologique : glomérulonéphrite à dépôts mésangiaux d'IgA. Début de l'hémodialyse en septembre 1996. Première transplantation rénale de donneur cadavérique le 03/02/99

Suivi par imagerie : patient porteur d'une maladie multikystique acquise. Une échographie en aout 1999, réalisée devant une augmentation des chiffres de créatinine, a permis un examen simultané des reins propres. Celle-ci découvre une image hétérogène au niveau du pôle supérieur du rein gauche, mesurant 18mm.

Complément d'imagerie : le scanner réalisé dans un deuxième temps retrouve cette même lésion, qui se rehausse après injection de produit de contraste.

Biologie au moment du diagnostic : créatinine=16mg/L

Prise en charge : binéphrectomie d'emblée sous coelioscopie assistée par robot

Histologie : carcinome papillaire du pôle supérieur du rein gauche de grade III selon Fuhrman, pas de malignité au niveau du rein droit

Devenir : greffon fonctionnel, pas de récurrence tumorale

## Patient 3

Démographie : homme de 53 ans

Histoire de la maladie néphrologique : glomérulonéphrite à dépôts mésangiaux d'IgA. Début de l'hémodialyse en février 2000. Première transplantation rénale avec greffon de donneur cadavérique le 14/09/00

Suivi par imagerie : sur l'échographie systématique réalisée à un an de la transplantation en novembre 2001 n'apparaissait aucune structure tumorale. Le scanner de décembre 2004 retrouve une lésion tissulaire de 12mm se rehaussant après injection de produit de contraste.

Complément d'imagerie : aucun complément d'imagerie n'est réalisé.

Biologie au moment du diagnostic : créatinine=18mg/L

Prise en charge : néphrectomie unilatérale par coelioscopie (le patient ne souhaitait pas de binéphrectomie d'emblée)

Histologie : carcinome à cellules claires de grade II selon Fuhrman

Devenir : lors d'un scanner de contrôle réalisé en novembre 2005, est décrite une masse de 20mm du pôle supérieur du rein droit, spontanément dense, avec une prise de contraste modérée et progressive. Le patient bénéficie alors de la réalisation d'une néphrectomie droite, dont l'anatomopathologie conclut à un carcinome à cellules papillaires de grade I de Fuhrman. Actuellement le patient présente un greffon fonctionnel.

#### Patient 4

Démographie : homme de 31 ans

Histoire de la maladie néphrologique : glomérulonéphrite à dépôts mésangiaux d'IgA. Début de l'hémodialyse en novembre 1994. Première transplantation rénale avec greffon de donneur cadavérique le 11/05/95. La suite est marquée par une récurrence de la néphropathie initiale en août 1996, et une remise en dialyse en décembre 1999. Le patient bénéficie d'une deuxième transplantation rénale le 05/09/00

Suivi par imagerie : l'échographie à un an de novembre 2001 retrouve deux reins natifs différenciés, sans image suspecte. Le scanner systématique d'avril 2002 montre une lésion nodulaire du pôle supérieur du rein droit de 20mm, se rehaussant faiblement après injection de produit de contraste.

Complément d'imagerie : l'IRM confirme cette lésion

Biologie au moment du diagnostic : créatinine=13mg/L

Prise en charge : binéphrectomie d'emblée par coelioscopie

Histologie : carcinome papillaire de grade III selon Fuhrman au niveau du rein droit, pas de localisation tumorale au niveau du rein gauche.

Devenir : récurrence d'IgA sur le greffon qui reste pour le moment fonctionnel, pas de récurrence tumorale

### Patient 5

Démographie : femme de 63 ans

Histoire de la maladie néphrologique : glomérulonéphrite chronique. Début de l'hémodialyse en août 2001. Première transplantation rénale d'un donneur cadavérique le 17/05/02.

Suivi par imagerie : patiente porteuse d'une maladie multikystique acquise. Une échographie réalisée en 2003, et ayant exploré les reins natifs, ne retrouvait pas d'anomalie à leur niveau. Un scanner a initialement été réalisé sans injection, en raison d'une notion d'allergie à l'iode. Celui-ci met en évidence une lésion du pôle supérieur du rein droit de 25mm de diamètre, hétérogène.

Complément d'imagerie : l'échographie de contraste réalisée dans un deuxième temps confirme la lésion présentant une échostructure solide, et évaluée à 30mm de diamètre. Le doppler ne montre pas de flux au sein de cette lésion. Après injection de Sonovue, le rehaussement est net.

Biologie au moment du diagnostic : créatinine= 9,5mg/L

Prise en charge : néphrectomie unilatérale sous coelioscopie, préférence de la patiente pour simple surveillance de son rein controlatéral.

Histologie : adénocarcinome à cellules claires de grade II selon Fuhrman

Devenir : pas de récurrence tumorale. Rein gauche kystique sans lésion suspecte sur le scanner de juin 2009, greffon fonctionnel.

## Patient 6

Démographie : homme de 45 ans

Histoire de la maladie néphrologique : néphropathie non étiquetée. Début de l'hémodialyse en décembre 1999. Première transplantation rénale avec greffon de donneur cadavérique le 13/07/02

Suivi par imagerie : l'échographie faite à un an de la transplantation est sans particularité. Au scanner réalisé à 3 ans de la greffe est mise en évidence une lésion tumorale de 15mm située au niveau du rein gauche, hypervascularisée. (image en annexe)

Complément d'imagerie : l'échographie de contraste confirma la lésion mésio-rénale gauche mesurant 18mm de diamètre, hypoéchogène, à contenu hétérogène. Après injection de Sonovue la prise de contraste est précoce et massive, discrètement hétérogène. L'IRM montre cette masse en hypersignal spontané T2, et l'injection de Gadolinium confirme la prise de contraste précoce.

Biologie au moment du diagnostic : créatinine= 11,2mg/L

Prise en charge : binéphrectomie d'emblée sous coelioscopie assistée par robot

Histologie : adénocarcinome à cellules claires de grade II de Fuhrman, du rein gauche. Pas de malignité au niveau du rein droit.

Devenir : greffon fonctionnel, pas de récurrence tumorale

## Patient 7

Démographie : homme de 56 ans

Histoire de la maladie néphrologique : glomérulonéphrite à dépôts mésangiaux d'IgA. Début de la dialyse péritonéale en juillet 2000. Première transplantation rénale, donneur cadavérique, le 26/05/03

Suivi par imagerie : patient ayant une maladie multikystique acquise. L'échographie à un an ne montre pas d'image suspecte au niveau des reins natifs. Le scanner systématique de 2006

met en évidence une lésion du médio rein droit de 16\*14mm. La prise de contraste est hétérogène. Il existe une petite lésion synchrone de 8mm du pôle inférieur du même rein.

Complément d'imagerie : l'échographie de contraste retrouve cette formation à contenu surtout solide. Après injection de Sonovue la prise de contraste est précoce et marquée. Il n'y a pas de lésion mise en évidence au niveau du pôle inférieur du même rein. L'IRM retrouve la même lésion, avec une prise de contraste précoce. Après relecture d'un scanner réalisé en 2003 il apparait que cette lésion était déjà visible, et qu'elle mesurait à l'époque environ 10mm. (image en annexe)

Biologie au moment du diagnostic : créatinine= 16,6mg/L

Prise en charge : binéphrectomie d'emblée sous coelioscopie assistée par robot

Histologie : adénocarcinome du rein droit à cellules claires, de grade II selon Fuhrman, bifocal. Pas de localisation carcinomateuse du rein gauche.

Devenir : greffon fonctionnel, pas de récurrence tumorale

## Patient 8

Démographie : femme de 46 ans

Histoire de la maladie néphrologique : glomérulonéphrite à dépôts mésangiaux d'IgA. Début de l'hémodialyse en mars 1996. Première transplantation rénale le 22/03/98. Néphropathie chronique du greffon. Deuxième transplantation rénale le 12/02/04, compliquée par une thrombose veineuse, nécessitant une transplantectomie.

Suivi par imagerie : lors du scanner réalisé en vue de la réinscription sur liste d'attente, une lésion de 25mm du pôle supérieur du rein gauche est mise en évidence. La prise de contraste est hétérogène après injection.

Complément d'imagerie : il n'y a pas eu de complément d'imagerie

Biologie au moment du diagnostic : patiente en dialyse

Prise en charge : binéphrectomie d'emblée sous coelioscopie

Histologie : carcinome à cellules claires du rein gauche, de grade II selon Fuhrman, pas de malignité au niveau du rein controlatéral

Devenir : en attente de transplantation

### Patient 9

Démographie : femme 46 ans

Histoire de la maladie néphrologique : glomérulonéphrite à dépôts mésangiaux d'IgA. Début de la dialyse péritonéale en juin 2003. Première transplantation rénale le 13/04/04, à partir d'un donneur cadavérique.

Suivi par imagerie : patiente avec maladie multikystique acquise. L'échographie systématique de janvier 2006 est sans anomalie. Sur le scanner de décembre 2007 il existe une lésion du rein droit de densité intermédiaire, se rehaussant après injection, et mesurant 14mm de diamètre. (image en annexe)

Complément d'imagerie : sur l'échographie de contraste la formation tissulaire est évaluée à 26mm de diamètre, elle est richement vascularisée. Sur l'IRM, cette lésion est en hypo signal T1 et hypersignal T2.

Biologie au moment du diagnostic : créatinine=12mg/L

Prise en charge : binéphrectomie d'emblée sous coelioscopie assistée par robot

Histologie : au niveau du rein droit, carcinome à cellules claires de grade II, ainsi que présence de 3 adénomes papillaires. A gauche existe également un adénome papillaire.

Devenir : greffon fonctionnel, pas de récurrence tumorale

### Patient 10

Démographie : homme de 56 ans

Histoire de la maladie néphrologique : glomérulonéphrite à dépôts mésangiaux d'IgA. Début de l'hémodialyse en février 2004. Première transplantation rénale à partir d'un donneur cadavérique, le 15/12/04

Suivi par imagerie : maladie multikystique acquise. L'échographie à un an montre des kystes sur les deux reins, sans image évocatrice d'une localisation tumorale. Le scanner a été réalisé en raison d'une symptomatologie digestive, fin 2006. Il retrouve plusieurs kystes au niveau des reins propres dont le plus volumineux atteint 30mm de diamètre. L'examen n'a pas été injecté.

Complément d'imagerie : l'échographie de contraste montre une image à contenu mixte tissulaire et kystique de 30mm, développé au niveau de la convexité du rein droit. Au doppler cette lésion est vascularisée, et après injection de Sonovue elle se rehausse de manière intense et précoce. L'IRM confirme cette même lésion évaluée à 29mm de diamètre. Elle présente un rehaussement précoce et progressif.

Biologie au moment du diagnostic : créatinine= 26mg/L

Prise en charge : binéphrectomie en deux temps par lombotomie, selon le souhait du patient

Histologie : carcinome à cellules claires de grade II du rein droit. Pas de malignité au niveau du rein gauche.

Devenir : greffon fonctionnel, pas de récurrence tumorale

Nous pouvons constater qu'il y a dans ce groupe 6 patients atteints de maladie multikystique acquise, soit 60% des patients.

Sur les 19 patients des deux groupes, 11 sont porteurs de cette maladie, soit 57,9% de l'échantillon.

La prise en charge a consisté en une chirurgie radicale pour l'ensemble des patients.

En accord avec les urologues de notre centre, nous avons décidé, chaque fois que cela été possible, de réaliser une binéphrectomie. Aucun traitement adjuvant n'a été entrepris.

## e) Anatomopathologie

Les différents diagnostics de tumeurs se sont faits alors que les grades nucléaires étaient plus ou moins évolués. Nous pouvons mettre en évidence dans le premier groupe, une majorité de carcinomes de type papillaire, comme cela est décrit dans la littérature. En revanche le groupe 2 présente une proportion beaucoup plus élevée de carcinomes à cellules claires, puisque 8 sur les 10 patients ont une tumeur de Grawitz.

En ce qui concerne la bilatéralité et la multifocalité, nous pouvons voir que dans le groupe 1, 3 patients présentent des tumeurs bilatérales, et dans le groupe 2, 1 patient présente une tumeur bilatérale synchrone, et un autre patient développe une deuxième tumeur sur son rein controlatéral. Dans chaque groupe, un patient présente une tumeur bifocale.

Tableau 10 : récapitulatif et histologie du groupe 1

Patients	Date greffe	Date diagnostic	Délai (mois)	Taille tumeurs (mm)	Histologie	Fuhrman
1	10/1994	08/2000	70	22	Papillaire	II
2	11/1995	12/1995	1	29	Cellules claires	II
3	10/1996	11/2006	121	28	Papillaire	II+III
4	10/1996	03/2005	101	65	Clares +papillaire	II+III
5	02/1997	06/2002	64	25	Papillaire	II
6	02/1997	11/2001	57	20	Papillaire	II
7	04/1998	07/2008	123	26	Papillaire	II+III
8	06/1998	12/2006	102	23	Papillaire	II
9	07/1998	08/1999	13	40	Clares +papillaire	II+III

Tableau 11 : récapitulatif et histologie du groupe 2

Patients	Date greffe	Date diagnostic	Délai (mois)	Taille tumeurs (mm)	Histologie	Fuhrman
1	01/1999	11/2000	22	35	Cellules claires	I
2	02/1999	08/1999	6	18	Papillaire	III
3	09/2000	12/2004	51	12	Cellules claires	II
4	09/2000	04/2002	19	20	Papillaire	III
5	05/2002	06/2006	49	25	Cellules claires	II
6	07/2002	12/2005	41	15	Cellules claires	II
7	05/2003	02/2006	33	15	Cellules claires	II
8	06/2004	10/2006	12	25	Cellules claires	II
9	10/2004	12/2007	38	14	Cellules claires	II
10	12/2004	10/2006	22	30	Cellules claires	II

## f) Immunosuppression après diagnostic

Pour 10 des 19 patients concernés, il n'y a pas eu de modification de leur traitement immunosuppresseur. 1 patient est passé de la trithérapie Néoral, Cellcept, corticoïdes, à une trithérapie par Prograf, Sirolimus, corticoïdes. 1 patient a vu sa dose de ciclosporine diminuer. 3 patients ont arrêté les corticoïdes, dont un a eu un remplacement du Cellcept par du Myfortic, et une autre une diminution de la dose de Cellcept en plus. 2 patients ont

eu un arrêt de leur traitement par Cellcept, dans un des deux cas du Certican a été introduit à la place. Enfin une patiente remise en dialyse a eu logiquement un arrêt de son traitement immunosuppresseur.

## **g) Devenir**

Trois des patients concernés sont actuellement décédés (patients 2, 3 et 4 du groupe 1)

Une des patientes est décédée d'une insuffisance cardiaque, et une des patientes est décédée d'un lymphome cérébral.

Enfin un seul patient est décédé des suites de son cancer des reins natifs (patient 4).

Une patiente a été remise en dialyse et est à nouveau inscrite sur liste d'attente de transplantation.

## **h) Patient décédé de son cancer**

Ce patient fait partie de ceux n'ayant eu qu'une néphrectomie unilatérale dans leur prise en charge chirurgicale. L'évolution a été rapide, avec apparition d'une ascite de grande abondance, et d'aspect remanié, deux mois après la néphrectomie ainsi qu'une augmentation de taille d'une adénopathie rachidienne. A ce moment est posé le diagnostic d'évolution carcinomateuse disséminée. Le décès survient rapidement après ce diagnostic.

## 4) Faux positifs

Nous avons retrouvé dans la cohorte 5 cas de patients ayant eu une imagerie fortement en faveur d'une tumeur rénale, qui ont donc bénéficié d'une néphrectomie, et dont l'analyse histologique s'est finalement avérée bénigne.

Il s'agit de 5 hommes, 4 appartenant au groupe 1, et 1 au groupe 2.

Les diagnostics se sont faits sur échographie systématique pour 2 d'entre eux, scanner systématique pour 2 autres, et pour le dernier il y a d'abord eu une échographie, mais les reins natifs n'étant pas visibles, l'exploration a donc été complétée par un scanner.

### a) Description radiologique des images des faux positifs

Patient 1 : sur un scanner systématique (réalisé en raison de la non visibilité des reins natifs en échographie), nous retrouvons une lésion solide centimétrique du rein droit.

Patient 2 : sur l'échographie systématique nous retrouvons une image de kyste à contours irréguliers, mesurant 1cm de diamètre, au niveau du rein natif gauche. Cette image est confirmée par le scanner qui retrouve un nodule suspect de dégénérescence.

Patient 3 : la suspicion de tumeur rénale est portée sur un scanner systématique à 3 ans de la transplantation rénale qui retrouvait des formations nodulaires multiples sur les deux reins natifs. Cet examen a été complété par une IRM qui montre des formations hypervasculaires atypiques sur les deux reins, dont la plus volumineuse mesure 1.2cm sur le rein gauche.

Patient 4 : le diagnostic se fait initialement sur une échographie systématique retrouvant une image hypoéchogène du rein droit (patient ayant bénéficié d'une néphrectomie gauche 30 ans auparavant en raison d'un traumatisme). Cette image est confirmée par une IRM qui retrouve deux lésions kystiques hétérogènes.

Patient 5 : le diagnostic est suspecté sur le scanner systématique à 3 ans de la transplantation, qui retrouve une formation kystique hyperdense de 1.5cm de la convexité gauche.

## **b) Prise en charge**

La prise en charge a été chirurgicale et radicale pour chacun de ces patients.

Patient 1 : néphrectomie droite

Patient 2 : binéphrectomie d'emblée

Patient 3 : néphrectomie gauche

Patient 4 : néphrectomie droite

Patient 5 : binéphrectomie d'emblée

Il n'y a eu aucune complication chirurgicale à déplorer, chez aucun de ces 5 patients.

## **c) Anatomopathologie**

L'anatomopathologie était donc bénigne dans tous les cas.

Patient 1 : kyste à paroi simple sans signe de malignité

Patient 2 : kyste à paroi simple sans signe de malignité

Patient 3 : kyste multiloculaire à paroi simple sans signe de malignité

Patient 4 : présence de deux kystes urinaires sous corticaux sans signe de malignité

Patient 5 : adénomes papillaires bilatéraux de 2 et 4mm

# V) DISCUSSION

## 1) Interprétation des résultats et comparaison avec d'autres études

### a) Incidence de survenue de carcinome rénal

#### Comparaison avec la littérature

L'incidence globale de cancer retrouvée dans notre étude est du même ordre de grandeur que celle décrite dans d'autres études françaises. En effet, nous retrouvons une incidence de 3.10% pour les patients greffés lors de la première période, et une incidence de 2.37% pour ceux transplantés au cours de la deuxième période, soit une incidence globale de 2,67%. Il faut cependant noter que le temps de suivi a été différent pour les deux groupes, puisque le suivi s'est arrêté fin 2008. Les patients du groupe 2 ont donc un suivi plus court, ce qui peut entraîner une sous estimation du nombre de diagnostic de cancers.

L'incidence globale quant à elle reste plus élevée que celle de la population générale, comme cela a été montré dans l'étude de Kessler et al.

#### Comparaison entre les deux groupes

Nous ne retrouvons pas ici de différence concernant l'incidence de survenue des cancers dans les deux groupes. Ceci peut être expliqué par le fait que les échographies des reins propres ont toujours été réalisées par les mêmes radiologues, habitués à ces morphologies de reins atrophiques et kystiques. Ceci souligne le fait qu'en cas d'échographiste expérimenté, le résultat des échographies est extrêmement fiable. D'autant plus qu'au moindre doute un scanner de complément a été réalisé.

## **b) Démographie**

Nous retrouvons dans notre étude une majorité d'hommes atteints de cancers, puisqu'ils sont 12 sur les 19 cas. Ceci est concordant avec la littérature, qui montre que les hommes sont plus souvent atteints, autant dans la population générale que chez les transplantés [60,61,67,85]. En ce qui concerne leur âge au moment du diagnostic, il est plus élevé dans le deuxième groupe, ce qui est le reflet du vieillissement de la population transplantée, et se retrouve également dans l'ensemble de la cohorte. Dans les autres études citées ci-dessus, les âges moyens au moment du diagnostic s'échelonnent de 45 ans [61], à 55 ans [85].

## **c) Taille de la tumeur principale au moment du diagnostic**

### Comparaison avec la littérature

La taille moyenne de l'ensemble des 19 tumeurs est de 25,6mm.

Dans l'étude de Kojima [85], la taille moyenne des tumeurs diagnostiquées est de 29mm+/-19mm. Chez Moudouni [61], elle est de 20mm. Chez Neuzillet [60], les tumeurs sont plus grandes à 43mm en moyenne avec des extrêmes allant de 10 à 70mm. Et enfin dans l'étude de Ianhez [67], la taille moyenne est de 37mm, avec des extrêmes allant de 20 à 100mm.

### Comparaison entre les deux groupes

En ce qui concerne la taille de la tumeur au moment du diagnostic, nous n'avons pas retrouvé de différence significative dans cette étude. Cependant, nous pouvons constater qu'il existe un écart type élevé entre les tailles des tumeurs principales chez les patients puisque les extrêmes de taille de tumeurs au moment du diagnostic chez les patients ayant

eu une échographie, sont de 20mm, et 65mm. De même chez les patients ayant bénéficié d'un scanner, les extrêmes vont de 12 à 35mm, avec un écart type à 8.14mm. Dans le premier groupe il y a 2 tumeurs mesurant plus de 35mm. Malgré l'absence de différence significative, nous pouvons dire qu'il n'y a pas de grosse tumeur dans le groupe 2.

Par rapport aux données de la littérature citées ci-dessus, les tumeurs de notre deuxième groupe restent également petites avec une moyenne à 19mm.

## **d) Délai entre la transplantation et le diagnostic**

### Comparaison avec la littérature

Le délai moyen entre la transplantation rénale et le diagnostic pour les 19 patients est de 49,7 mois.

Dans la littérature, le délai moyen de diagnostic de tumeur peut être parfois beaucoup plus élevé que dans notre étude. En effet, dans l'étude de Neuzillet [60] le délai moyen entre la transplantation et le diagnostic est de 70 mois, et 10 des 12 tumeurs sont des incidentalomes. De même, dans l'étude de Samhan [40], le délai est de 87 mois, et enfin chez Moudouni [61], il est de 120 mois, et 8 des 12 tumeurs sont des incidentalomes. La longueur du délai entre la transplantation et le diagnostic, retrouvé dans ces différentes études, est un argument en faveur d'une lente évolutivité de ces cancers. En effet la plupart des diagnostics dans les autres études ont été faits de manière fortuite, sans que les patients ne bénéficient d'imagerie systématique. Nous n'avons pas de notion d'imagerie antérieure, avec suivi d'une image suspecte. En l'absence de dépistage systématique, les diagnostics semblent donc être beaucoup plus tardifs.

### Comparaison entre les deux groupes

Pour le délai entre la transplantation et le diagnostic de tumeur, il n'y a pas non plus de différence significative entre les deux groupes. Mais à nouveau se pose le problème d'une

variance élevée, puisque l'écart type dans le groupe avec dépistage échographique est de 37.44 mois, avec une moyenne de 51 mois. Dans ces conditions il n'est pas surprenant de ne pas retrouver de différence statistiquement significative.

De plus se pose le problème de cette patiente qui a eu un diagnostic posé sur l'échographie du premier mois post-transplantation. Dans ces conditions, nous pouvons supposer que le cancer était déjà présent au moment de la transplantation. En supprimant cette patiente des calculs statistiques, la différence devient significative, avec un délai plus court dans le deuxième groupe, dépisté par scanner. Ainsi dans notre étude, le scanner permettrait un diagnostic plus précoce, de tumeurs n'excédant pas 35mm de diamètre.

Le fait d'avoir un recul de suivi différent entre les deux groupes intervient à nouveau dans cette partie, dans la mesure où certains patients du groupe 2, globalement ceux transplantés à partir de 2003, n'ont pas eu leur suivi à 5 ans, au moment où se termine le suivi. De la même façon que cela peut sous estimer l'incidence de cancers dans le deuxième groupe, cela peut également biaiser le délai d'apparition par rapport à la transplantation.

## **e) Type histologique**

En ce qui concerne le type histologique, nous avons dans le premier groupe une majorité de tumeurs de type papillaire, ce qui est superposable aux résultats retrouvés dans la littérature. Dans le deuxième groupe, en revanche, nous avons une grande majorité de tumeurs de type Grawitz, puisque 80% des patients ont un carcinome à cellules claires. Ceci est discordant avec les résultats habituels de la littérature chez les transplantés. Ces résultats sont par contre similaires à ceux retrouvés dans la population générale, puisque dans la population générale, les cancers de type adénocarcinomes sont plus fréquents, avec un type histologiques à cellules claires dans la majorité des cas. Une explication à ce résultat pourrait être que la population du deuxième groupe semble plus âgée, même si la différence n'est pas statistiquement significative. Il faut rappeler cependant que l'échantillon étant de petite taille, ce résultat peut n'être dû également qu'au hasard.

Ishikawa [86], dans une première étude a évalué l'incidence des cancers de type papillaire chez les patients dialysés. Sur 43 patients présentant une tumeur rénale, 22 sont de type non papillaire, soit 51,2%, et 21 sont de type papillaire, soit 48,8%. L'incidence des cancers papillaires chez les dialysés est significativement plus élevée que dans la population générale au Japon où elle est de 4,8%. Il a pu constater également avec cette étude que les patients atteints d'un cancer papillaire ont passé plus de temps en dialyse que les autres.

Cependant il existe tout de même des études où la répartition entre carcinomes à cellules claires, et carcinomes papillaires, est similaire à celle de notre étude [60,67].

## **f) Devenir des patients**

En ce qui concerne la survie des patients chez lesquels a été mise en évidence une tumeur rénale, celle-ci est bonne, puisque la survie est de 92% à 5 ans. Il n'y a qu'un seul décès imputable au carcinome rénal, les deux autres décès de la cohorte sont d'origine cardiovasculaire, ou lymphomateuse. Ceci est similaire également aux résultats de la littérature, qui décrit des tumeurs d'évolution lente, l'absence de localisation secondaire, et l'absence de récurrence. Les taux de mortalité imputable au cancer des reins natifs sont variables, entre 5 et 10%, et ceci malgré des diagnostics pouvant être tardifs, comme nous l'avons souligné dans le chapitre précédent, ce qui est un argument supplémentaire en faveur de tumeurs de lente évolution, et de bon pronostic.

## **2) Facteurs de risque de développement des cancers des reins natifs**

### **a) Dans la population générale**

Les carcinomes rénaux dans la population générale ont fait l'objet de différentes études [87-92] afin de déterminer l'existence de facteurs de risque, de facteurs pronostics, de modalités de prise en charge et de suivi. L'âge moyen au moment du diagnostic en France est de 62 ans. Environ 80% des patients ont plus de 50 ans quand le diagnostic est posé.

Une revue de la littérature de Nelson [93] datant de 2007 permet de refaire le point sur les carcinomes rénaux dans la population générale. Il constate que ces carcinomes concernent 3% de l'ensemble des tumeurs développées, ce qui fait une incidence en augmentation. Les facteurs de risque les plus importants retrouvés, sont le tabac, l'obésité et l'insuffisance rénale chronique terminale.

Laber [94], de même, a listé les facteurs de risque de développer une tumeur rénale dans la population générale, et retrouve également le tabac, l'obésité et l'insuffisance rénale chronique terminale, mais aussi l'hypertension artérielle, et certains agents chimiques.

### **b) Facteurs de risque spécifiques**

#### **(i) Insuffisance rénale chronique**

Les patients insuffisants rénaux chroniques, déjà avant le stade de la dialyse, présentent plus de risque que la population générale d'avoir des cancers rénaux [95-96]. Ceci a été mis sur le compte de l'urémie chronique essentiellement. Ces patients présentent en plus les mêmes autres facteurs de risque que la population générale. La maladie multikystique acquise intervient également puisqu'elle a, dans certains cas, été décrite chez des patients insuffisants rénaux chroniques avant le stade de la dialyse.

## (ii) Dialyse

De façon logique, de même que les patients insuffisants rénaux chroniques avant le stade de la dialyse, ceux chez qui l'épuration extra rénale a été débutée présentent plus de risque de survenue de cancer de leurs reins propres, comparativement à la population générale.

Une étude [97,98] réalisée en collaboration avec des données des Etats-Unis, d'Europe, d'Australie et de Nouvelle Zélande, publiée en 1999 a permis de souligner l'excès de risque présenté par les patients dialysés, de développer des tumeurs, en comparaison avec la population générale. Cette étude de grande envergure concerne 831804 patients dialysés, entre 1980 et 1994. Parmi ces patients 25044, soit 3%, ont développé un cancer. Le nombre attendu de cancer par rapport à la population générale est de 21185, soit un SIR à 1,18 (standardized index ratio). Parmi les différents types de cancers rencontrés certains ne sont pas plus fréquents que dans la population générale, tel que les cancers de la prostate, du colon ou du poumon. Par contre, il existe un haut risque de carcinome rénal avec un SIR à 3,60.

Toujours concernant les cancers chez les dialysés Port [99], grâce au registre de suivi des dialysés du Michigan, a pu noter chez 4161 patients en hémodialyse, un SIR significativement élevé pour les tumeurs in situ ainsi que pour les tumeurs invasives des reins, utérus, et prostate. Avec un  $p < 0,005$ , le risque de cancer des reins natifs est 4 à 5 fois plus élevé que dans la population générale.

Plusieurs études japonaises [100] ont été réalisées sur les risques de cancers des reins natifs chez les dialysés. En effet la transplantation rénale est moins répandue qu'en France dans la mesure où il n'y a pas de greffe avec rein de donneur cadavérique. Le temps passé en dialyse par les patients japonais est donc beaucoup plus long qu'en Europe, et donc le temps de surveillance de ces patients est également plus long.

Takahashi [101] a étudié la relation entre le risque de développement de lésions malignes, et le temps passé en hémodialyse des patients. Il a suivi 50 dialysés chroniques dont le temps en dialyse va de 1 à 222 mois. Quarante et un cas d'adénomes ont été décrits, soit 81% des patients. Ces adénomes ont comme caractéristiques le fait d'être multiples et bilatéraux. Dans 4 cas s'est développé un carcinome rénal (8%), avec des temps passé en

dialyse respectivement de 54, 54, 112, et 222 mois. Concernant la présence d'adénome leur incidence de survenue augmente de façon corrélée avec l'augmentation du temps passé en hémodialyse. Une maladie multikystique acquise est présente chez 12 des patients soit 24%, avec un temps moyen en dialyse de 143 +/- 48 mois, ce qui constitue un temps significativement plus long que pour les patients sans maladie multikystique.

Ishikawa [102,103] dans deux autres études, a recherché l'incidence des cancers des reins chez les dialysés. Les deux études se sont déroulées de la même façon, par le biais de questionnaires envoyés aux différentes unités de dialyse du Japon. Le premier questionnaire a été envoyé en 1990, et le deuxième en 2002. En ce qui concerne le premier questionnaire, il a été envoyé au niveau de 2030 unités de dialyse, et concerne 88534 patients. Le taux de réponse est de 65%. Parmi les réponses obtenues il retrouve l'existence de 130 patients ayant développé un carcinome rénal. Il s'agit de 112 hommes et de 18 femmes. Leur âge moyen au moment du diagnostic est de 52,6 +/- 10,9 ans. Leur temps passé en dialyse est de 106 +/- 82 mois. Une maladie multikystique acquise a été retrouvée chez 102 patients. Seuls 15 des 130 patients sont symptomatiques au moment du diagnostic. Avec ce premier questionnaire, Ishikawa décrit une prévalence des cancers rénaux chez les dialysés 41 fois supérieure à celle de la population générale du Japon.

Le deuxième questionnaire a été envoyé en 2002 à 3155 patients dialysés. Quatre cent quatre vingt neuf de ces patients ont eu un diagnostic de carcinome rénal fait. Il s'agit de 381 hommes, 104 femmes, et 4 dont le sexe n'est pas mentionné. L'âge moyen de ces patients au moment du diagnostic est de 57,5 +/- 11,4 ans. Le temps en dialyse est de 136,9 +/- 95,2 mois. En ce qui concerne la technique de dépistage, il s'agit de l'échographie dans 46,1% des cas, du scanner dans 44,2% des cas, et d'une imagerie réalisée en raison d'une symptomatologie dans 5,3% des cas. En comparaison avec la population générale, le SIR pour les hommes est de 9,7, et pour les femmes de 11. Pour 54,6% de ces patients atteints de cancer, le temps passé en dialyse dépasse 10 ans. En ce qui concerne les patients en dialyse depuis plus de 20 ans et ayant présenté une tumeur, Ishikawa a pu se rendre compte qu'ils sont plus jeunes que les autres, et qu'ils présentent plus de cancers métastasés.

Savaj [104], quant à lui, s'est interrogé sur la survenue de cancers rénaux chez les patients exclusivement en dialyse péritonéale. Six cent sept patients en dialyse péritonéale

entre janvier 1997 et juin 2002 sont inclus dans son étude. Huit cas de carcinomes rénaux sont décrits, avec un âge moyen au moment de la survenue de 52,1 +/- 10,6 ans. L'incidence retrouvée est de 1,3 cas pour 1000 patients par an, la prévalence est de 1,3%. Six des 8 patients ont une maladie multikystique associée.

L'ensemble de ces études permet de déterminer que le risque de cancer des reins natifs est plus élevé chez les dialysés que dans la population générale, mais aussi plus élevé chez les insuffisants rénaux avant même la mise en dialyse. En ce qui concerne les insuffisants rénaux non dialysés, le facteur principal suspecté est l'urémie chronique. En ce qui concerne les dialysés, le principal facteur de risque est la présence d'une maladie multikystique acquise.

### (iii) Maladie multikystique acquise

Cette condition a été à multiples reprises décrites chez les patients en dialyse, et constitue un lit au développement de tumeurs malignes. En effet certains auteurs ont émis l'hypothèse d'un continuum entre les kystes, les adénomes papillaires, et les carcinomes papillaires.

Dans cette étude le nombre de patients atteints de maladie multikystique acquise, parmi ceux ayant développé un cancer de leurs reins propres est de 11, soit 57,9% des patients. Ceci est en accord avec d'autres résultats de la littérature, qui montre la fréquence élevée de cette maladie chez les dialysés et chez les transplantés.

Kojima [85] a décrit la survenue de cancer des reins natifs chez les dialysés d'un seul centre. Entre juillet 1993, et mars 2004, 2624 patients dialysés ont été suivis. Ils sont de façon indifférente en hémodialyse, ou en dialyse péritonéale. Un suivi par imagerie systématique est mis en place. Il consiste en la réalisation d'un scanner et/ou d'une échographie annuellement. Les résultats du suivi obtenus dans ce centre sont les suivants : 44 patients ont développé un carcinome rénal, 31 hommes et 13 femmes, soit un total de 1,68% des patients. Leur âge moyen au moment du diagnostic est de 55,5 +/- 11,1 ans. Le temps qu'ils ont passé en dialyse avant le diagnostic est de 11,2 +/- 7,2 ans. La taille de la tumeur est de 2,9 +/- 1,9 cm. Dans 5 des cas la tumeur est bilatérale (11,4%). Parmi les 44

patients atteints de tumeurs, 36 sont également porteurs d'une maladie multikystique acquise ; soit 81,8%. Ces 36 derniers patients ont passé plus de temps en dialyse que les 8 autres, et leur tumeurs sont plus petites en taille. Avec cette étude, Kojima illustre le fait que les dialysés présentent plus de cancer de leur reins natifs que la population générale. De plus dans la majorité des cas, il existe une maladie multikystique sous jacente. Ces données sont un argument en faveur d'un dépistage régulier des dialysés, d'autant plus que leur temps passé en dialyse augmente.

#### (iv) Transplantation et immunosuppression

Le cancer des reins natifs chez les transplantés est plus fréquent que dans la population générale. Cependant l'immunosuppression n'est pas la seule en cause, puisque déjà au stade d'insuffisance rénale chronique terminale, et a fortiori au stade de la dialyse, les patients présentent plus de risque de développer un cancer, que la population générale.

La question de l'imputabilité de l'immunosuppression dans la genèse des cancers reste ouverte. Si la preuve en a été faite en ce qui concerne les cancers viro-induits, peut-on en dire autant des autres tumeurs ?

Une étude de Van Leeuwen [105] permet d'apporter des arguments pour répondre à cette question. Elle pose la question suivante : y a-t-il une diminution du risque de développement de tumeurs après arrêt de l'immunosuppression en cas d'échec de la transplantation rénale ? L'étude comporte des patients d'Australie et de Nouvelle Zélande, transplantés entre 1982 et 2003, soit 7809 patients. Parmi eux sont identifiées 892 tumeurs, tous sites confondus. La transplantation rénale est un échec chez 1820 patients, nécessitant leur remise en dialyse, et donc une diminution, voire un arrêt de l'immunosuppression. Concernant les cancers liés à des infections, Van Leeuwen a pu constater une diminution significative de l'incidence après remise en dialyse. Par contre en ce qui concerne les cancers liés à l'insuffisance rénale chronique tels que les cancers des reins natifs et les cancers du tractus urinaire, le SIR est élevé dans les deux périodes (pendant la phase de transplantation, et pendant la phase de remise en dialyse). En analyse multivariée, l'incidence du cancer du rein en phase de dialyse après transplantation est augmentée, mais de façon non significative, par rapport à la phase de transplantation. Ces résultats peuvent donc orienter

vers le fait que l'immunosuppression en elle-même n'entraîne pas une majoration du risque de survenue de ces cancers. La deuxième hypothèse, est que l'effet des immunosuppresseurs est non réversible après l'arrêt du traitement, contrairement au cas des cancers viro-induits.

Vajdic [54], dans son étude a comparé l'incidence des cancers des reins natifs au cours de la phase de pré-dialyse, de la phase de dialyse, et de la phase de transplantation. Les SIR de ces 3 périodes sont respectivement de 13,16, 5,63, et 7,29. Le risque est donc augmenté dans chaque période, et cela ne permet pas de conclure sur une éventuelle imputabilité de l'immunosuppression, car même si le SIR est plus élevé en transplantation qu'en dialyse, il est plus faible qu'en phase de pré dialyse.

Afin de déterminer l'excès de risque de l'immunosuppression, en s'affranchissant du risque inhérent à la maladie rénale sous jacente, nous pouvons nous pencher sur les études d'incidence et d'excès de risque chez des patients immunodéprimés, mais non insuffisants rénaux, tels que les transplantés cardiaques. Deux études [106,107] ont déterminé cet excès de risque de développement de cancers des reins propres chez des transplantés cardiaques. La première retrouve un SIR à 2,9 par rapport à la population générale, et la deuxième un SIR à 2,1. Il existe donc un excès de risque par rapport à la population générale, et celui-ci peut être attribué à l'immunosuppression.

De même, une autre étude sous forme de revue de la littérature [108], a comparé le SIR des cancers rénaux chez des patients immunodéprimés en raison d'une infection par le VIH, avec celui des patients transplantés rénaux. La méta analyse réalisée permet de définir un SIR chez les patients HIV positifs à 1,5, et chez les patients transplantés à 6,78. Le risque est donc augmenté dans les deux populations.

### **3) Radiologie**

La description radiologique des images suspectes retrouvées sur les reins natifs des patients nécessite des opérateurs entraînés. Il faut en effet exclure de cette catégorie d'images toutes les lésions kystiques banales, et les aspects typiques de rein de néphropathie chronique.

#### **a) Description des images retrouvées chez les IRCT**

Il s'agit tout d'abord des kystes simples bénins, fréquents dans la population générale et chez les insuffisants rénaux, asymptomatiques. Ils sont le plus souvent corticaux, rarement en situation médullaire.

En ce qui concerne les kystes d'aspect typique, nous pouvons en faire le diagnostic échographique par le fait qu'ils sont transsoniques, et qu'il existe un renforcement acoustique postérieur. Au doppler ces images sont avasculaires. Au scanner il n'y a pas de paroi visible, et leur densité est équivalente à celle de l'eau, soit 0 à 10 UH (unité Hounsfield).

Il existe par ailleurs les kystes typiquement hémorragiques, eux aussi bénins. A l'échographie ils n'émettent pas de signal, hormis une image de sédiment déclive caractéristique. Au scanner, ils se présentent avec une densité élevée généralement supérieure à 40 UH, mais ne présentent pas de rehaussement après injection du produit de contraste. En IRM, les kystes hémorragiques apparaissent en hypersignal T1.

Il existe enfin la maladie multikystique acquise, très fréquente chez les patients ayant été en dialyse. Elle concerne tout aussi bien les patients en dialyse péritonéale que les patients en hémodialyse. Elle se définit par la présence d'au moins 5 kystes bilatéraux, habituellement de taille inférieure à 20mm, qui se développent au sein de petits reins atrophiques. Leur prévalence atteint 40% des patients après 3 ans de dialyse, et de 60 à 80% des patients après 5 à 10 ans de dialyse.

Une étude de Miller [109] s'intéresse à la fréquence de la maladie multikystique acquise chez les insuffisants rénaux par rapport à la population générale. 155 autopsies ont été réalisées chez des patients en insuffisance rénale chronique terminale, et 147 autopsies ont été réalisées chez des patients contrôles, indemnes de toute pathologie rénale. Les deux groupes sont similaires du point de vue de l'âge, du sexe et de la race. Une maladie multikystique acquise est retrouvée dans 58% des cas chez les insuffisants rénaux, contre 13,6% des patients contrôles qui présentent des kystes banaux. 25 des patients insuffisants rénaux présentent un adénome rénal, et 3 cas un carcinome rénal. Cette étude illustre la fréquence de cette maladie multikystique acquise en cas d'insuffisance rénale chronique terminale.

## **b) Description des tumeurs retrouvées**

Les tumeurs bénignes les plus fréquemment retrouvées sont les adénomes papillaires. La différence entre ces derniers et les adénocarcinomes est uniquement basée sur leur taille. En effet, selon la classification OMS de 2004, les tumeurs papillaires d'un diamètre inférieur à 5mm sont considérées comme des adénomes. En fonction des centres et des pathologistes, il est habituellement accepté que les tumeurs entre 5 et 10mm sont peu agressives. Elles prennent la terminologie d'adénocarcinome papillaire au-delà de cette limite de taille. Les deux lésions sont donc le continuum l'une de l'autre [110].

En ce qui concerne l'association éventuelle entre maladie multikystique acquise et adénocarcinome papillaire, une étude de Wang [111] s'est penchée sur les tumeurs chez les greffés, avec analyse histologique, et immunohistochimique, à la recherche de similarités. Il retrouve sur 542 néphrectomies la présence d'adénomes papillaires dans 38 cas, soit 7%. Sur les 38 cas où il y a des adénomes papillaires, il existe concomitamment des carcinomes papillaires dans 47% des cas, une maladie multikystique acquise dans 18% des cas. Les études immunohistochimiques retrouvent de fortes similarités entre les adénomes papillaires et les cancers papillaires, suggérant que les deux représentent un continuum d'un processus biologique unique. Cependant, adénomes et maladie multikystique acquise ont des différences morphologiques et immunohistochimiques, ce qui est en faveur d'une

pathogénèse différente. Ceci peut expliquer le fait que malgré la proportion de patients dans notre étude atteints de maladie multikystique acquise, nous retrouvons plus de carcinomes à cellules claires, que de carcinomes de type papillaire, puisque cette maladie kystique ne semble pas prédisposer à l'un ou à l'autre des types histologiques.

### **c) Avantages du scanner par rapport à l'échographie dans la littérature**

L'étude des reins dans la population générale, passe généralement en première intention par une échographie, couplée ou non à un doppler. En effet cet examen permet une bonne analyse de la morphologie rénale, et son innocuité le rend avantageux par rapport à un scanner nécessitant l'injection de produit de contraste iodé, pouvant entraîner chez certains patients des réactions à type d'intolérance, et pouvant par ailleurs opérer une toxicité au niveau du rein. Cependant, nous avons pu établir que l'étude des reins chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique, était par contre plus compliquée par échographie, dans la mesure où ces reins sont souvent multikystiques, ou atrophiques. Une étude relativement ancienne, avant l'avènement de l'échographie de contraste, de Taylor [112], se penchait sur le type d'imagerie indiquée chez les dialysés pour le suivi de leurs reins natifs. Cette étude est intéressante malgré le petit nombre de patients inclus (41 dialysés chroniques, depuis plus de 3 ans) puisqu'elle est réalisée de manière prospective et chaque patient inclu bénéficie le même jour, ou dans un intervalle d'une semaine au maximum, des deux examens. Ceci permet de retrouver un avantage pour le scanner en matière de détection de la maladie multikystique acquise (définie par la présence de 5 kystes ou plus par rein), puisque celle-ci est identifiée chez 59% des patients avec le scanner, contre 18% des patients avec l'échographie. Cependant en ce qui concerne la détection de tumeurs, les deux examens apparaissent équivalents. Tous deux détectent les 3 cas de tumeurs solides. Aucun faux positif n'est décrit dans cette étude.

## 4) Prise en charge chirurgicale

Nous avons pu constater dans cette étude que la plupart des patients ont bénéficié de la réalisation d'une binéphrectomie. Cette prise en charge radicale avait été discutée avec nos confrères urologues, et se justifiait par la fréquence des atteintes cancéreuses multifocales, et la possibilité de bilatéralité des lésions. Dans la littérature, nous retrouvons dans la plupart des cas décrits une prise en charge par néphrectomie radicale, et une simple surveillance rapprochée du rein controlatérale.

Cependant une étude de Hora [113] s'intéresse à l'intérêt d'une binéphrectomie chez des patients en insuffisance rénale chronique qui ont un diagnostic supposé de tumeur sur un de leur rein propre. Sur 14 patients insuffisants rénaux, 13 ont bénéficié d'une prise en charge chirurgicale, dont 6 binéphrectomies. Parmi les 19 reins analysés en histologie, tous comportent une tumeur, 13 comportent des tumeurs multifocales. Concernant l'anatomopathologie de ces différentes tumeurs, il retrouve 13 cancers tubulo-papillaires, 9 tumeurs de Grawitz, et 4 reins présentent les 2 types histologiques. Malgré la petite taille de cette cohorte, ceci permet d'illustrer le risque de tumeur bilatérale, même quand l'imagerie n'a encore détecté de lésions que sur un seul des deux reins.

De son côté Tilloux [114] évalue l'intérêt d'un traitement chirurgical précoce en cas de lésion suspecte sur un des deux reins natifs. Il a suivi des transplantés entre juin 1989 et août 2006. Sa cohorte comporte 800 transplantés, qui bénéficient d'un suivi annuel en imagerie par échographie ou scanner. Il retrouve sur les comptes-rendus d'imagerie 33 lésions suspectes. Toutes sont traitées par néphrectomie radicale unilatérale. Finalement l'analyse histologique révèle l'existence de 22 tumeurs de novo, dont 15 tumeurs de Grawitz, et 7 tumeurs papillaires. Les 11 autres lésions sont quant à elles bénignes. L'évolution des patients effectivement porteurs d'un cancer est favorable avec une survie à 92% à 5 ans. Un seul cas de décès imputé au cancer est à déplorer, il est survenu 8 mois après le diagnostic.

Ces deux dernières études illustrent bien le fait qu'il peut être difficile de décider de la prise en charge chirurgicale la plus adaptée. Si la néphrectomie unilatérale paraît évidente, nous pouvons cependant constater que le risque de patients faux positifs, à qui

l'on fait courir des risques opératoires, ainsi que des risques liés à l'anesthésie générale, n'est pas nul. Cette donnée aurait tendance à inciter à temporiser les prises en charges chirurgicales, d'autant plus que le taux de survie des cancers des reins natifs restent très bon. Ces cancers semblent ainsi être de bon pronostic, et d'une évolution peu rapide dans la plupart des cas. Nous pourrions supposer qu'un suivi en imagerie plus rapproché à partir du moment où le diagnostic est suspecté, permettrait de suivre l'évolution de ces tumeurs. Et seulement en cas d'augmentation de taille serait décidé la néphrectomie.

Dans notre étude, 2 patients présentaient déjà une image suspecte sur un examen précédent, revu de façon rétrospective. Dans le premier cas, la tumeur vue initialement ne présentait pas les caractéristiques habituelles des tumeurs malignes, en termes de signal IRM et de rehaussement après injection de Gadolinium, elle mesurait 20mm. Alors qu'elle a pris un aspect plus typique de cancer sur l'examen suivant 4 ans plus tard, elle mesure alors 24mm, ce qui fait un taux de croissance à 1mm par an. Pour le deuxième patient la tumeur vue rétrospectivement sur le scanner précédent mesure 10mm, et au moment du diagnostic 3 ans plus tard, elle en mesure 15, ce qui fait un taux de croissance de 1,6mm par an. Dans les deux cas nous pouvons constater un taux de croissance très faible. C'est un argument supplémentaire en faveur d'une attitude plus réservée et une incitation à une surveillance rapprochée, sans pour autant qu'il y ait de sanction chirurgicale immédiate.

Cependant cette attitude attentiste peut être critiquée dans la mesure où des études ont montré que même s'il est faible, le taux de mortalité n'est pas nul. Ce qui est également le cas dans notre étude, puisqu'un de nos patients est décédé des suites de son cancer. Il est également important de rappeler que ce patient fait partie de ceux qui n'ont eu qu'une simple néphrectomie.

En ce qui concerne la discussion entre néphrectomie simple et binéphrectomie, les données de Hora montre bien que même en l'absence d'image pathologique sur le rein controlatéral, la possibilité de lésion associée est non négligeable.

Dans notre étude, nous avons constaté un total de 12 tumeurs focales, 2 tumeurs multifocales, et 4 tumeurs bilatérales synchrones, et une tumeur bilatérale en deux temps. Trois des patients présentant des tumeurs au niveau du rein controlatéral au moment de la prise en charge chirurgicale, n'avaient pas d'image suspecte au niveau de ce rein sur les

examens d'imagerie. Ce résultat inciterait à réaliser des binéphrectomies lorsque cela est possible.

Les binéphrectomies en deux temps apportent plus de risque dans la mesure où le patient subit deux interventions chirurgicales, avec deux anesthésies générales, et les risques inhérents à chacune de ces procédures. Il semble donc préférable de réaliser la binéphrectomie d'emblée, plutôt qu'en deux temps, lorsque la corpulence du patient le permet, et lorsque celui-ci est d'accord. Entre la binéphrectomie d'emblée, et la néphrectomie simple, le temps opératoire est allongé. Lorsque l'intervention se fait sous coelioscopie, le problème de cicatrisation ne se pose pas vraiment, et la récupération est bonne et rapide dans les deux cas.

Nous avons également observé des faux positifs. Pourtant tous ces patients ont bénéficié d'un complément d'imagerie, par scanner ou par IRM. Aucun d'entre eux n'a eu d'échographie de contraste. Nous pouvons constater que 4 d'entre eux appartiennent au premier groupe, et seul 1 appartient au deuxième groupe. Il semblerait que l'expérience acquise ait permis de réduire le nombre de néphrectomies superflues.

En ce qui concerne la technique chirurgicale utilisée, la majorité des patients a été prise en charge par voie coelioscopique, assistée par robot dans certains cas. Les résultats de cette technique sont excellents, il n'y a eu aucune complication post-opératoire à déplorer dans notre cohorte. Cette technique semble donc devoir être privilégiée quand elle est possible dans la mesure où elle permet une récupération plus rapide, un temps d'hospitalisation plus court pour le patient, moins de douleur en post opératoire.

## 5) Immunosuppression post transplantation

Tous les patients concernés par l'étude ont été sous corticoïdes. Nous pouvons constater des différences de schémas d'immunosuppression entre les deux périodes de l'étude, schémas reflétant l'évolution des traitements immunosuppresseurs, notamment des traitements d'induction, dans la mesure où les périodes sont séparées de façon chronologique. Avec le développement des molécules inhibitrices des récepteurs de l'interleukine 2, nous avons dans le groupe 2 des patients ayant bénéficié de ce traitement, alors qu'aucun patient du groupe 1 n'en avait reçu.

En ce qui concerne le traitement d'entretien, la majorité des patients dans les deux groupes étaient sous ciclosporine.

Enfin le troisième immunosuppresseur utilisé était une anti-purine, à l'exception d'un patient mis sous sirolimus.

Nous pouvons donc dire qu'à part en ce qui concerne l'induction, le traitement des patients des deux groupes est similaire.

En comparaison avec l'ensemble de la cohorte, nous pouvons également considérer les traitements immunosuppresseurs comme identiques à ceux reçus par les patients indemmes de cancers, dans la mesure où les schémas d'immunosuppression sont protocolisés à Nancy. Les patients appartenant au même groupe chronologique, à la même tranche d'âge, et ayant des antécédents similaires, ont reçu le même schéma d'immunosuppression.

## **6) Limites et avantages de l'étude**

### **a) Limites de l'étude**

Cette étude comporte une cohorte de 711 patient, mais l'effectif reste faible en ce qui concerne les patients atteints de tumeur.

Nous avons séparé la cohorte en deux groupes chronologiques, et le temps de suivi est plus long pour les patients de la première période, ce qui peut entraîner des biais.

La comparaison de l'efficacité du scanner par rapport à l'échographie ne peut pas se faire directement dans la mesure où il s'agit de patients différents. Afin de pouvoir juger d'une différence de performance d'un examen par rapport à l'autre, il faudrait que chaque patient bénéficie de la réalisation des deux types de dépistage, afin de constater si l'un est plus précoce que l'autre, ou s'il existe des images suspectes visibles sur l'un, mais absentes du deuxième examen.

### **b) Avantages de l'étude**

Cette étude est la première qui s'attache à comparer les techniques de dépistage des cancers des reins natifs chez les transplantés rénaux. En effet, les recommandations fournies par l'HAS préconisent un suivi échographique, or nous nous sommes intéressés ici au suivi par scanner, afin de déterminer s'il permettait un plus grand nombre de diagnostic ou s'il était d'interprétation plus aisée que les échographies.

L'étude a également permis de faire le point sur l'incidence des cancers des reins natifs dans la population des transplantés de Nancy, et de discuter de leur prise en charge.

## **7) Intérêt du dépistage du cancer des reins natifs chez le transplanté**

Cette étude permet de confirmer l'intérêt du dépistage radiologique des reins propres, dans la mesure où nous retrouvons une incidence de survenue plus élevée que dans la population générale, que ce soit dans le groupe avec suivi échographique, ou dans le groupe avec suivi scannographique. L'incidence que nous retrouvons est superposable avec celle d'autres études françaises.

De même en ce qui concerne l'évolution, nous n'avons à déplorer pour le moment qu'un seul décès imputable au cancer. Ceci s'inscrit également dans la lignée des autres études que décrivent des tumeurs globalement de bon pronostic. Tous nos patients ayant eu une néphrectomie simple bénéficient d'un suivi de leur rein controlatéral. A ce jour une seule tumeur est survenue dans le rein controlatérale. Il n'y a par contre eu aucun cas de localisations secondaires, ni au moment du diagnostic, ni au cours du suivi, jusqu'à présent.

Le dépistage permet également de découvrir des tumeurs qui restent globalement de petite taille, ce qui est également un facteur de bon pronostic.

## **8) Intérêt ou non de la poursuite du dépistage scannographique**

En ce qui concerne l'avantage éventuel du scanner par rapport à l'échographie dans le suivi systématique des reins natifs, il n'a pas été prouvé statistiquement dans cette étude. Cependant il faut à nouveau souligner le fait que l'échantillon de patients est de petite taille, et que l'absence de différence significative peut en partie être expliquée par l'existence d'écart types élevés en ce qui concerne la taille des tumeurs au moment du diagnostic, et en ce qui concerne le délai entre la transplantation rénale et le diagnostic. Nous observons cependant que la taille de la tumeur la plus grande dans le groupe 1 est de 65mm, contre 35mm dans le groupe 2.

Et lorsque nous excluons la patiente diagnostiquée à un mois de sa transplantation, la différence entre le délai devient significative, avec avantage pour le scanner qui dépiste des tumeurs plus précocément.

Le fait d'avoir obtenus des résultats superposables avec les échographies, illustrent également le fait qu'en cas d'opérateurs habitués à l'étude de la morphologie rénale, les résultats sont sans doute plus fiables.

## VI) CONCLUSION

Cette étude est une évaluation des pratiques nancéennes en termes de dépistage des cancers des reins natifs chez les transplantés rénaux. Si l'intérêt de ce dépistage n'est plus à prouver dans la mesure où de nombreuses études ont mis en évidence l'excès de risque présenté par les greffés de développer une tumeur maligne sur leurs reins natifs, la méthode de dépistage reste discutée. En effet, si les recommandations proposent une échographie annuelle, l'on devrait insister sur la nécessité de la compléter par un scanner devant toute difficulté d'exploration échographique, au moindre doute sur une masse suspecte, ou en cas de maladie multikystique acquise.

Cette étude a permis de déterminer que l'incidence de survenue de cancers au cours des deux périodes considérées n'était pas significativement différente. En ce qui concerne la taille des tumeurs au moment du diagnostic, elle n'est pas différente non plus. Ceci souligne le fait qu'un dépistage échographique de bonne qualité, fait par des opérateurs entraînés, est aussi efficace qu'un dépistage par scanner.

En ce qui concerne la prise en charge, elle est radicale et chirurgicale. Dans notre centre, la binéphrectomie est réalisée d'emblée dès que possible. Nous avons cependant pu souligner que les tumeurs rénales sont d'évolution lente et de bon pronostic, ceci pourrait autoriser à tempérer la prise en charge, et à proposer une surveillance en imagerie des tumeurs de petite taille.

En termes d'évolution, les carcinomes rénaux restent de bon pronostic.

## VII) BIBLIOGRAPHIE

1. [www.agence-biomedecine.fr](http://www.agence-biomedecine.fr)
2. Johnson DW, Herzig K, Purdie D, et al. A comparison of the effects of dialysis and renal transplantation on the survival of older uremic patients. *Transplantation* 2000; 69:794-799
3. Fugisawa M, Ishikawa I, Yoshiga K, et al. Assessment of health-related quality of life in renal transplant and hemodialysis patients using the SF-36 health survey. *Urology* 2000; 56:201-206
4. Ogutmen B, Yildirim A, Sever MS, et al. Health related quality of life after kidney transplantation in comparison intermittent hemodialysis, peritoneal dialysis, and normal control. *Transplant Proc* 2006; 38:419-421
5. Meier-Kriesche HU, Port FK, Ojo AO, et al. Effect of waiting time on renal transplant outcome. *Kidney Int* 2000; 58:1311-1317
6. Cosio FG, Alamir A, Yim S, et al. Patient survival after renal transplantation: the impact of dialysis pre-transplant. *Kidney Int* 1998; 53:767-772
7. Meier-Kriesche HU, Ojo AO, Port FK, et al. Survival improvement among patients with end-stage renal disease : trends over time for transplant recipients and wait-listed patients. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12:1293-1296
8. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, et al. Comparison of mortality un all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med* 1999; 341:1725-1730
9. Bayat S, Kessler M, Briançon S, et al. Survival of transplanted and dialysed patients in a French region with focus on outcome in the elderly. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25(1):292-300

10. Karam G, Maillet F, Braud G, et al. Surgical complications in kidney transplantation. *Annales d'urologie* 2007; 6:261-275
11. Alongaden GJ, Thyagarajan R, Gruber SA, et al. Infectious complications after kidney transplantation: current epidemiology and associated risk factors. *Clin Transplant* 2006; 20:401-409
12. Gill JS. Cardiovascular disease in transplant recipients: current and future treatment strategies. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3:29-37
13. Kiberg BA, Panek R. cardiovascular outcomes in the outpatient kidney transplant clinic: the Framingham risk score revisited. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3:822-828
14. Ojo AO. Cardiovascular complications after renal transplantation and their prevention. *Transplantation* 2006; 82:603-611
15. DeMattos AM, prather J, Olyaei AJ, et al. Cardiovascular events following renal transplantation: role of traditional and transplant-specific risk factors. *Kidney Int* 2006; 70:757-764
16. Terrier N, Long JA, Bocqueraz F, et al. Surgical complications of renal transplantations: incidence and prognostic factors. *Urol Int* 2005; 15:1271-1285
17. Popov Z, Ivanovski N, Lekowski L, et al. Complications following transplantation. *Annales d'urologie* 2000 ; 34 :323-329
18. Garcia-Prado ME, Cordero E, Cabello V, et al. Infectious complications in 159 consecutive kidney transplant recipients. *Enferm Infect Microbiol Clin* 2009; 27:22-27
19. Veroux M, Giuffrida G, Corona D et al? Infective complications in renal allograft recipients: epidemiology and outcomes. *Transplant Proc* 2008; 40:1873-1876
20. Aalten J, Hoogeveen EK, Roodnat JI, et al. association between pre-kidney transplant risk factors and post-transplant cardio-vascular events and death. *Transplant Int* 2008. 21:985-991

21. Vanrenterghem YF, Claes K, Montagnino G, et al. Risk factors for cardiovascular events after successful renal transplantation. *Transplantation* 2008; 85:209-216
22. Adami J, Gäbel H, Lindelöf B, et al. Cancer risk following organ transplantation: a nationwide cohort study in Sweden. *Br J Cancer* 2003; 89:1221-1227
23. Agraharkar ML, Cinclair RD, Kuo YF, et al. Risk of malignancy with long-term immunosuppression in renal transplant recipients. *Kidney Int* 2004; 66:383-389
24. Birkeland SA, Lokkegaard H, Storm HH, et al. Cancer risk in patients on dialysis and after renal transplantation. *Lancet* 2000; 355:1886-1887
25. Birkeland SA, Storm HH, Lamm LU, et al. Cancer risk after renal transplantation in the Nordic countries, 1964-1986. *Int J Cancer* 1996; 60:183-189
26. Brunner FP, Landais P, Selwood NH. Malignancies after renal transplantation : the EDTA-ERA registry experience. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10:74-80
27. Buell JF, Gross TG, Woodles ES. Malignancy after transplantation. *Transplantation* 2005; 80:S254-S264
28. Danpanich E, Kasiske BL. Risk factors for cancer in renal transplant recipients. *Transplantation* 1999; 68:1859-1864
29. Dantal J, Pohanka E. Malignancies in renal transplantation: an unmet medical need. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22:S4-S10
30. Doublet JD, Peraldi MN, Gattegno B, et al. renal cell carcinoma of native kidneys: prospective study of 129 renal transplant patients. *J urol* 1997; 158:42-44
31. Downs TM, Schultzel M, Shi H, et al. renal cell carcinoma: assessment and prognostic factors for newly diagnosed patients. *Oncol Hemat* 2009; 70:59-70
32. Gaya SBM, Rees AJ, Lecler RI, et al. Malignant disease in patients with long-term renal transplants. *Transplantation* 1995; 59:1705-1709

33. Haberal AN, Suren D, Demirhan D, et al. Evaluation of posttransplantation malignancies compared with de novo tumors. *Transplant Proc* 2007; 39:1057-1062
34. Kauffman HM, Cherikh WS, McBride MA, et al. Post-transplant de novo malignancies in renal transplant recipients: the past and present. *Trans Int* 2006; 19:607-620
35. Kiberd BA. Screening and early detection: cancer in the kidney transplant recipient. *Med Nephrol* 2005;
36. Kliem V, Kolditz M, Behrend M, et al. Risk of renal cell carcinoma after kidney transplantation. *Clin Transplant* 1997; 11:255-258
37. Lutz J, Heemann U. Tumors after kidney transplantation. *Curr Opin Urol* 2003; 13:105-109
38. Moal MC. Tumeurs solides après transplantation rénale. *Néphrologie et thérapeutique* 2008. 3:S214-217
39. Montagnino G, Lorca E, Tarantino A, et al. Cancer incidence in 854 kidney transplant recipients from a single institution : comparison with normal population and with patients under dialytic treatment. *Clin Transplant* 1996; 10:461-469
40. Samhan M, Al-Mousavi M, Donia F, et al. Malignancy in renal recipients. *Transplant Proc* 2005; 37:3068-3070
41. Webster AC, Craig JC, Simpson JM, et al. Identifying high risks groups and quantifying absolute risk of cancer after kidney transplantation : a cohort study of 15183 recipients. *Am J Transplant* 2007; 7:2140-2151
42. Villeneuve PJ, Schaubel DE, Fenton SS, et al. Cancer incidence among canadian kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2007; 7:941-948
43. Wunderlich H, Wilhelm S, Reichelt O, et al. Renal cell carcinoma in renal graft recipients and donors: incidence and consequence. *Urol Int* 2001; 67:24-27

44. Winkelhorst JT, Borokelman WJ, Tiggeler RG, et al. Incidence and clinical course of de novo malignancies in renal allograft recipients. *Eur J Surg Oncol* 2001; 27:409-413
45. Shimmura H, Tanabe K, Tokumoto T, et al. Analysis of cause of death with functioning graft : a single center experience. *Transplant Proc* 2004; 36:2026-2029
46. Arend SM, Mallat MJ, Westendorp RJ, et al. Patient survival after renal transplantation; more than 25 years follow-up. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12:1672-1679
47. Penn I. Cancers in renal transplant recipients. *Adv Ren Replace Ther* 2000; 7:147-156
48. Penn I. Primary kidney tumors before and after renal transplantation. *Transplantation* 1995; 59:480-485
49. Penn I. Occurrence of cancer in immunosuppressed organ transplant recipients. *Clin Transplant* 1998; 12:147-158
50. Matas AJ, Gillingham KJ, Humer A, et al. 2202 kidney transplant recipients with 10 years of graft function: what happens next? *Am J Transplant* 2008; 8:2410-2419
51. Kessler M, Jay N, Molle R, et al. Excess risk of cancer in renal transplant patients. *European Society For Organ Transplantation* 2006; 908-914
52. Kaskiske BL, Snyder JJ, Gilbertson DT, et al. Cancer after kidney transplantation in the United States. *Am J Transplant* 2004; 4(6):905-913
53. Vegso G, Toth M, Hidvegi M, et al. Malignancies after renal transplantation during 33 years at a single center. *Pathol Onc Res* 2007; 13:63-69
54. Vajdic CM, McDonald SP, McCredie M, et al. Cancer incidence before and after kidney transplantation. *JAMA* 2006; 296:2823-2831
55. Arichi N, Kishikawa H, Nishimura K, et al. Malignancy following kidney transplantation. *Transplant Proc* 2008; 40(7):2400-2

56. Hoshida Y, Tsukuma H, Yasunaga Y, et al. Cancer risk after renal transplantation in Japan. *Int J Cancer* 1997; 71:517-520
57. Feng WW, Wang TN, Chent HS, et al. Malignancies after renal transplantation in southern Taiwan: experience in one center. *BJU International* 2006; 99:825-829
58. Kasiske BL, Vasquez MA, Harmon WE, et al. Recommendations for the outpatient surveillance of renal transplant recipients: American Society of Transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2000; 15:S1-86
59. Kyllönen L, Salmela K, Pukkala E. Cancer incidence in a kidney-transplanted population. *Transpl Int* 2000; 13:S394-S398
60. Neuzillet Y, Lay F, Luccioni A, et al. De novo renal cell carcinoma of native kidney in renal transplant recipients. *Am Canc Soc* 2004; 103:251-257
61. Moudouni SM, Lakmichi A, Tligui M, et al. Renal cell carcinoma of native kidney in renal transplant recipients. *BJU International* 2006; 98:298-302
62. Levine LA, Gburek BM. Acquired cystic disease and renal adenocarcinoma following renal transplantation. *J Urol* 1994; 151:129-132
63. Sant GR, Ucci AA. Acquired renal cystic disease and adenocarcinoma following renal transplantation- a current urologic perspective. *Urol Int* 1998; 60:108-112
64. Sasagawa I, Terasawa Y, Imai K, et al. Acquired cystic disease of the kidney and renal carcinoma in haemodialysis patients: ultrasonographic evaluation. *J Urol* 1992; 70:236-239
65. Sasagawa I, Terasawa Y, Ishizaki M, et al. Comparison of ultrasonography, computerized tomography and angiography in dialysis patients with renal cell carcinoma. *Urol Int* 1992; 49:206-210
66. Scandling JD. Acquired cystic kidney disease and renal cell cancer after transplantation: time to rethink screening? *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2:621-622

67. Ianhez LE, Lucon M, Nahas WC, et al. Renal cell carcinoma in renal transplant patients. *Urology* 2007 ; 69 :462-464
68. Schwarz A, Vatandaslar S, Merkel S, et al. Renal cell carcinoma in transplant recipients with acquired cystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2:750-756
69. Heinz-Peer G, Schoder M, Rand T, et al. Prevalence of acquired cystic kidney disease and tumors in native kidneys of renal transplant recipients: a prospective US study. *Radiology* 1995; 195:667-671
70. Denton MD, Magee CC, Ovuwori C, et al. Prevalence of renal cell carcinoma in patients with ESRD pre-transplantation: a pathologic analysis. *Kidney Int* 2002; 61:2201-2209
71. Klatte T, Seitz C, Waldert M, et al. Features and outcomes of renal cell carcinoma of native kidneys in renal transplant recipients. *BJU Int* 2010; 105(9):1260-1265
72. Peces R, Martinez-Ara J, Miguel JL, et al. Renal cell carcinoma co-existent with other renal disease: clinico-pathological features in pre-dialysis patients and those receiving dialysis or renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19:2789-2796
73. Hughson MD, Schmidt L, Zbar B, et al. Renal cell carcinoma of end-stage renal disease: a histopathologic and molecular genetic study. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7:2461-2468
74. Ekberg H, Tedesco-Silva H, Demirbas A, et al. Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation. *N Engl J Med* 2007; 357:2562-2575
75. Kinlen LJ, Sheil AGR, Peto J , et al. Collaborative United Kingdom-Australasian study of cancer in patients treated with immunosuppressive drugs. *Brit Med J* 1979; 2:1461-1466
76. Ondrus D, Pribylincova V, Breza J, et al. The incidence of tumors in renal transplant recipients with long-term immunosuppressive therapy. *Int Urol Nephrol* 1999; 31:417-422

77. Bustami RT, Ojo AO, Wolf RA, et al. Immunosuppression and the risk of post-transplant malignancy among cadaveric first kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2004; 4:87-93
78. Campistol JM, Eris J, Obenbaure R, et al. Sirolimus therapy after early cyclosporine withdrawal reduces the risk for cancer in adult renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17:581-589
79. Aguilera TC, Gutierrez BJ, Del Van Schaal JI, et al. Multifocal renal cell carcinoma in a renal allograft. *Actas Urol Esp* 2007 ; 31(5):553-555
80. Nobushita T, Hara N, Nakagawa Y, et al. Renal cell carcinoma arising from the allograft and bilateral native kidney. *Int J Urol* 2008; 15:175-177
81. Roupret M, Peraldi MN, Thauinat O, et al. Renal cell carcinoma of the grafted kidney: how to improve screening and graft tracking. *Transplantation* 2003; 77:146-148
82. Barama A, St-Louis G, Nicolet V, et al. Renal cell carcinoma in kidney allografts: a case series from a single center. *Am J Transplant* 2005; 5:3015-3018
83. Correas JM, Claudon M, Tranquart F, et al. Echographie de contraste : les applications rénales. *J Radiol* 2003 ; 84 :2041-2054
84. Correas JM, Bridal L, Lesavre A, et al. Ultrasound contrast agents : properties, principles of action, tolerance and artifacts. *Eur Radiol* 2001; 11:1316-1328
85. Kojima Y, Takahasa S, Miyake O, et al. renal cell carcinoma in dialysis patients: a single center experience. *Int J Urol* 2006; 13:1045-1048
86. Ishikawa I, Kovacs G. High incidence of papillary renal cell tumors in patients on chronic hemodialysis. *Histopathology* 1993; 22:135-139
87. Nese N, Paner GP, Malli C, et al. Renal cell carcinoma: assessment of key pathologic prognostic parameters and patients characteristics in 47909 cases using the National Cancer Data Base. *Ann Diag Path* 2009; 13:1-8

88. Ng CS, Wood CG, Silvermann PM, et al. Renal cell carcinoma: diagnosis, staging, and surveillance. *AJR* 2008; 191:1220-1232
89. Pascual D, Borque A. Epidemiology of kidney cancer. *Adv Urol* 2008;
90. Thompson RH, Ordonez MA, Iasonos A, et al. Renal cell carcinoma in young and old patients: is there a difference? *J Urol* 2008; 184(4):1262-1266
91. Schrader AJ, Rauer-Bruening S, Olbert PJ, et al. Incidence and long term prognosis of papillary renal cell carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2009; 135:799-805
92. Wang KL, Weinrach DM, Luan C, et al. Renal papillary adenoma: a putative precursor of papillary renal cell carcinoma. *Hum Pathol* 2007; 38:239-246
93. Nelson EC, Evans CP, Lara PP. renal cell carcinoma: current status and emerging therapies. *Cancer treat Rev* 2007; 33:299-313
94. Laber DA. Risks factors, classification, and staging of renal cell carcinoma. *Med Oncol* 2006; 23:443-454
95. Farivar-Mohseni H, Perlmutter AE, et al. Renal cell carcinoma and end-stage renal disease. *J Urol* 2006 ; 175 :2018-2020
96. Pope JC, Koch MO, Bluth RF. Renal cell carcinoma in patients with end-stage renal disease: a comparison of clinical significance in patients receiving hemodialysis and those with renal transplants. *Urology* 1994; 44:497-501
97. Maisonneuve P, Agodoa L, Gellert R, et al. Cancer in patients on dialysis for end-stage renal disease: an international collaborative study. *Lancet* 1999; 354:93-99
98. Stewart JH, Buccianti G, Agodoa L, et al. cancers of the kidney and urinary tract I patients on dialysis for end-stage renal disease: analysis of the data from the United States, Europe, Australia and New Zealand. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14:197-207

99. Port FK, Ragheb NE, Schwartz AG, et al. Neoplasms in dialysis patients: a population based study. *Am J Kidney Dis* 1989; 14:119-123
100. Ishikawa I, Saiko Y, Asaka M, et al. 20-year follow-up of acquired renal cystic disease. *Clin Nephrol* 2003; 59:15-159
101. Takahashi S, Shirai T, Ogawa K, et al. Renal cell adenoma and carcinoma in hemodialysis patients: relationship between hemodialysis period and development of lesions. *Acta Pathol Jpn* 1993; 43(11):674-682
102. Ishikawa I. renal cell carcinoma in chronic hemodialysis patients: a 1990 questionnaire study in Japan. *Kidney Int* 1993. 41:5167-5169
103. Ishikawa I. present status of renal cell carcinoma in dialysis patients in Japan: questionnaire study in 2002. *Nephron Clin Pract* 2004; 97:11-16
104. Sajav S, Liakopoulos V, Ghareeb S, et al. renal cell carcinoma in peritoneal dialysis patients. *Int Urol Nephrol* 2003; 35:26-35
105. Van Leeuwen MT, Webster AC, McCredie MR, et al. Effect of reduced immunosuppression after kidney transplant failure on risk of cancer: population based retrospective cohort study. *BMJ* 2010; 340: 570-576
106. Jiang Y, Villeneuve PJ, Wielgosz A, et al. The incidence of cancer in a population based cohort of canadian heart transplant recipients. *Am J Transplant* 2010; 10(3): 637-645
107. Kellerman L, Neugert A, Burke B, et al. Comparison of the incidence of de novo solid malignancies after heart transplantation to that in the general population. *Am J Cardiol* 2009; 103:562-566
108. Grulich AE, Van Leeuwen MT, Falster MO, et al. Incidence of cancer in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta analyse. *The Lancet* 2007; 370:59-67

109. Miller LR, Soffer O, Nassar VH, et al. Acquired cystic kidney disease in end-stage renal disease: an autopsy study of 155 cases. *Am J Nephrol* 1989; 9:322-328
110. Algaba F. Renal adenomas: pathological differential diagnosis with malignant tumors. *Adv Urol* 2008; 974848
111. Wang KL, Weinrach DM, Luan c, et al. Renal papillary adenoma, a putative precursor of papillary renal cell carcinoma. *Human Pathology* 2007; 38(2);239-246
112. Taylor AJ, Cohen EP, Erickson SJ, et al. Renal imaging in long term dialysis patients: a comparison of CT and sonography. *AJR* 1989; 153:765-767
113. Hora M, Hes O, Reischig T, et al. Tumours in end-stage kidney. *Transplant Proc* 2008; 40:3354-3358
114. Tilloux X, Demailly M, Hakami F, et al. De novo renal carcinoma in renal transplant recipients: effects of early treatment. *Transplant Proc* 2009; 41:3314-3316

## VIII) ANNEXES

### Grade nucléaire de Fuhrman

	Taille noyaux	Contours noyaux	Nucléoles	Cellules monstrueuses
Grade I	10 microns	Réguliers	Absents	Non
Grade II	15 microns	Discrètes irrégularités	Visibles à Gx400	Non
Grade III	20 microns	Nettement irréguliers	Visibles à Gx100	Non
Grade IV		Irréguliers multilobés	Visibles à Gx100	Oui

### Classification des masses kystiques selon Bosniak

Tableau 1. Classification des masses kystiques selon Bosniak		
Type	Critères diagnostiques en tomodensitométrie	Surveillance et attitude
Type I : kyste simple, bénin	<ul style="list-style-type: none"> <li>- densité hydrique arrondie</li> <li>- homogène</li> <li>- interface nette avec le parenchyme</li> <li>- pas d'épaississement de paroi</li> <li>- pas de calcification</li> <li>- pas de prise de contraste</li> </ul>	→ pas de suivi radiologique
Type II : kyste atypique - anomalies minimales  - atypies ou type IIF	<ul style="list-style-type: none"> <li>- kyste dense et homogène, ≤ 3 cm</li> <li>- 1-2 cloisons fines</li> <li>- fines calcifications pariétales</li> <li>- kyste hyperdense (&gt; 50 HU)</li> </ul>	→ pas de suivi radiologique  → suivi radiologique 1-2 x/an
Type III : kyste suspect	<ul style="list-style-type: none"> <li>- cloisons nombreuses et/ou épaisses</li> <li>- parois épaisses</li> <li>- lésions multiloculaires</li> <li>- calcifications épaisses et irrégulières</li> <li>- kystes denses hétérogènes (&gt; 20 HU) ou &gt; 3 cm</li> </ul>	→ exploration chirurgicale
Type IV : cancer à forme kystique	<ul style="list-style-type: none"> <li>- paroi épaisse et irrégulière prenant le contraste</li> <li>- végétations ou nodules</li> <li>- rehaussement de la paroi et des végétations (&gt; 50 HU)</li> </ul>	→ néphrectomie partielle ou élargie selon grade TNM

## Mise à jour de la classification de Banff

- 
1. Normal
  2. Antibody-mediated changes (may coincide with categories 3, 4 and 5 and 6)  
Due to documentation of circulating antidonor antibody, C4d,<sup>1</sup> and allograft pathology  
C4d deposition without morphologic evidence of active rejection  
C4d+, presence of circulating antidonor antibodies, no signs of acute or chronic TCMR or ABMR (i.e. g0, cg0, ptc0, no ptc lamination (<5 layers by electron microscopy), no ATN-like minimal inflammation). Cases with simultaneous borderline changes are considered as indeterminate
  - Acute antibody-mediated rejection<sup>2</sup>  
C4d+, presence of circulating antidonor antibodies, morphologic evidence of acute tissue injury, such as (Type/Grade)
    - I. ATN-like minimal inflammation
    - II. Capillary and/or glomerular inflammation (ptc/g >0) and/or thromboses
    - III. Arterial – v3
  - Chronic active antibody-mediated rejection<sup>2</sup>  
C4d+, presence of circulating antidonor antibodies, morphologic evidence of chronic tissue injury, such as glomerular double contours and/or peritubular capillary basement membrane multilayering and/or interstitial fibrosis/tubular atrophy and/or fibrous intimal thickening in arteries
  3. Borderline changes: "Suspicious" for acute T-cell mediated rejection (may coincide with categories 2 and 5, and 6)  
This category is used when no intimal arteritis is present, but there are foci of tubulitis (t1, t2 or t3) with minor interstitial infiltration (i0 or i1) or interstitial infiltration (i2, i3) with mild (t1) tubulitis
  4. T-cell mediated rejection (TCMR, may coincide with categories 2 and 5 and 6)  
Acute T-cell mediated rejection (Type/Grade:)
    - IA. Cases with significant interstitial infiltration (>25% of parenchyma affected, i2 or i3) and foci of moderate tubulitis (t2)
    - IB. Cases with significant interstitial infiltration (>25% of parenchyma affected, i2 or i3) and foci of severe tubulitis (t3)
    - IIA. Cases with mild to moderate intimal arteritis (v1)
    - IIB. Cases with severe intimal arteritis comprising >25% of the luminal area (v2)
    - III. Cases with 'transmural' arteritis and/or arterial fibroid change and necrosis of medial smooth muscle cells with accompanying lymphocytic inflammation (v3)Chronic active T-cell mediated rejection  
'chronic allograft arteriopathy' (arterial intimal fibrosis with mononuclear cell infiltration in fibrosis, formation of neo-intima)
  5. Interstitial fibrosis and tubular atrophy, no evidence of any specific etiology  
(may include nonspecific vascular and glomerular sclerosis, but severity graded by tubulointerstitial features)  
Grade
    - I. Mild interstitial fibrosis and tubular atrophy (<25% of cortical area)
    - II. Moderate interstitial fibrosis and tubular atrophy (26–50% of cortical area)
    - III. Severe interstitial fibrosis and tubular atrophy/ loss (>50% of cortical area)
  6. Other: Changes not considered to be due to rejection- acute and/or chronic (For diagnoses see table 14 in (49); may include isolated g, cg, or cv lesions and coincide with categories 2, 3, 4, and 5)
- 

ATN, acute tubular necrosis.

The 2009 updates are underlined. All existing scoring categories (g, t, v, i, ptc, cg, ct, ci, cv, ah, mm) remain unchanged (45, 49).

<sup>1</sup>Please refer to Banff 2007 classification paper (45).

<sup>2</sup>Suspicious for antibody-mediated rejection if C4d (in the presence of antibody) or alloantibody (C4d+) not demonstrated in the presence of morphologic evidence of tissue injury.

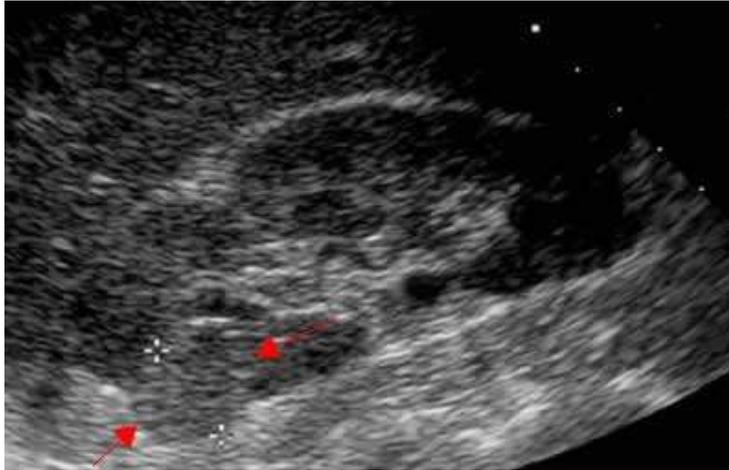
IMAGES ECHOGRAPHIQUES

Rein normal en échographie



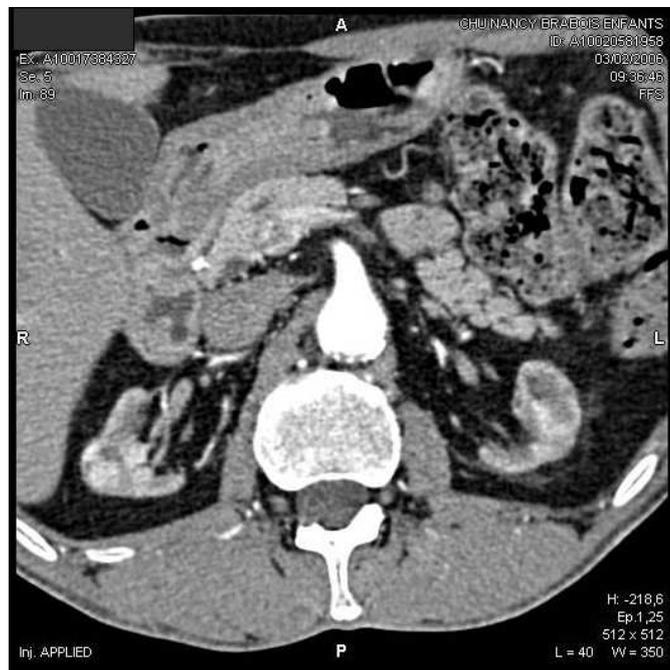
Rein atrophique d'un patient IRCT



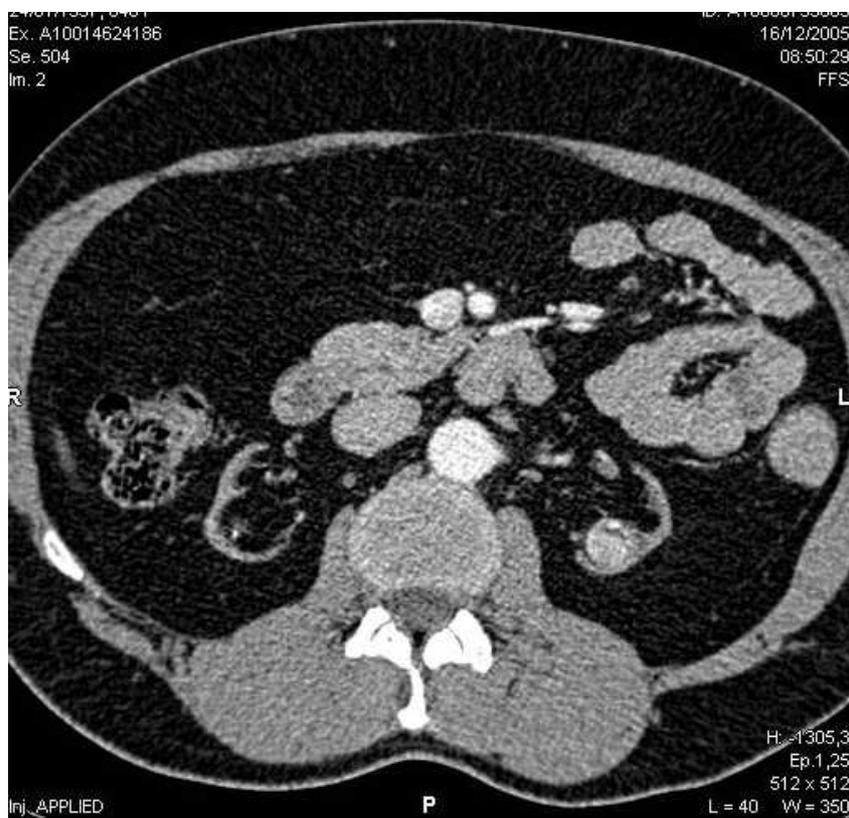


## SCANNERS

Reins natifs atrophiques, présence d'une tumeur médio-rénale droite (patient 10 groupe 2)



Tumeur rénale gauche (patient 6 groupe 2)







Tumeur rénale droite (patient 9 groupe 2)



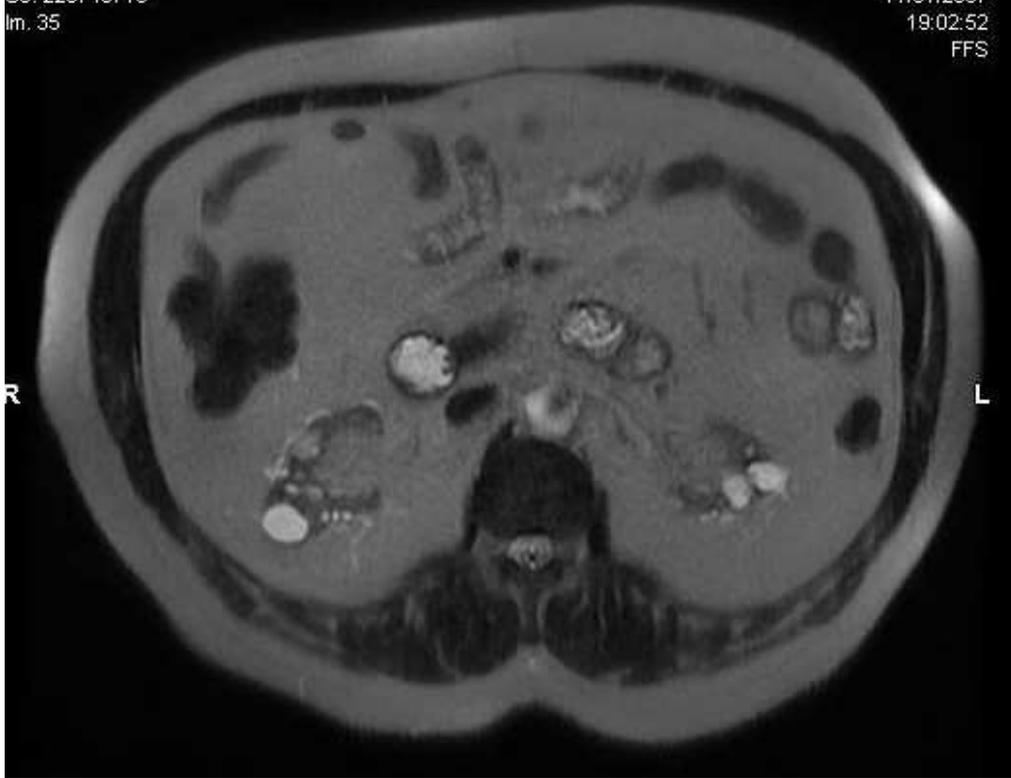
IRM

Tumeur rénale droite (patient 7 groupe 2)



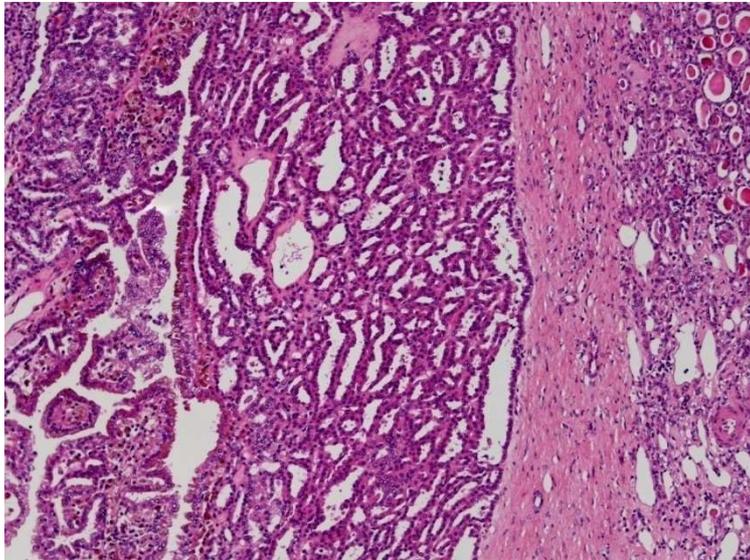
Ex. 1153  
Se. 228743719  
Im. 35

PEDIATRIE  
11/01/2007  
19:02:52  
FFS



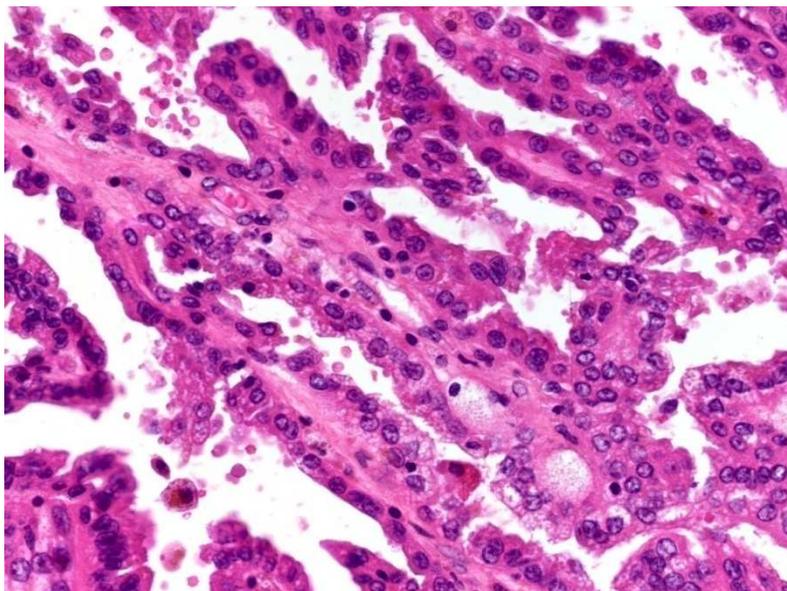
## ANATOMOPATHOLOGIE

Carcinome tubulo-papillaire de type I ; grossissement \*10. (tumeur à gauche de la photo, rein atrophique à droite)

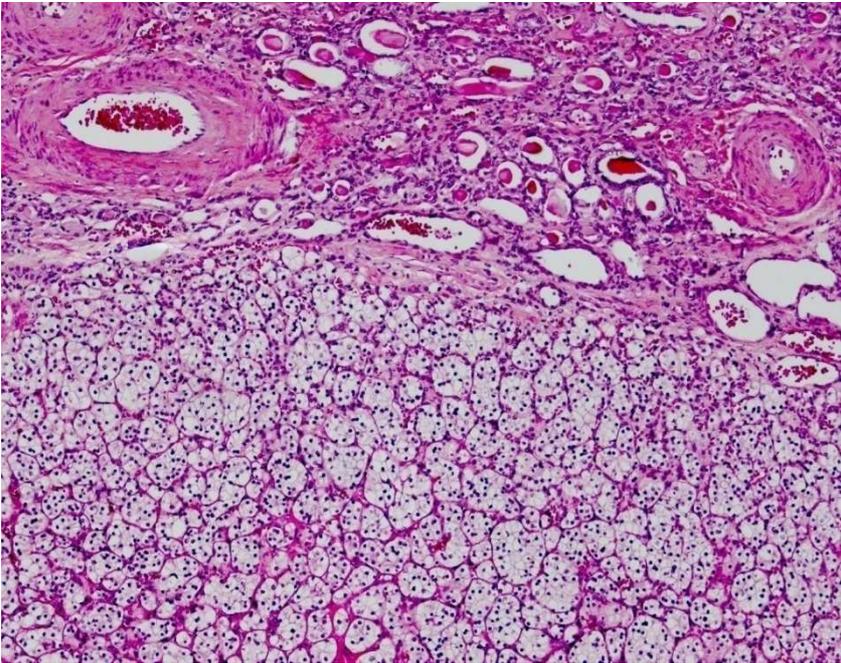


Carcinome tubulo-papillaire de type I ; grossissement \*40

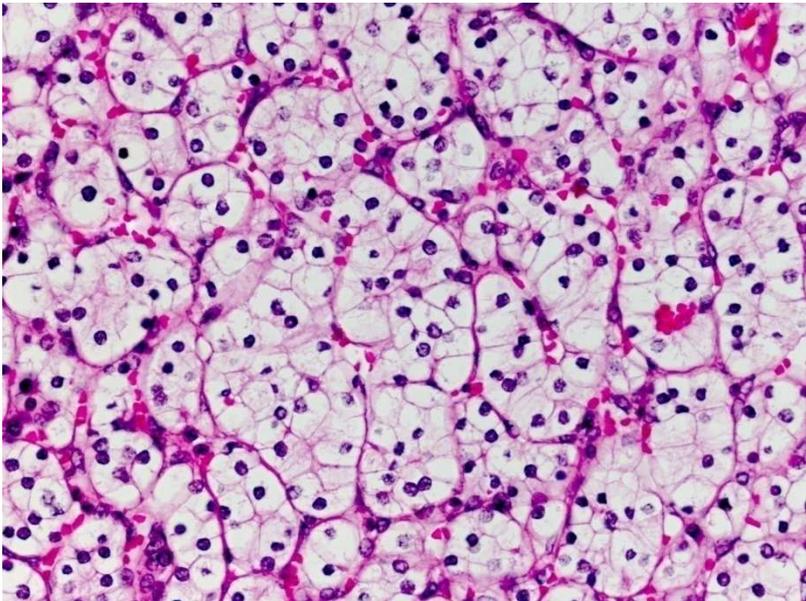
Les axes conjonctifs des papilles sont grêles avec quelques macrophages spumeux, et sont bordés par un épithélium cubique unistratifié peu atypique



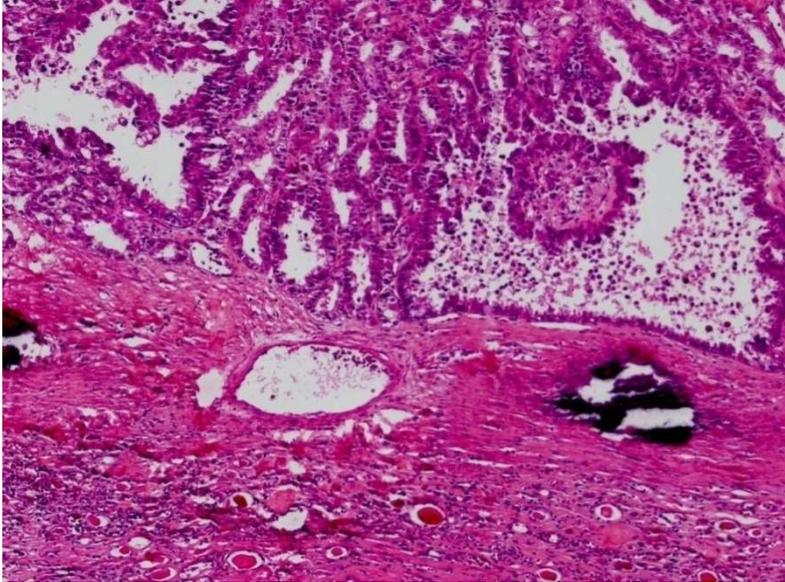
Carcinome à cellules claires de grade I selon Fuhrman ; grossissement\*10 (tumeur en bas de la photo, rein atrophique en haut)



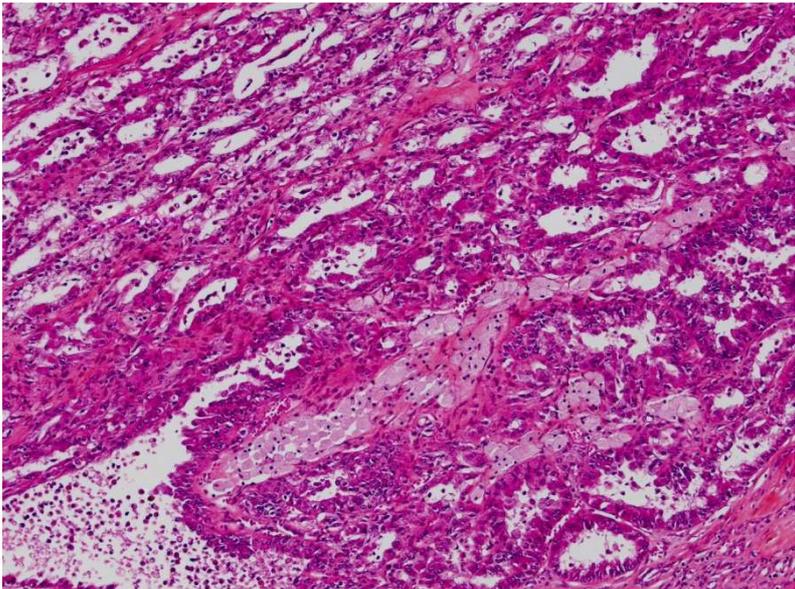
Carcinome à cellules claires de grade I ; grossissement\*40



Carcinome tubulo-papillaire de type II ; grossissement\*10 (tumeur en haut de la photo, rein atrophique en bas)



Carcinome tubulo-papillaire de type II ; grossissement\*20



VU

NANCY, le 16 décembre 2009  
Le Président de Thèse

NANCY, le 5 janvier 2010  
Le Doyen de la Faculté de Médecine

Mme le Professeur M. KESSLER

Professeur H. COUDANE

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE

NANCY, 7 janvier 2010

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY I  
Par délégation

Madame C. CAPDEVILLE-ATKISON

## Titre en anglais

Screening of the native kidneys in renal transplant recipients: evaluation of the experience in Nancy

## Résumé en anglais

With the progress done in immunosuppressive therapies, and in the care of kidney transplant recipients, the survival of the graft gets longer and longer. Due to this low immunity, some neoplastic complications tend to occur, such as renal cell carcinoma of the native kidneys. The screening with ultrasound of the kidneys is known to be difficult, thus we suggested screening with computed tomography starting the third year post transplantation, and then every other year. The purpose of this study is to evaluate the incidence of renal cell carcinoma in kidney transplant recipients, and to determine if computed tomography is more efficient than ultrasound.

711 patients have been included in this study, amongst whom 19 have developed renal cell carcinoma. Nine of them belong to the group screened with ultrasound, and ten of them were screened with computed tomography. The time spent on dialysis, the time between the transplantation and the diagnosis of cancer, and the size of the tumours once the diagnosis is set, are not different in the two groups.

We can notice in this study an increased incidence of renal cell carcinoma in the transplant population, in contrast with the general population. However the number of cancer screened with computed tomography is not significantly higher than the one screened with ultrasound. Regarding the imputability of the immunosuppression in this increased incidence, it is not the only cause, as patients with chronic renal failure, and patients on dialysis, also present a higher risk of developing renal cell carcinoma. The prognosis of such tumour is good, since the survival rate reaches 92% after five years.

## Résumé

L'évolution des traitements immunosuppresseurs et de la prise en charge des patients transplantés rénaux, a conduit à une survie plus longue, mais également à la survenue de complications de type néoplasique, notamment les carcinomes rénaux. Un dépistage de ces cancers est donc recommandé. Celui-ci se fait historiquement par échographie annuelle, mais devant la difficulté d'analyse des reins souvent atrophiques et multikystiques des insuffisants rénaux, un dépistage par scanner systématique a été proposé. Le but de cette étude est d'évaluer l'incidence des carcinomes rénaux chez les patients transplantés du centre de Nancy, et de déterminer les avantages éventuels apportés par le scanner.

La cohorte de transplantés comprend 711 patients, parmi lesquels 19 ont présenté une tumeur rénale. Neuf patients appartiennent au groupe de dépistage échographique, et 10 au groupe de dépistage scannographique. En comparant les deux groupes en ce qui concerne le temps passé en dialyse, l'âge au moment du diagnostic, le délai entre la transplantation rénale et le diagnostic de tumeur à l'imagerie, et la taille des tumeurs, nous ne retrouvons pas de différence significative. Par contre nous pouvons dire que dans le groupe au dépistage scannographique il n'y a pas de grosse tumeur. Dans les deux groupes la survie est bonne, avec un seul décès imputable au cancer sur les 19 patients.

En ce qui concerne l'imputabilité de l'immunosuppression, elle n'est pas seule en cause. En effet, les patients au stade d'insuffisance rénale chronique et de dialyse présente un excès de risque par rapport à la population générale.

En conclusion les cancers des reins natifs chez les transplantés sont de bon pronostic, et d'évolution lente. Le dépistage échographique par des opérateurs entraînés donne de bons résultats.

Thèse: médecine spécialisée, néphrologie. Année 2010

Mots clefs : transplantation rénale, carcinome rénal, dépistage, immunosuppression

Intitulé et adresse de l'UFR :

Faculté de médecine de Nancy  
9 avenue de la Forêt de Haye  
54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex