



UNIVERSITÉ LILLE 2 DROIT ET SANTÉ
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG

Année 2016

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Fonction rénale à 5 ans après néphrectomie totale : similitudes et différences entre cancer du rein et donneurs vivants. Facteurs de risque de maladie rénale chronique modérée à sévère après néphrectomie totale pour cancer.

Présentée et soutenue publiquement le 27 juin 2016 à 16 heures
Au Pôle Recherche

Par Stanislas RODRIGUES

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Arnauld VILLERS

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Christian NOËL

Monsieur le Docteur Sébastien BOUYÉ

Madame le Docteur Viviane GNEMMI

Directeur de Thèse :

Monsieur le Docteur Sébastien BOUYÉ

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Liste des abréviations

ABM : Agence de Biomédecine

AFU : Association Française d'Urologie

ASA : American Society of Anesthesiology

CHRU : Centre Hospitalier Régional et Universitaire

CKD : Chronique Kidney Disease

CKD-Epi : Chronic Kidney Disease - Epidemiology Collaboration

DV : Donneurs vivants

eDFG : Estimation du Débit de Filtration Glomérulaire

HAS : Haute Autorité de Santé

HTA : Hypertension artérielle

IDMS : Isotopic Dilution Mass Spectroscopy

IMC : Indice de masse corporelle

IRC : Insuffisance rénale chronique

IRCT : Insuffisance rénale chronique terminale

MRC : Maladie rénale chronique

MDRD : Modification of Diet in Renal Disease

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

Table des matières

Avertissement	2
Remerciements	4
Liste des abréviations	10
Résumé	12
Introduction	14
Matériel et méthodes	16
1. Population étudiée	16
1.1. Recueil des patients	16
1.2. Critères de sélection.....	16
1.3. Recueil des données cliniques initiales et de suivi.....	18
1.4. Recueil des données biologiques initiales et de suivi	18
1.5. Albuminurie	19
1.6. Recueil des données anatomopathologiques.....	19
1.7. Suivi des patients	20
2. Critère de jugement principal.....	21
3. Critère de jugement secondaire.....	21
4. Analyse des données.....	22
5. Analyse statistique.....	23
Résultats.....	24
1. Recueil des données.....	24
2. Caractéristiques démographiques initiales.....	25
3. Caractéristiques néphrologiques	26
4. Caractéristiques néphropathologiques du parenchyme sain.....	27
5. Comparaison des données évolutives.....	28
6. Facteurs de risque d'IRC de grade 3 ou plus à un an, population « néphrectomie pour cancer »	31
7. Données selon le rapport albuminurie / créatininurie, population « néphrectomie pour cancer ».....	33
8. Facteurs associés à l'apparition d'une IRC de stade 3 ou plus, population « donneurs vivants »	34
9. Comparaison en sous-groupes, stratification sur le DFG.....	35
Discussion.....	38
1. Synthèse des principaux résultats et données de la littérature	38
1.1. Facteurs de risque clinico-biologiques d'IRC post-néphrectomie pour cancer.....	38
1.2. Néphropathologie	39
1.3. Donneurs vivants.....	40
1.4. Conséquences de l'IR post chirurgicale.....	43
2. Force et faiblesses de l'étude	44
Conclusion	45
Bibliographie.....	46
Annexes	48

Résumé

Introduction :

Le but de ce travail est d'étudier les facteurs de risque cliniques, biologiques et anatomopathologiques d'apparition d'une insuffisance rénale chronique (IRC) de stade 3 ou plus dans une population de patients néphrectomisés pour cancer et d'étudier les similitudes et les différences d'évolution à 5 ans avec une population témoin de patients ayant eu une néphrectomie totale dans le cadre d'un don de rein de leur vivant.

Matériel et méthodes :

Entre 2009 et 2013, 119 patients ont eu une néphrectomie totale pour cancer du rein au CHRU de Lille. Soixante-cinq patients au stade non métastatique lors du diagnostic ou au cours du suivi ont été inclus. Entre 2008 et 2013, 62 patients ayant eu une néphrectomie dans le cadre d'un don de rein ont été inclus comme population témoin. Les items suivants ont été recueillis : facteurs de risque cardio-vasculaire, dosage de créatininémie préopératoire, à trois mois, un, trois et cinq ans, permettant le calcul du DFG estimé selon CKD-Epi et albuminurie au moment du recueil. Une analyse néphropathologique selon la classification Banff était effectuée sur le parenchyme rénal non tumoral ou sur les biopsies du greffon.

Résultats :

En analyse univariée, l'âge, l'HTA et le nombre de traitement antihypertenseur, l'eDFG préopératoire, le taux de glomérulosclérose et les

marqueurs néphropathologiques d'atteinte vasculaire étaient des facteurs de risque d'IRC modérée à sévère dans la population de néphrectomisés pour cancer. En analyse multivariée, seuls l'âge et la fonction rénale préopératoire étaient des facteurs de risque d'IRC significatifs (RR = 2,28/10 ans IC_{95%} [1,34 ; 4,4] et RR = 0,92/ml IC_{95%} [0,86 ; 0,96] respectivement). Les patients néphrectomisés pour cancer avaient un taux relatif de perte d'eDFG à trois mois moindre que les donneurs vivants (34,3% [±8,5] contre 29,1% [±14,7] ; p= 0,017). Cette différence se maintient au cours du temps. La pente de récupération dans le groupe « néphrectomie pour cancer » était de 1,06 ml/min/1,73m² (± 2,31) par an contre 0,96 ml/min/1,73m² (± 1,85) par an dans le groupe « donneurs vivants » avec une différence non significative (p= 0,83).

Conclusion :

L'insuffisance rénale chronique après néphrectomie totale pour cancer est favorisée par l'âge et une fonction rénale préopératoire diminuée. Le taux relatif de perte d'eDFG est inférieur dans la population « néphrectomie pour cancer » à celui de la population « donneurs vivants » mais la récupération d'environ 1 ml/min/1,73m² par an est comparable.

Introduction

L'insuffisance rénale chronique est reconnue comme un facteur de risque majeur de morbidité et de mortalité (1–5). Les patients porteurs d'un rein unique sont exposés au risque d'insuffisance rénale chronique (6). En cas de découverte d'un cancer du rein, la chirurgie s'impose même si le patient présente un ou des facteurs de risque d'IRC post-néphrectomie ou s'il est déjà insuffisant rénal chronique.

La chirurgie conservatrice dans la prise en charge des cancers du rein s'est nettement développée ces dernières années afin de protéger les patients du risque d'IRC à long terme en préservant au maximum le capital néphronique, devenant le gold standard (7,8). Il persiste toutefois nombre de situations où la néphrectomie totale s'impose à visée de contrôle carcinologique. Les malades ne pouvant bénéficier d'une chirurgie partielle car une néphrectomie totale est nécessaire pour des raisons carcinologiques ou chirurgicales, sont exposés à ce risque. Le risque d'évolution vers une maladie rénale chronique des patients porteurs d'un rein unique est connu mais il n'est pas systématiquement évalué ni pris en charge de manière précoce.

Le but de ce travail est d'évaluer le risque évolutif vers une maladie rénale chronique après néphrectomie pour cancer en se basant sur l'association de facteurs de risque présents au moment de la chirurgie et de juger de l'évolution néphrologique à 5 ans.

Pour juger de cela, l'idée est de comparer cette population à une cohorte de donneurs vivants dont la procédure a abouti après sélection à un prélèvement et à une greffe rénale. En effet, du fait d'une exposition au risque imposé de vivre avec un rein unique, ces donneurs sont étroitement surveillés et nous disposons chez eux de l'évolution néphrologique post-don. Pour des raisons éthiques, ces donneurs sont

sélectionnés et sont exclus les candidats présentant le moindre facteur de risque connu d'évolution défavorable de la fonction rénale. Il s'agit donc là d'une population saine au départ pouvant représenter une cohorte comparative de qualité.

En cas d'émergence de facteurs prédictifs de maladie rénale post-néphrectomie, nous pourrions ainsi envisager d'une part d'étendre les indications de néphrectomie partielle de nécessité chez des patients à risque d'insuffisance rénale et d'autre part d'organiser une prise en charge néphrologique précoce à visée préventive.

Par ailleurs, la découverte d'anomalies néphropathologiques rénales et en particulier vasculaires au niveau du parenchyme rénal indemne de tumeur, permettrait peut-être d'affiner la prédiction de ce risque évolutif.

Matériel et méthodes

1. Population étudiée

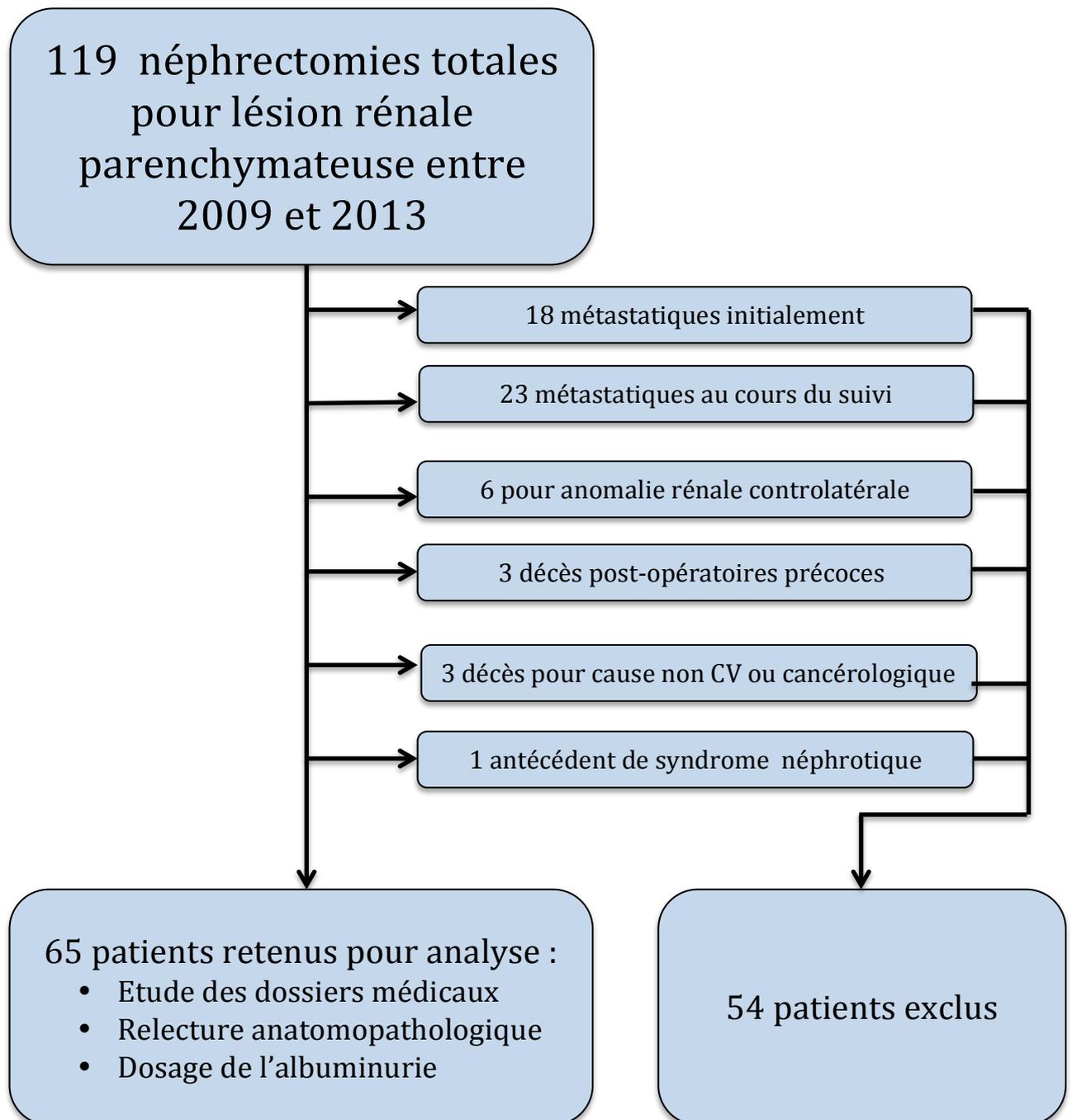
1.1. Recueil des patients

Entre 2009 et 2013, 119 patients ont subi une néphrectomie totale ouverte ou laparoscopique pour prise en charge d'une tumeur rénale sporadique au CHRU de Lille. Soixante-deux procédures de greffe rénale à partir de donneur vivant ont eu lieu au CHRU de Lille entre 2008 et 2013.

1.2. Critères de sélection

Sur les 119 patients opérés d'une néphrectomie totale entre 2009 et 2013, 54 patients ont été exclus. La sélection des patients est présentée dans la figure 1.

Tous les patients ayant fait l'objet d'un prélèvement de rein dans le cadre de la procédure de transplantation à partir de donneurs vivants ont été inclus. Les critères de sélection des donneurs vivants sont détaillés dans les « recommandations formalisées d'experts sur le prélèvement et la greffe à partir de donneurs vivants » (9).

Figure 1: Flow Chart, population « néphrectomie pour cancer »

1.3. Recueil des données cliniques initiales et de suivi

Les données cliniques de ces patients ont été recueillies à partir des dossiers informatisés sur le logiciel « Sillage » ainsi que sur le logiciel « Diane » regroupant les consultations anesthésiques pour les patients néphrectomisés pour cancer du rein. Étaient extraites du registre « CRISTAL » de l'Agence de Biomédecine les informations concernant les donneurs vivants.

Les données démographiques initiales concernaient les principaux facteurs de risque de maladie rénale. Il s'agissait de l'âge au moment de la néphrectomie, du poids, de la taille (permettant de juger de l'existence d'une surcharge pondérale en calculant l'IMC), des facteurs de risque cardio-vasculaire (HTA et nombre de traitement antihypertenseur, diabète, dyslipidémie, tabagisme).

Les données cliniques recueillies concernant le suivi étaient l'HTA, son caractère contrôlé ou non, et le nombre de traitement antihypertenseur, permettant de juger de l'apparition ou de l'aggravation d'une hypertension artérielle. Les médecins traitants étaient contactés en cas de données manquantes ou imprécises.

1.4. Recueil des données biologiques initiales et de suivi

Les mesures de créatininémie préopératoire, puis post-opératoire à trois mois, un an, trois et cinq ans étaient collectées. L'estimation du débit de filtration glomérulaire par la formule CKD-Epi était calculée selon la formule disponible sur le site de la Société Française de Néphrologie (10). Nous avons considéré comme standardisées IDMS toutes les mesures de créatininémie réalisées.

1.5. Albuminurie

Un dosage annuel de l'albuminurie rapportée à la créatininurie sur échantillon était effectué chez le donneur vivant lors des consultations de contrôle. Un dosage d'albuminurie était effectué au moment de l'étude chez les patients néphrectomisés pour cancer du rein.

Nous avons calculé le rapport d'albuminurie sur créatininurie et considéré comme significatif un ratio supérieur à 30 mg/g de créatinine.

1.6. Recueil des données anatomopathologiques

En ce qui concerne la population de néphrectomies pour cancer, une relecture des lames a été nécessaire pour l'analyse du parenchyme rénal non tumoral. Elle a été réalisée de manière rétrospective sur les pièces de néphrectomie (Dr Viviane Gnemmi, CHRU de Lille).

Pour la population de donneurs vivants, le rein « donné » était systématiquement biopsié chez le receveur à 3 mois de la transplantation. En effet, un protocole de biopsie systématique du greffon rénal à 3 mois est en place au CHRU de Lille. Celui-ci permet de détecter dans 65 % des cas des lésions histologiques induisant une prise en charge thérapeutique : non décroissance de dose d'anticalcineurine en cas de lésions de rejet aigu ou au contraire diminution des doses en cas de lésions vasculaires ou de fibrose à risque d'aggravation sous anticalcineurine (11).

Les lésions rénales ont été évaluées de manière systématique selon la classification Banff (12) avec un grading permettant une uniformisation. Les lésions sont classées en lésions inflammatoires de rejet aigu et lésions chroniques. Nous avons retenu pour l'analyse les lésions chroniques

correspondantes aux lésions vasculaires (endartérite fibreuse {cv}, hyalinose artériolaire {ah}, fibrose interstitielle {ci}, et atrophie tubulaire {ct}) (Annexe 3).

Était également noté le nombre de glomérules sclérosés par rapport au nombre de glomérules sains.

Cela permettait de juger d'une néphropathie vasculaire au moment de la néphrectomie pour la population « néphrectomie pour cancer » et d'apprécier l'éventuelle présence de lésions néphrologiques préexistantes au don, qui sous-tendrait l'apparition d'une maladie rénale.

En cas de protéinurie significative de débit glomérulaire (supérieure à 500mg/g de créatininurie) lors du suivi, l'analyse était complétée par une immunofluorescence afin de faire la part entre une albuminurie d'hyperfiltration, en lien avec la néphrectomie, et une pathologie glomérulaire sous-jacente.

1.7. Suivi des patients

Le suivi des donneurs vivants était effectué selon les « recommandations formalisées d'experts sur le prélèvement et la greffe à partir de donneurs vivants » de l'Agence de Biomédecine (9). Le suivi des patients néphrectomisés pour cancer était effectué de manière régulière à visée de surveillance oncologique et de la fonction rénale selon le schéma de surveillance proposé dans les recommandations de prise en charge en oncurologie de l'AFU.

2. Critère de jugement principal

Afin d'identifier les facteurs de risque de survenue d'une insuffisance rénale chronique après néphrectomie, nous avons analysé les données en fonction de l'apparition ou non d'une insuffisance rénale chronique de stade 3 ou plus à un an de l'intervention.

3. Critère de jugement secondaire

Afin de déterminer quelles variables étaient prédictives d'un risque de survenue d'albuminurie significative, nous avons analysé les données en fonction de la présence ou non d'une albuminurie supérieure à 30 mg/g de créatininurie au moment du dernier suivi.

4. Analyse des données

Nous avons en premier lieu analysé les données démographiques, néphrologiques, néphropathologiques initiales ainsi que les données évolutives des deux populations afin de juger de leur comparabilité.

Dans un second temps, nous avons analysé la répartition des variables, dans le groupe « néphrectomie pour cancer », puis dans le groupe « donneurs vivants », en fonction de l'apparition ou non d'une insuffisance rénale de stade 3 ou plus à un an. Nous avons déterminé en univarié puis en multivarié les facteurs de risque de maladie rénale chronique post-néphrectomie.

Nous avons ensuite analysé la répartition des variables en fonction de l'apparition ou non d'une albuminurie supérieure à 30 mg/g de créatininurie dans la population « néphrectomie pour cancer ».

Pour terminer, nous avons comparé les deux populations en sous-groupes, après stratification selon l'apparition ou non d'une IRC de stade 3 ou plus à un an.

5. Analyse statistique

Les variables qualitatives sont exprimées en nombre et pourcentage. La distribution des variables quantitatives a été testée par le test de Shapiro-Wilk. Elles sont exprimées en moyenne et écart-type si la distribution est paramétrique et en médiane et interquartile si la distribution est non paramétrique.

La comparaison des variables qualitatives a été réalisée par le test du chi 2. La comparaison des variables quantitatives a été réalisée par le test t de Student si la distribution est paramétrique et par le test de Mann-Whitney si la distribution est non paramétrique.

L'impact de chaque variable a ensuite été évalué par un modèle de régression logistique. Les variables significatives en analyse univariée ont été introduites de façon conditionnelle descendante pour l'analyse multivariée.

Pour chaque analyse statistique, le seuil de signification retenu était fixé à 0,05.

Résultats

1. Recueil des données

Au total, 127 patients ont été inclus. Soixante-cinq dans le groupe « néphrectomie pour cancer » et 62 dans le groupe « néphrectomie pour don de rein ». Toutes les données démographiques et néphrologiques préopératoires ont été retrouvées. Toutes les créatininémies à 3 mois ont été récupérées, 124 (97,5%) à un an, 111 (87%) à trois ans et 76 (59,8%) à 5 ans.

Dans le groupe « donneurs vivants », le suivi moyen des patients était de 4,7 ans ($\pm 0,94$) contre 4,0 ($\pm 1,5$) dans le groupe « néphrectomie pour cancer ».

Les données concernant l'HTA au moment du suivi ont pu être recueillies chez 116 patients (91,3%), celles concernant la protéinurie chez 109 patients (85,8%). La relecture néphropathologique a pu être réalisée chez 61 (93,8%) des patients du groupe « néphrectomie pour cancer ». Une biopsie à trois mois a été retrouvée pour 60 des donneurs vivants (96,7%).

2. Caractéristiques démographiques initiales

Le Tableau 1 compare les données démographiques et les facteurs de risque cardiovasculaire des deux populations. Elles n'étaient comparables pour aucune des variables étudiées hormis concernant la présence d'un tabagisme. La population « néphrectomie pour cancer » était plus âgée, majoritairement masculine, et présentait significativement plus d'HTA, d'obésité, de dyslipidémie et de diabète. Le nombre de facteurs de risque cumulé était également significativement plus important que chez les donneurs vivants.

Tableau 1 : Comparaison des deux populations, données démographiques

	Donneurs Vivants n=62		Néphrectomie pour cancer N=65		P=
Sexe ratio	0,58		1,32		0,025
Age (ans)	47	(± 11,6)	62,5	(± 12,2)	<0,001
BMI (kg/m²)	24,5	(± 2,98)	28,2	(± 7,65)	0,001
Obésité (BMI >30)	0	(0%)	15	(23,1%)	<0,001
HTA	4	(6,45%)	38	(58,5%)	<0,001
Diabète	0	(0%)	8	(12,3%)	0,006
Tabac	18	(29%)	15	(23,1%)	0,574
Dyslipidémie	11	(17,7%)	26	(40%)	0,01
Nombre FdR	0,53	(± 0,67)	1,57	(± 1,29)	<0,001

3. Caractéristiques néphrologiques

Le tableau 2 compare les caractéristiques néphrologiques des deux populations. Le groupe « donneurs vivants » avait un taux de créatinémie significativement plus bas, une eDFG selon la formule CKD-Epi plus importante et un taux de MRC de stade 2 ou 3 plus faible.

Tableau 2 : Comparaison des deux populations, données néphrologiques

	Donneurs Vivants n=62		Néphrectomie pour cancer N=65		P=
Créatininémie pré-op (mg/L)	8,15	(± 1,38)	9,88	(± 2,67)	<0,001
Estimation CKD-Epi (ml/min/1,73m²)	96,8	(± 14,3)	76,1	(± 19,6)	<0,001
Stade MRC :					<0,001
• Stade 1	38	(61,3%)	16	(24,6%)	
• Stade 2	24	(38,7%)	33	(50,8%)	
• Stade 3	0	(0%)	16	(24,6%)	

4. Caractéristiques néphropathologiques du parenchyme sain

Le tableau 3 décrit la comparaison des résultats concernant les données néphropathologiques. Les biopsies à trois mois des reins transplantés présentaient significativement moins de glomérulosclérose, de fibrose interstitielle, d'atrophie tubulaire, de fibrose intimale et de hyalinose artériolaire.

Tableau 3 : Comparaison des deux populations, données néphropathologiques

	Donneurs Vivants n=62		Néphrectomie pour cancer N=65		P=
Glomérulosclérose (%)	3,39	(± 5,24)	7,17	(± 8,5)	0,003
Fibrose interstitielle	0,28	(± 0,58)	0,67	(± 0,77)	0,002
Atrophie tubulaire	0,38	(± 0,61)	0,67	(± 0,77)	0,024
Fibrose intimale	0,82	(± 0,72)	1,54	(± 0,70)	<0,001
Hyalinose artériolaire	0,41	(± 0,68)	1,16	(± 0,78)	<0,001

5. Comparaison des données évolutives

Les données de comparaison concernant l'évolution des patients après la néphrectomie sont retrouvées dans les figures 2 et 3 et dans l'annexe 6.

On note une diminution moyenne de l'eDFG de 22,8 points à 3 mois dans le groupe « néphrectomie pour cancer » soit de 29,1%. Dans le groupe « donneurs vivants », celle-ci était de 33,1 points soit 34,3%. Cette différence était significative ($p=0,017$) et stable au cours du temps.

Dans les deux groupes, on observe ensuite une récupération progressive pour atteindre une eDFG moyen de 61 ml/min/1,73m² et 69 ml/min/1,73m² respectivement dans les groupes « néphrectomie pour cancer » et « donneurs vivants » à cinq ans de suivi.

La pente de récupération dans le groupe « néphrectomie pour cancer » était de 1,06 ml/min/1,73m² ($\pm 2,31$) par an contre 0,96 ml/min/1,73m² ($\pm 1,85$) par an dans le groupe « donneurs vivants » avec une différence non significative ($p=0,83$).

À trois mois, 70,8 % des patients du groupe « néphrectomie pour cancer » atteignaient une MRC de stade 3 ou plus. Ce chiffre tombait à 52 % à 5 ans. Un patient a atteint le stade 5 de MRC. Ce patient était âgé de 81 ans au moment de la néphrectomie et avait une eDFG de 39,8 ml/min/1,73m² en préopératoire.

Les caractéristiques des patients ayant atteint une MRC de stade 4 ou 5 à 5 ans, dans ce groupe, sont détaillées dans l'annexe 5.

À trois mois, 58 % des patients du groupe « donneurs vivants » atteignaient une MRC de stade 3. Ce chiffre tombait à 26,5 % à 5 ans. Aucun patient n'atteignait une MRC de stade 4 ou 5.

L'aggravation ou l'apparition d'une HTA était significativement plus importante dans le groupe « néphrectomie pour cancer » avec 36% des patients concernés contre seulement 3,8% dans le groupe « donneurs vivants » ($p < 0,001$).

Dans le groupe « néphrectomie pour cancer », le rapport moyen de l'albuminurie sur la créatininurie était de 82,2 mg/g (± 234). Seize patients avaient une albuminurie supérieure à 30 mg/g de créatininurie (27 %) dont 4 supérieures à 300 mg/g de créatininurie (6,7%).

Figure 2 : Évolution des eDFG dans les deux populations

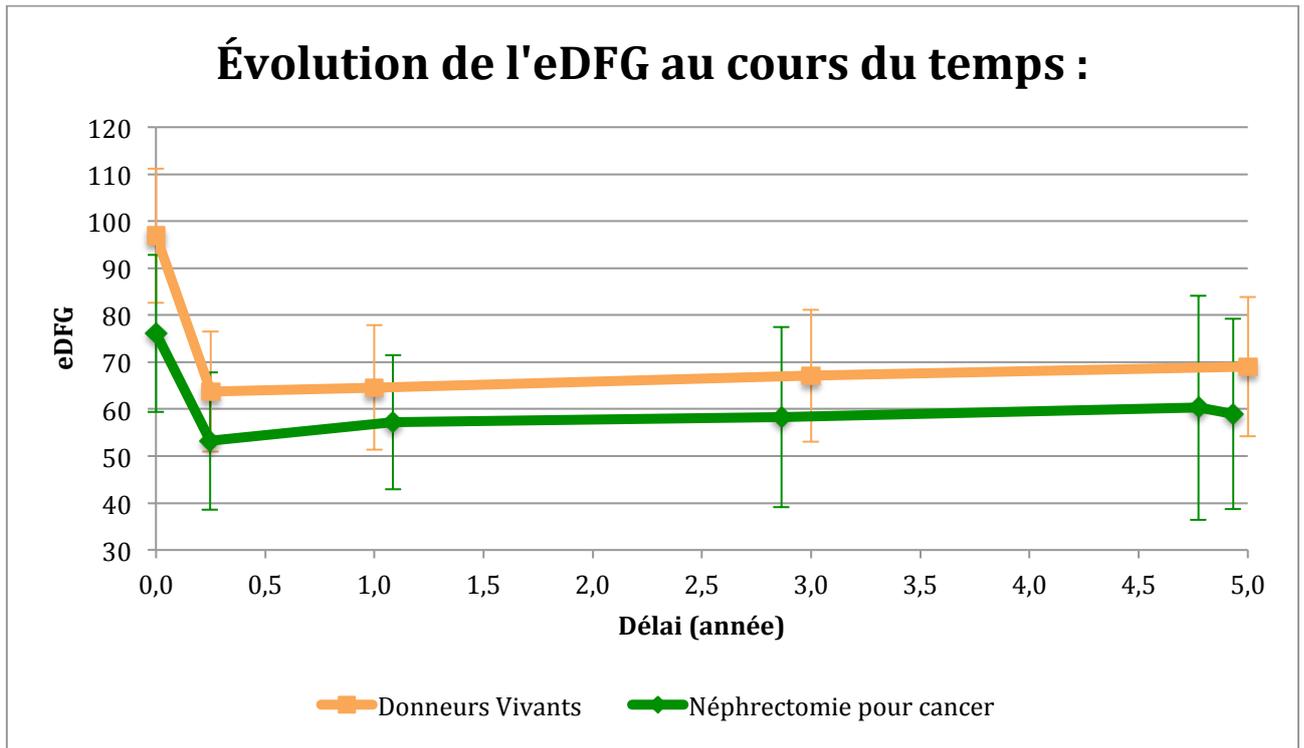
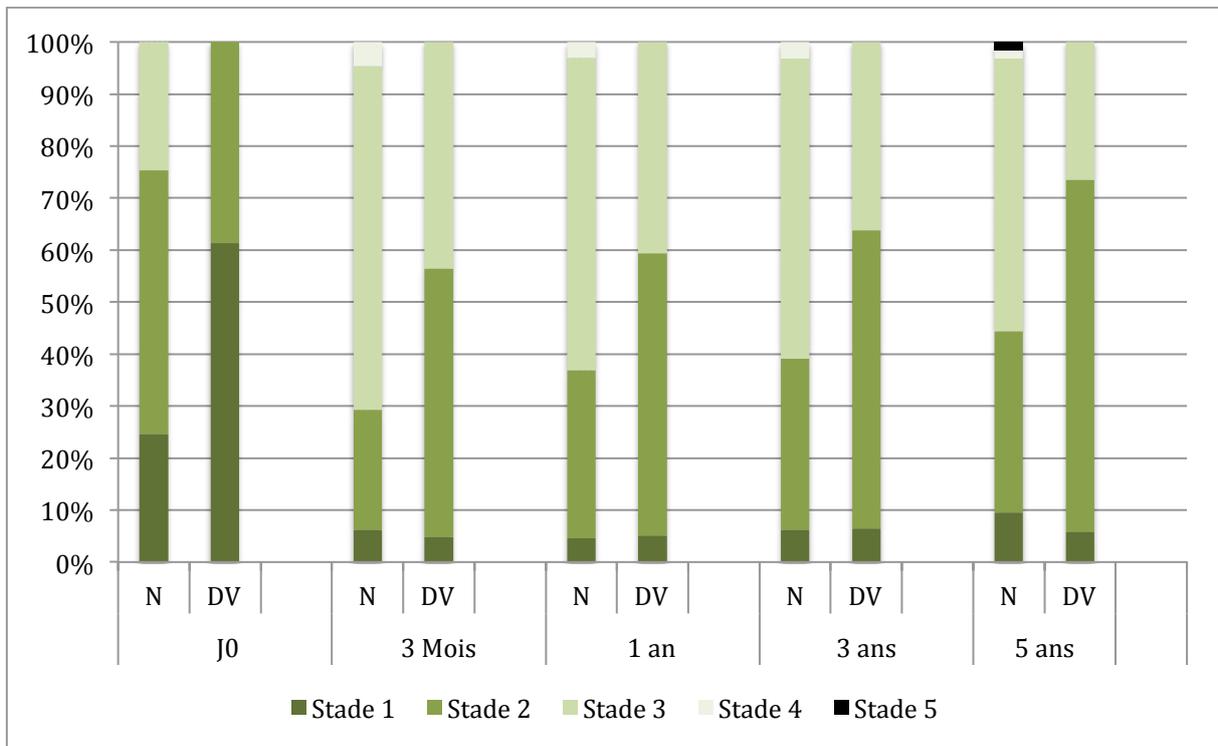


Figure 3 : Évolution des stades de MRC dans les deux populations

(N = Néoplasies ; DV = Donneurs Vivants)



6. Facteurs de risque d'IRC de grade 3 ou plus à un an, population « néphrectomie pour cancer »

Les facteurs de risque sont résumés dans les tableaux 4, 5 et 6.

En analyse univariée, l'âge du patient, la présence d'une HTA, le nombre de traitement anti-HTA, la créatininémie initiale ainsi que l'eDFG étaient des facteurs de risque de développer une insuffisance rénale de grade 3 ou plus à un an.

Le taux de glomérulosclérose, ainsi que le degré de fibrose interstitielle, d'atrophie tubulaire et de fibrose intimale étaient également des facteurs de risque en analyse univariée.

Le tabac semblait de manière surprenante être un facteur protecteur de survenue d'IRC de stade 3 ou plus.

Dans la population de néphrectomisés pour cancer, en analyse multivariée, l'augmentation d'un millilitre d'eDFG était protecteur avec un facteur de 0,92, tandis que l'augmentation de 10 ans d'âge multipliait par 2,28 le risque d'IRC de stade 3 ou plus (RR = 0,92 /ml IC_{95%} [0,86 ; 0,96] ; RR = 2,28 /10 ans IC_{95%} [1,34 ; 4,4] respectivement).

Les autres paramètres n'étaient pas retrouvés comme statistiquement significatifs en analyse multivariée.

Tableau 2 : Population « néphrectomie pour cancer », comparaison des données en fonction de l'eDFG à 1 an

	Stade 1-2 N=24		Stade 3-5 N=41		P=
Age (ans)	53,3	(± 12,9)	67,8	(7,94)	<0,001
HTA	10	(41,7%)	28	(68,3%)	0,066
Nombre Traitement HTA	0,92	(± 1,21)	1,59	(± 1,30)	0,042
Tabac	10	(41,7%)	5	(68,3%)	0,016
Créatininémie J0 (mg/L)	8,7	(± 2,02)	10,6	(± 2,78)	0,003
Estimation CKD-Epi J0 (ml/min/1,73m ²)	91,4	(± 15,8)	67,2	(± 15,9)	<0,001
Variation CKD A1	-18,32	(± 14,0)	-27,31	(± 13,5)	0,015
HTA suivi	12	(52,2%)	34	(85,0%)	0,011
Glomérulosclérose (%)	3,83%	(± 6,53)	9,12%	(± 8,89)	0,008
Fibrose interstitielle	0,36	(± 0,79)	0,85	(± 0,71)	0,022
Atrophie tubulaire	0,36	(± 0,79)	0,85	(± 0,71)	0,022
Fibrose intimale	1,32	(± 0,72)	1,67	(± 0,66)	0,068
Hyalinose artériolaire	1,14	(± 0,71)	1,18	(± 0,82)	0,831

Tableau 3 : Facteurs de risque et risque relatif d'IRC de stade 3 ou plus à 1 an, univariée

	RR	[IC] 95%	P=
Age	2,80	[1,78 ; 5,05]	<0,001
HTA	3,02	[1,07 ; 8,82]	0,04
Nombre Trt HTA	1,53	[1,01 ; 2,39]	0,049
Tabac	0,19	[0,05 ; 0,65]	0,009
CKD J0	0,90	[0,85 ; 0,94]	<0,001
Glomérulosclérose	1,12	[1,02 ; 1,24]	0,012
Fibrose Interstitielle	2,86	[1,24 ; 7,75]	0,02
Atrophie Tubulaire	2,86	[1,24 ; 7,75]	0,02
Fibrose Intimale	2,16	[0,98 ; 5,21]	0,06

Tableau 4 : Facteurs de risque et risque relatif d'IRC de stade 3 ou plus à 1 an, multivariée

	RR	[IC] 95%	P=
DFG à J0 (/ml)	0,92	[0,86 ; 0,96]	0,003
Age (/10 ans)	2,28	[1,34 ; 4,4]	0,006

7. Données selon le rapport albuminurie / créatininurie, population « néphrectomie pour cancer »

L'âge, le score ASA, la présence d'une HTA et le nombre de traitement anti-HTA, et la fonction rénale préopératoire étaient statistiquement associés à la présence d'un rapport albuminurie / créatininurie supérieur à 30 mg/g.

La présence d'une hyalinose artériolaire était également associée à ce risque. Le taux de glomérulosclérose n'était pas statistiquement significatif mais semblait s'en approcher ($p=0,059$).

Les autres paramètres histologiques n'étaient pas significatifs.

Tableau 5 : Comparaison des données en fonction du rapport Alb/Créat urinaire

	Alb/Créat <30 N=43		Alb/Créat >30 N=16		P=
ASA :					0,004
• 1	17	(39,5%)	0	(0%)	
• 2	23	(53,5%)	14	(87,5%)	
• 3	3	(9,98%)	2	(12,5%)	
HTA	22	(51,2%)	14	(87,5%)	0,025
Nombre de traitement	1,19	(± 1,26)	1,94	(± 1,18)	0,042
Créatininémie J0 (mg/L)	9,34	(± 2,14)	11,3	(± 3,15)	0,036
CKD-Epi J0 (ml/min/1,73m²)	79,7	(± 18,0)	66,9	(± 19,8)	0,033
Stade MRC :					0,02
• Stade 1	14	(32,6%)	1	(6,25%)	
• Stade 2	23	(53,5%)	8	(50,0%)	
• Stade 3	6	(14,0%)	7	(43,8%)	
Pourcentage Glomérulosclérose	5,51	(± 6,26)	11,5	(± 11,3)	0,059
Hyalinose Artériolaire	1,05	(± 0,71)	1,67	(± 0,72)	0,009
IRC 1 An	26	(60,5%)	12	(75,0%)	0,465
Age	3,72	(± 1,53)	4,94	(± 1,53)	0,011

L'immunofluorescence a été réalisée en cas d'albuminurie supérieure à 500 mg/g de créatininurie chez 5 patients. Elle était à chaque fois négative.

8. Facteurs associés à l'apparition d'une IRC de stade 3 ou plus, population « donneurs vivants »

Les facteurs associés à l'apparition d'une IRC de stade 3 ou plus dans la population « donneur vivant » étaient l'âge, l'hypertension artérielle et le nombre de traitement anti-HTA, et la fonction rénale initiale. Le tabac semblait là aussi jouer un rôle protecteur.

Les résultats sont détaillés dans le tableau 8.

Tableau 6 : Population « donneurs vivants », comparaison des données selon l'eDFG à 1 an

	IRC Stade 1-2 N=39		IRC Stade 3-5 N=23		P=
Age (ans)	42,1	(± 9,71)	54,1	(± 10,5)	<0,001
HTA	0	(0%)	4	(17,4%)	0,019
Nombre Traitement HTA	0	(± 0)	0,17	(± 0,39)	0,043
Tabac	14	(38,9%)	2	(8,7%)	0,025
Créatininémie J0 (mg/L)	7,86	(± 1,44)	8,48	(± 1,24)	<0,001
CKD-Epi J0 (ml/min/1,73m²)	104	(± 12,1)	86,5	(± 10,9)	<0,001

9. Comparaison en sous-groupes, stratification sur le DFG

Les tableaux 9 et 10 comparent les deux populations après stratification selon l'eDFG à un an avec comme valeur seuil 60 ml/min/1,73 m².

Dans les sous-groupes ne présentant pas d'IRC de stade 3 ou plus, on note que le taux de glomérulosclérose, de fibrose interstitielle et d'atrophie tubulaire n'étaient pas statistiquement différents dans les deux populations. Ces facteurs étaient retrouvés comme facteurs de risque d'IRC stade 3 ou plus en analyse univariée dans la population « néphrectomie pour cancer » mais pas dans la population « donneurs vivants ».

Les deux populations, même après stratification selon l'existence ou non d'une IRC de stade 3 ou plus, n'étaient pas comparables que ce soit sur les données démographiques, néphrologiques ou néphropathologiques. La population « néphrectomie pour cancer » y compris après stratification, était plus âgée, présentait plus de facteurs de risque cardio-vasculaire, une eDFG initiale moins élevée, et des lésions néphropathologiques plus sévères.

Tableau 7 : Comparaison des populations, stratification selon l'eDFG > 60 à 1 an

Population CKD > 60 A 1 an	Néphrectomie pour don N=39		Néphrectomie pour cancer N=24		P=
Age (ans)	42,1	(± 9,71)	53,3	(± 12,9)	0,001
BMI (kg/m ²)	24	(± 3,15)	27,3	(± 4,84)	0,005
Obésité (BMI >30 kg/m ²) :	0	(0%)	6	(25,0%)	0,003
HTA	0	(0,0%)	10	(41,7%)	<0,001
Nombre FdR	0,53	(± 0,65)	1,50	(± 1,47)	0,005
CKD-Epi J0 (ml/min/1,73m ²)	104,1	(± 12,1)	91,4	(± 15,8)	0,002
CKD-Epi A1 (ml/min/1,73m ²)	72,7	(± 10,0)	73,5	(± 13,3)	0,790
HTA suivi	1	(3,12%)	12	(52,2%)	0,001
Glomérulosclérose (%)	3,33	(± 4,71)	3,83	(± 6,53)	0,748
Fibrose interstitielle	0,33	(± 0,68)	0,36	(± 0,79)	0,882
Atrophie tubulaire	0,44	(± 0,69)	0,36	(± 0,79)	0,695
Fibrose intimale	0,78	(± 0,76)	1,32	(± 0,72)	0,009
Hyalinose artériolaire	0,40	(± 0,60)	1,14	(± 0,71)	<0,001
Alb / Créat urinaire	5,09	(± 8,01)	62,1	(± 178)	0,158

Tableau 8 : Comparaison des populations, stratification selon l'eDFG < 60 à 1 an

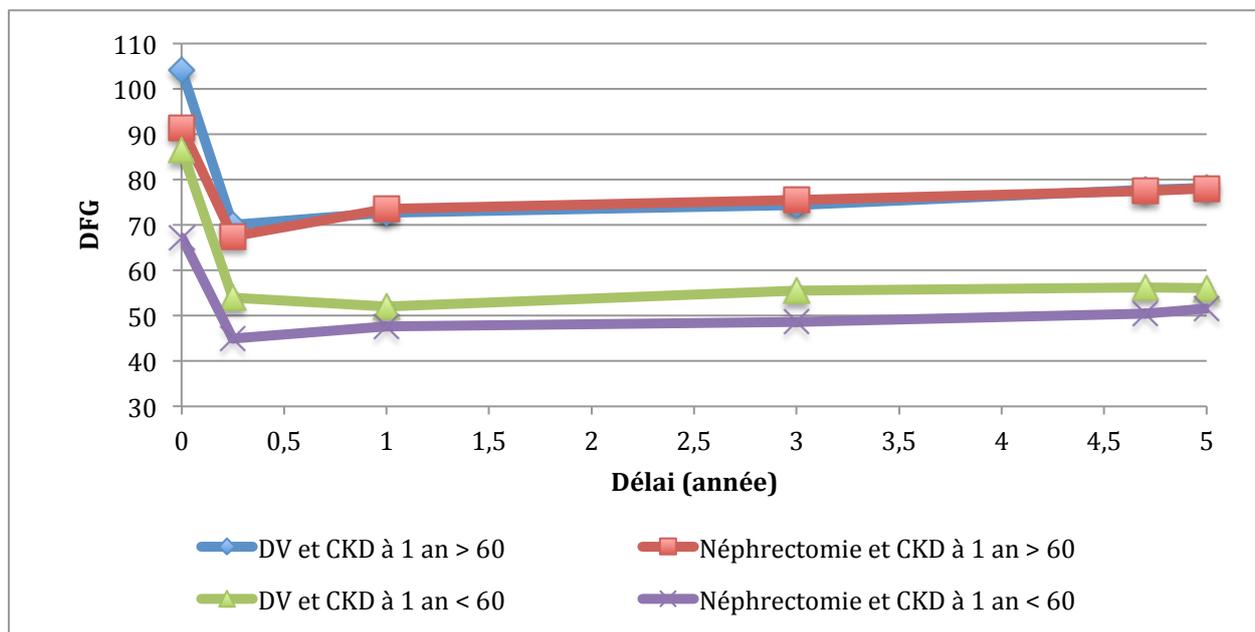
Population CKD < 60 A 1 an	Néphrectomie pour don N=23		Néphrectomie pour cancer N=41		P=
Age (ans)	54,1	(± 10,5)	67,8	(± 7,94)	<0,001
BMI (kg/m ²)	25,3	(± 2,59)	28,6	(± 8,91)	0,032
Obésité (BMI >30kg/m ²)	0	(0,0%)	9	(22,0%)	0,021
HTA	4	(17,4%)	28	(68,3%)	<0,001
Nombre FdR	0,48	(± 0,67)	1,61	(± 1,18)	<0,001
CKD-Epi J0 (ml/min/1,73m ²)	86,5	(± 10,9)	67,2	(± 15,9)	<0,001
CKD-Epi A1 (ml/min/1,73m ²)	52,0	(± 5,52)	47,6	(± 8,81)	0,019
HTA suivi	3	(14,3%)	34	(85,0%)	<0,001
Glomérulosclérose (%)	2,52	(± 4,95)	9,12	(± 8,89)	<0,001
Fibrose interstitielle	0,19	(± 0,40)	0,85	(± 0,71)	<0,001
Atrophie tubulaire	0,29	(± 0,46)	0,85	(± 0,71)	<0,001
Fibrose intimale	0,86	(± 0,73)	1,67	(± 0,66)	<0,001
Hyalinose artériolaire	0,50	(± 0,83)	1,18	(± 0,82)	0,005
Alb / Créat urinaire	9,31	(± 18,3)	93,3	(± 262)	0,056

La figure 4 montre l'évolution des eDFG en analyse en sous-groupes.

On remarque que lorsque l'eDFG à un an est supérieure à 60 ml/min/1,73m², les deux sous-populations évoluent de manière similaire avec une récupération équivalente (0,75 ml/min/1,73m² par an) et une moyenne d'eDFG similaire à 5 ans à 78 ml/min/1,73m².

Lorsque l'eDFG à un an est inférieure à 60 ml/min/1,73m², les deux sous-groupes évoluent également de manière similaire avec une récupération d'environ 1 ml/min/1,73m² par an. Cependant les moyennes d'eDFG chez les néphrectomisés pour cancer restaient toujours inférieures à celle des donneurs vivants.

Figure 4 : Évolution des eDFG en analyse en sous-groupes



Discussion

1. Synthèse des principaux résultats et données de la littérature

1.1. Facteurs de risque clinico-biologiques d'IRC post-néphrectomie pour cancer

En analyse univariée, l'âge du patient, la présence d'une HTA, le nombre de traitement anti-HTA, la créatininémie initiale ainsi que l'eDFG sont des facteurs de risque de développer une insuffisance rénale de grade 3 ou plus à un an.

Les facteurs de risque indépendants, en analyse multivariée, d'apparition d'une IRC de stade 3 ou plus retrouvés dans notre étude sont donc l'âge au moment de la néphrectomie et la fonction rénale préopératoire.

Ces résultats sont concordants avec les données de la littérature.

En effet, *Ito et al.* en 2004, dans une série rétrospective de 201 patients, identifiaient comme paramètres cliniques associés à une IRC post-néphrectomie totale (avec comme critère une créatininémie sérique supérieure à 1,4mg/L) : le sexe féminin, l'HTA, le diabète et la protéinurie préopératoire en analyse univariée. En analyse multivariée, ils retrouvaient l'HTA, le taux sérique de créatinine préopératoire et la protéinurie (13).

En 2013, *Kong et al.* dans une série rétrospective de 108 patients ayant une eDFG préopératoire par MDRD supérieure à 60 ml/min/1,73m² opérés soit d'une chirurgie partielle soit d'une néphrectomie totale, retrouvaient comme facteurs de risque d'IRC de stade 3 ou plus : un âge supérieur à 60 ans, une eDFG préopératoire inférieure à 80 ml/min/1,73m² et la réalisation d'une néphrectomie totale (14).

Ngo et al. en 2013 ont étudié 144 patients ayant eu une prise en charge chirurgicale par néphrectomie totale ou partielle d'un cancer du rein avec une eDFG préopératoire supérieure à 60 ml/min/1,73m² afin de créer un modèle clinique prédictif d'IRC après néphrectomie. Ils retrouvaient comme variables indépendantes en analyse multivariée l'âge (OR = 1.27 par 5 ans, IC_{95%} [1.07-1.51]), l'eDFG préopératoire (OR = 0.70 par 10 mL/min, IC_{95%} [0.56-0.89]) et la néphrectomie totale (OR = 4.78, IC_{95%} [2.08-10.99]) (15).

1.2. Néphropathologie

Salvatore et al. en 2013 ont étudié le parenchyme rénal non tumoral de pièces de néphrectomie (partielle ou totale). Chez 156 patients ayant un an de suivi, ils retrouvaient une augmentation significativement plus importante de la créatininémie chez les patients ayant une sclérose glomérulaire supérieure à 5%, une fibrose interstitielle ou atrophie tubulaire supérieure à 50% ou une artériosclérose modérée à sévère (16).

Garcia et al. en 2011 retrouvaient chez 45 patients d'âge moyen de 52 ans, ayant subi une néphrectomie partielle et n'ayant pas d'HTA, de diabète ou de maladie cardiovasculaire, une corrélation entre l'existence d'une fibrose interstitielle et une créatininémie préopératoire augmentée. Il n'y avait pas de corrélation entre les données d'histopathologie et la créatininémie augmentée en post-opératoire.

Gautam et al. en 2010 étudiaient 49 patients ayant eu une néphrectomie totale d'âge moyen de 56 ans. Ils retrouvaient une décroissance de l'eDFG, estimé par Cockcroft et Gault, de 9% par augmentation de 10% de la sclérose glomérulaire. Le délai de suivi moyen était court (19,7 mois) et les dosages

réalisés sans délai précis. Les autres données n'étaient pas significativement corrélées à une décroissance de l'eDFG : HTA, diabète, sexe, taille tumorale, coronaropathie, artériosclérose, fibrose interstitielle et atrophie tubulaire (17).

Sejima et al en 2015 ont inclus 100 patients opérés d'une néphrectomie totale ne présentant pas d'anomalie du rein controlatéral et ne présentant pas d'autre facteur pouvant influencer la fonction rénale préopératoire. Ils retrouvaient comme variable indépendante de détérioration sévère de la fonction rénale (définie par une variation de l'eDFG post-opératoire supérieure à la moyenne plus l'écart-type) un pourcentage élevé de glomérulosclérose. La mortalité spécifique cardiovasculaire était plus importante dans le groupe présentant une détérioration sévère et en cas de glomérulosclérose supérieure à 14%. Au contraire, un taux plus élevé de DFG préopératoire était associé à une détérioration légère de la fonction rénale (définie par une variation de l'eDFG inférieure à la moyenne moins l'écart type) (18).

Dans notre étude, nous n'avons pas pu mettre en évidence en néphropathologie de facteur de risque indépendant prédictif d'apparition d'une MRC post-néphrectomie. Leur significativité en analyse univariée n'était pas retrouvée en analyse multivariée, suggérant leur dépendance vis-à-vis des autres variables étudiées (âge et eDFG préopératoire).

1.3. Donneurs vivants

La sélection clinique et biologique rigoureuse des donneurs vivants avant le geste de néphrectomie garantie, semble-t-il, l'absence de lésion rénale patente, prémices d'une évolution défavorable vers l'IRC. En effet, l'analyse

des données néphropathologiques des donneurs vivants retrouve peu de glomérulosclérose et peu de lésions vasculaires.

En 2009, *Ibrahim et al.* étudiaient les conséquences à long terme du don de rein. Ils concluaient à un risque d'IRCT des donneurs vivants comparable à celui d'un groupe contrôle apparié sur l'âge, le sexe et l'ethnie. Quatre-vingt-cinq pourcents des patients avaient une eDFG supérieure à 60 ml/min/1,73m² après un suivi moyen de 12,2 ans ($\pm 9,2$ ans). La critique principale de cette étude était que le groupe contrôle n'était pas sélectionné de manière aussi drastique que ne le sont les donneurs vivants.

En 2014, *Muzaale et al.* ont comparé les risques de survenue d'IRCT chez les donneurs vivants à une population contrôle qui aurait été éligible au don de rein. Ils retrouvaient un risque de survenue d'IRCT à 15 ans de 30,8 pour 10.000 contre 3,9 pour 10.000 chez la population contrôle ($p < 0,001$). Le risque de la population générale était de 326 pour 10.000 (19).

Mjoen et al en 2014 ont comparé 1901 donneurs vivants à 32.621 patients contrôles qui auraient été éligibles au don. Ils retrouvaient une augmentation du risque de décès toute cause confondue (HR=1.30 IC_{95%} [1.11-1.52]), une augmentation du risque de décès de cause cardiovasculaire (HR=1.40 IC_{95%} [1.03-1.91]) et du risque d'IRCT (HR=11.38 IC_{95%} [4.37-29.6]).

Ces deux études ont fait l'objet de nombreuses critiques concernant notamment le choix du groupe contrôle et les différences de suivi entre les groupes (20).

Une étude prospective contrôlée est actuellement en cours avec un recul actuel de 3 ans. À trois ans de l'inclusion, la décroissance du DFG mesurée par la clairance de l'iohexol était de 0,36 ml/min/an ($\pm 7,55$) chez 194 patients

contrôles contre une augmentation de 1,47 ml/min/an ($\pm 5,02$) chez 198 donneurs ($p=0,005$). Il n'y avait pas de différence significative à 3 ans concernant l'HTA, l'albuminurie et la créatininurie. Étaient retrouvés plusieurs manifestations biologiques de l'IRC modérée chez les donneurs : une augmentation de la parathormone, de l'acide urique, de l'homocystéine et du potassium sérique ainsi qu'un taux d'hémoglobine plus bas (21).

Si les risques d'insuffisance rénale et de mortalité sont augmentés chez les donneurs vivants en comparaison à une population équivalente, il reste faible et ne devrait pas décourager le don de rein au regard du bénéfice escompté pour le receveur. Les résultats de ces études doivent cependant être expliqués aux donneurs potentiels et faire partie de l'information qui leur est délivrée.

Deux études ont tenté de déterminer si l'indication de la néphrectomie, c'est-à-dire le cancer, était un facteur de risque d'IRC au cours du suivi et donnent des résultats contradictoires. *Timsit et al.* en 2012 ont comparé 124 patients qui, ayant eu une néphrectomie totale, atteignaient les critères de don de rein à 124 donneurs vivants. Ils ont ensuite évalué la fonction rénale à 1, 2, 3 et 4 ans post-néphrectomie selon MDRD et Cockcroft. Ils retrouvaient une prévalence de MRC de stade 4 plus importante dans le groupe néphrectomie totale ($p<0,005$). La régression logistique ne retrouvait pas l'indication de la néphrectomie comme facteur de risque d'IRC mais retrouvait l'âge et la fonction rénale de base (22). Cependant les populations initiales n'étaient pas comparables du point de vue de l'âge, du sexe et de la fonction rénale de base, potentiels facteurs de confusion.

En 2014, *Lee et al* ont comparé 79 patients ayant eu une néphrectomie totale pour cancer localisé du rein à 79 donneurs vivants appariés sur le sexe, l'âge, les comorbidités et la fonction rénale préopératoire. Les populations étaient comparables. Le critère de jugement principal était l'apparition d'une eDFG selon MDRD inférieure à 60 ml/min/1,73m² avec un délai de suivi de 36 mois. Ils retrouvaient comme facteurs indépendants d'IRC post-opératoire l'indication de la néphrectomie, l'âge supérieur à 40 ans et une eDFG préopératoire inférieure à 110 ml/min/1,73 m² (23).

1.4. Conséquences de l'insuffisance rénale post-chirurgicale

Selon *Weight et al.* l'excès de perte de DFG, induite par une néphrectomie totale plutôt que par une néphrectomie partielle pour les lésion pT1b, était associée à une surmortalité cardiaque de 25% et à une surmortalité toutes causes confondues de 17% (24).

En 2013, *Lane et al.* ont étudié 4200 patients pris en charge pour tumeur du rein avec un suivi de 6,6 ans. Ils ont classé les patients en fonction de l'existence ou non d'un eDFG inférieure à 60 ml/min/1,73m² en préopératoire. Ils ont montré une augmentation du risque de décès en fonction du stade de MRC préopératoire (RR = 1,8 si stade 3 ; RR = 3,5 si stade 4 ; RR = 4,4 si stade 5). Le déclin annuel de l'eDFG était de 4,7% par an en cas de MRC préopératoire contre 0,7 % par an sinon. Un taux supérieur à 4 % était associé à une augmentation de 43 % de la mortalité (25). En 2015, la même équipe a étudié 4299 patients opérés d'un cancer du rein. Trois cohortes ont été constituées : No-CKD (patients ayant une eDFG supérieure à 60 ml/min/1,73m² en pré et post-opératoire), CKD-S (eDFG préopératoire supérieure à 60 ml/min/1,73m² mais post-opératoire inférieure à 60

ml/min/1,73m²) et CKD-M/S (DFG préopératoire inférieure à 60ml/min/1,73m²). En analyse multivariée, le groupe CKD-M/S avait un déclin de la fonction rénale, une mortalité toutes causes confondues, et une mortalité non carcinologique supérieure aux autres groupes. La mortalité toutes causes confondues était légèrement supérieure dans le groupe CKD-S par rapport au groupe No-CKD mais la stabilité de la fonction rénale et la mortalité non carcinologique étaient similaires. Une eDFG post-opératoire inférieure à 45 ml/min/1,73m² était prédictive d'une issue défavorable.

La MRC post-chirurgicale semblerait donc plus stable que la MRC d'étiologie médicale, approchant celle des patients non insuffisant rénaux (26).

2. Force et faiblesses de l'étude

L'originalité de cette étude était de rechercher à la fois les données cliniques et anatomopathologiques prédictives d'une insuffisance rénale post-néphrectomie dans une population de néphrectomisés pour cancer et dans une population de donneurs vivants. L'utilisation de la classification de Banff permettait une uniformisation des données anatomopathologiques et une corrélation avec les donneurs vivants.

Les données concernant les donneurs vivants étaient collectées de manière prospective.

Les principales faiblesses étaient les caractères unicentrique et rétrospectif des données concernant la population « néphrectomie pour cancer ».

Conclusion

Compte tenu de la sélection drastique des candidats au don de rein, les deux populations n'étaient évidemment pas comparables pour les variables étudiées que ce soit d'un point de vue clinique, néphrologique ou néphropathologique.

L'IRC de stade 3 ou plus, chez les patients ayant une néphrectomie totale pour cancer, est favorisée par l'âge et une fonction rénale préopératoire diminuée. Les facteurs de risque cardiovasculaire et les anomalies néphropathologiques du parenchyme rénal sain ne sont pas retrouvés dans l'analyse multivariée comme facteurs indépendants de prédiction d'une insuffisance rénale post-opératoire.

Le taux relatif de perte d'eDFG est inférieur dans la population « néphrectomie pour cancer » à celui de la population « donneurs vivants » mais la récupération d'environ 1 ml/min/1,73m² par an est comparable.

À trois mois, 70,8 % des patients des patients du groupe « néphrectomie pour cancer » atteignaient une MRC de stade 3 ou plus contre 58% dans le groupe « donneurs vivants ». Ces chiffres tombaient à 52 % et 26,5% à 5 ans respectivement.

Dans le groupe « donneurs vivants », aucun patient n'atteignait une MRC de stade 4 ou 5 contre deux dans le groupe « néphrectomie pour cancer ».

L'aggravation ou l'apparition d'une HTA était significativement plus importante dans le groupe « néphrectomie pour cancer »

Bibliographie

1. Consortium CKDP, others. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *The Lancet*. 2010;375(9731):2073–2081.
2. Fried LF, Katz R, Sarnak MJ, Shlipak MG, Chaves PHM, Jenny NS, et al. Kidney Function as a Predictor of Noncardiovascular Mortality. *J Am Soc Nephrol*. 12 janv 2005;16(12):3728-35.
3. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu C. Chronic Kidney Disease and the Risks of Death, Cardiovascular Events, and Hospitalization. *N Engl J Med*. 23 sept 2004;351(13):1296-305.
4. Weiner DE, Tighiouart H, Amin MG, Stark PC, MacLeod B, Griffith JL, et al. Chronic Kidney Disease as a Risk Factor for Cardiovascular Disease and All-Cause Mortality: A Pooled Analysis of Community-Based Studies. *J Am Soc Nephrol*. 5 janv 2004;15(5):1307-15.
5. Levey AS, Atkins R, Coresh J, Cohen EP, Collins AJ, Eckardt KU, et al. Chronic kidney disease as a global public health problem: approaches and initiatives—a position statement from Kidney Disease Improving Global Outcomes. *Kidney Int*. 2007;72(3):247–259.
6. Huang WC, Levey AS, Serio AM, Snyder M, Vickers AJ, Raj GV, et al. Chronic kidney disease after nephrectomy in patients with renal cortical tumours: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol*. 2006;7(9):735–740.
7. Campbell SC, Novick AC, Beldegrun A, Blute ML, Chow GK, Derweesh IH, et al. Guideline for Management of the Clinical T1 Renal Mass. *J Urol*. oct 2009;182(4):1271-9.
8. Ljungberg B, Bensalah K, Canfield S, Dabestani S, Hofmann F, Hora M, et al. EAU Guidelines on Renal Cell Carcinoma: 2014 Update. *Eur Urol*. mai 2015;67(5):913-24.
9. Kanfer A, Kourilsky O, Peraldi M-N, Combe C. *Néphrologie et troubles hydroélectrolytiques*. Elsevier Masson; 2014.
10. Meulders Q. Soc Néphrologie; calculateur CKD-EPI MDRD Cockcroft. Disponible sur: <http://www.sfndt.org/sn/eservice/calcul/eDFG.htm>
11. Bloch J. Intérêt de la biopsie systématique du greffon a 3 mois en transplantation rénale. 2013 [thèse de doctorat d'Université, médecine, néphrologie]. Université Lille 2, faculté de médecine.
12. Solez Kim., Axelsen RA, Benediktsson H, Burdick JF, Cohen AH, Colvin RB, et al. International standardization of criteria for the histologic diagnosis of renal allograft rejection: The Banff working classification of kidney transplant pathology. *Kidney Int*. août 1993;44(2):411-22.
13. Ito K, Nakashima J, Hanawa Y, Oya M, Ohigashi T, Marumo K, et al. The Prediction of Renal Function 6 Years After Unilateral Nephrectomy Using Preoperative Risk Factors. *J Urol*. janv 2004;171(1):120-5.
14. Kong HJ, Park JS, Kim DY, Shin HS, Jung HJ. Renal Function Following Curative Surgery for Renal Cell Carcinoma: Who Is at Risk for Renal Insufficiency? *Korean J Urol*. 2013;54(12):830.
15. Ngo TC, Hurley MP, Thong AE, Jeon SH, Leppert JT, Chung BI. Estimating the risk of chronic kidney disease after nephrectomy. *Can J Urol*. déc 2013;20(6):7035-41.

16. Salvatore SP, Cha EK, Rosoff JS, Seshan SV. Nonneoplastic renal cortical scarring at tumor nephrectomy predicts decline in kidney function. *Arch Pathol Lab Med.* 2013;137(4):531–540.
17. Gautam G, Lifshitz D, Shikanov S, Moore JM, Eggener SE, Shalhav AL, et al. Histopathological predictors of renal function decrease after laparoscopic radical nephrectomy. *J Urol.* nov 2010;184(5):1872-6.
18. Sejima T, Yumioka T, Yamaguchi N, Iwamoto H, Masago T, Morizane S, et al. Characterization of mild and severe post-radical nephrectomy renal functional deterioration utilizing histopathological evaluation of non-neoplastic nephrectomized renal parenchyma. *Int J Clin Oncol* [Internet]. 8 oct 2015 [cité 30 avr 2016]; Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/s10147-015-0909>
19. Muzaale AD, Massie AB, Wang M-C, Montgomery RA, McBride MA, Wainright JL, et al. Risk of End-Stage Renal Disease Following Live Kidney Donation. *JAMA.* 12 févr 2014;311(6):579.
20. Mjøen G, Hallan S, Hartmann A, Foss A, Midtvedt K, Øyen O, et al. Long-term risks for kidney donors. *Kidney Int.* juill 2014;86(1):162-7.
21. Kasiske BL, Anderson-Haag T, Israni AK, Kalil RS, Kimmel PL, Kraus ES, et al. A Prospective Controlled Study of Living Kidney Donors: Three-Year Follow-up. *Am J Kidney Dis.* juill 2015;66(1):114-24.
22. Timsit M-O, Nguyen KN, Rouach Y, Elie C, Loupy A, Fournier C, et al. Kidney function following nephrectomy: Similitude and discrepancies between kidney cancer and living donation. *Urol Oncol Semin Orig Investig.* juill 2012;30(4):482-6.
23. Lee SH, Kim DS, Cho S, Kim SJ, Kang SH, Park J, et al. Comparaison of postoperative estimated glomerular filtration rate between kidney donors and radical nephrectomy patients, and risk factors for postoperative chronic kidney disease: eGFR after RN and DN. *Int J Urol.* juill 2015;22(7):674-8.
24. Weight CJ, Larson BT, Fergany AF, Gao T, Lane BR, Campbell SC, et al. Nephrectomy Induced Chronic Renal Insufficiency is Associated With Increased Risk of Cardiovascular Death and Death From Any Cause in Patients With Localized cT1b Renal Masses. *J Urol.* avr 2010;183(4):1317-23.
25. Lane BR, Campbell SC, Demirjian S, Fergany AF. Surgically Induced Chronic Kidney Disease May be Associated with a Lower Risk of Progression and Mortality than Medical Chronic Kidney Disease. *J Urol.* mai 2013;189(5):1649-55.
26. Lane BR, Demirjian S, Derweesh IH, Takagi T, Zhang Z, Velet L, et al. Survival and Functional Stability in Chronic Kidney Disease Due to Surgical Removal of Nephrons: Importance of the New Baseline Glomerular Filtration Rate. *Eur Urol.* déc 2015;68(6):996-1003.
27. Renaudin K. Classifications de Banff. In: *Atlas de Pathologie rénale. Médecine Sciences Publications.* Flammarion: Médecine Science Publication; 2008. p. 825-51. (Formation Permanente).

Annexes

Annexe 1 : Classification TNM cancer du rein, selon l'EAU 2015

T - Primary tumour			
TX	Primary tumour cannot be assessed		
T0	No evidence of primary tumour		
T1	Tumour \leq 7 cm in greatest dimension, limited to the kidney		
	T1a	Tumour \leq 4 cm in greatest dimension, limited to the kidney	
	T1b	Tumour $>$ 4 cm but \leq 7 cm in greatest dimension	
T2	Tumour $>$ 7 cm in greatest dimension, limited to the kidney		
	T2a	Tumour $>$ 7 cm but \leq 10 cm in greatest dimension	
	T2b	Tumours $>$ 10 cm limited to the kidney	
T3	Tumour extends into major veins or perinephric tissues but not into the ipsilateral adrenal gland or beyond Gerota's fascia		
	T3a	Tumour grossly extends into the renal vein or its segmental (muscle-containing) branches, or invades perirenal and/or renal sinus fat (peripelvic), but not beyond Gerota's fascia	
	T3b	Tumour grossly extends into the vena cava (VC) below the diaphragm	
	T3c	Tumour grossly extends into vena cava above the diaphragm or invades the wall of the VC	
T4	Tumour invades beyond Gerota's fascia (including contiguous extension into the ipsilateral adrenal gland)		
N - Regional LNs			
NX	Regional LNs cannot be assessed		
N0	No regional LN metastasis		
N1	Regional LN metastasis		
M - Distant metastasis			
M0	No distant metastasis		
M1	Distant metastasis		
TNM stage grouping			
Stage I	T1	N0	M0
Stage II	T2	N0	M0
Stage III	T3	N0	M0
	T1, T2, T3	N1	M0
Stage IV	T4	Any N	M0
	Any T	Any N	M1

Annexe 2 : Classification Banff, d'après K. Renaudin (27)

Score de la glomérulite (« g »)	g0	Pas de glomérulite
	g1	Glomérulite dans < de 25% de glomérules
	g2	Glomérulite segmentaire ou globale dans 25 à 75 % des glomérules
	g3	Glomérulite dans > de 75 % des glomérules
Score de l'artérite intimale (« v »)	v0	Pas d'artérite
	v1	Artérite intimale légère à modérée au niveau d'au moins une section artérielle
	v2	Artérite intimale avec obstruction > de 25 % de la lumière vasculaire d'au moins une section artérielle
	v3	Artérite transmurale et/ou nécrose fibrinoïde de la média
*	Indique la présence de foyer de nécrose ischémique ou de suffusion hémorragiques	
Score de la capillarite péri-tubulaire (« pt »)	pt0	< 3 éléments par section capillaire ou < de 10 % de capillaires présentant plus de 3 éléments
	pt1	3 à 4 cellules par section capillaire
	pt2	5 à 10 cellules par section capillaire
	pt3	> de 10 cellules par sections capillaires
	*	Indique la présence exclusive de cellules mononucléées dans les capillaires péri-tubulaires
Score de la fibrose interstitielle (« ci »)	ci0	Fibrose interstitielle représentant moins de 5 % de la surface corticale
	ci1	Légère fibrose représentant de 6 à 25 % de la surface corticale
	ci2	Fibrose modérée représentant de 26 à 50 % de la surface corticale
	ci3	Fibrose sévère représentant > de 50 % de la surface corticale
Score de l'atrophie tubulaire (« ct »)	ct0	Pas de tube atrophique
	ct1	< de 25 % de tubes atrophiques au niveau du cortex
	ct2	de 26 à 50 % de tubes atrophiques au niveau du cortex
	ct3	> de 50 % de tubes atrophiques au niveau du cortex
Score de la glomérulopathie d'allogreffe (« cg »)	cg0	Pas de glomérulopathie : doubles contours de < de 10 % des anses capillaires
	cg1	Doubles contours de < de 25 % des anses capillaires du glomérule le plus atteint
	cg2	Doubles contours de 26 à 50 % des anses capillaires du glomérule le plus atteint
	cg3	Doubles contours de > de 50 % des anses capillaires du glomérule le plus atteint
Score de l'hyperplasie mésangiale (« mm »)	mm0	Pas d'hyperplasie mésangiale
	mm1	Hyperplasie mésangiale (au moins modérée) dans < de 25 % des glomérules
	mm2	Hyperplasie mésangiale (au moins modérée) dans 26 à 50 % des glomérules
	mm3	Hyperplasie mésangiale (au moins modérée) dans > de 50 % des glomérules
Score de l'endartérite fibreuse (« cv »)	cv0	Pas d'endartérite fibreuse
	cv1	Endartérite fibreuse réduisant le lumière vasculaire de < de 25 %
	cv2	Endartérite fibreuse réduisant le lumière vasculaire de 26 à 50 %
	cv3	Endartérite fibreuse réduisant le lumière vasculaire de > de 50 %
Score de la hyalinose artériolaire (« ah »)	ah0	Pas de hyalinose artériolaire
	ah1	Hyalinose légère à modérée d'au moins une artériole
	ah2	Hyalinose modérée à sévère d'au moins une artériole
	ah3	Hyalinose sévère de nombreuse artérioles

Annexe 3 : Classification des stades d'évolution de la maladie rénale chronique selon l'HAS

Stade	DFG (ml/min/1,73 m²)	Définition
1	≥ 90	Maladie rénale chronique * avec DFG normal ou augmenté
2	Entre 60 et 89	Maladie rénale chronique * avec DFG légèrement diminué
3	Stade 3A : entre 45 et 59 Stade 3B : entre 30 et 44	Insuffisance rénale chronique modérée
4	Entre 15 et 29	Insuffisance rénale chronique sévère
5	< 15	Insuffisance rénale chronique terminale

* avec marqueur d'atteinte rénale : hématurie, albuminurie, leucocyturie, ou anomalie morphologique ou histologique, ou marqueurs de dysfonction tubulaire, persistant plus de trois mois.

Annexe 4 : Caractéristiques des patients ayant une eDFG < 60 ml/min/1,73m² au moment du suivi :

Patient	Sexe	Age	BMI	HTA	Diabete	Tabac	Dyslipidemie	Nombre FdR	Creat J0	CKD J0	Age Suivi	Creat Suivi	CKD suivi	% Sclérose	ci	ct	cv	ah
1	M	81,0	24,6	1	0	0	0	1	16	39,8	87,5	43,8	12,8	21%	1	1	2	1
2	F	76,7	23,3	1	0	0	1	2	7	84,0	83,8	17	29,3	6%	0	0	2	1
3	F	66,1	29,7	1	1	0	0	2	16	33,3	71,4	17,9	30,2					
4	M	73,3	34,6	1	1	0	1	4	17,8	36,9	75,6	21	31,9	19%	2	2	2	2
5	M	82,6	28,6	1	0	0	1	2	11,6	58,1	85,0	19	33,4	12%	1	1	2	2
6	F	80,7	22,2	0	0	0	0	0	11	47,3	86,2	13,1	38,7	5%	1	1	1	1
7	M	67,4	40,5	1	1	1	1	5	11	68,9	70,9	17,1	41,5	9%	1	1	1	0
8	M	64,5	29,4	1	0	0	1	2	12,2	62,1	66,7	17,5	41,6	16%	1	1	1	1
9	F	79,0	23,4	0	0	0	0	0	7,2	79,9	81,9	12,5	42,1	11%	0	0	2	2
10	M	66,5	31,6	0	0	0	0	1	16	44,1	69,7	16,7	43,0					
11	F	64,8	28,3	1	1	0	1	3	9,3	64,8	71,8	13	43,2	21%	2	2	2	2
12	M	61,9	23,5	0	0	0	1	0	9,5	86,6	65,3	16,8	44,0	6%	0	0	1	1
13	F	80,2	24,4	1	0	0	1	2	10	53,2	84,1	11,7	44,7	21%	1	1	2	1
14	F	70,4	66,9	1	0	0	0	1	9	67,4	76,5	15,3	45,3	5%	1	1	1	0
15	M	70,6	25,4	1	0	0	0	1	13	55,0	72,9	15,5	45,7	8%	1	1	3	2
16	M	62,3	24,8	0	0	0	0	0	10	80,1	67,2	15,9	46,3	20%	1	1	1	1
17	M	61,6	24,1	1	0	1	1	3	13	58,7	66,5	15,7	47,2	1%	1	1	2	1
18	M	72,4	27,0	1	0	0	0	1	12	59,9	77,9	14,2	48,8	4%	0	0	2	1
19	F	64,9	21,3	0	0	0	1	1	8,7	70,2	67,9	11,4	51,5	9%	1	1	2	2
20	M	58,6	23,4	1	0	0	0	1	11	73,3	64,3	14,7	51,6	4%	0	0	1	0
21	M	57,1	29,1	1	0	0	0	1	10	83,1	64,0	14,5	52,5	10%	1	1	2	0
22	M	63,6	27,7	1	0	1	1	3	11	70,8	70,6	13,8	53,0	1%	2	2	2	0
23	F	74,7	24,3	1	0	0	0	1	8	72,5	80,4	10	54,7	11%	1	1	1	2
24	F	62,5	32,0	1	0	0	1	3	7,3	88,2	68,9	10,7	55,0	3%	0	0	1	1
25	M	64,9	22,2	0	0	0	0	1	9,4	83,7	68,4	13,5	55,2	3%	1	1	2	1
26	F	72,3	20,3	0	0	0	1	1	6	91,2	76,8	10,1	55,5	1%	0	0	1	1
27	M	75,4	23,8	1	0	0	0	2	8,9	83,4	80,8	12,2	56,7	34%	1	1	1	3
28	M	58,8	31,9	0	0	0	0	1	10,4	78,3	65,5	13,4	56,8	0	1	1	2	1
29	M	67,8	23,0	0	0	0	1	2	11	66,0	73,8	10	57,3	9%	1	1	2	1
30	F	79,5	24,1	1	0	0	0	1	8	70,1	85,3	9,3	57,4	13%	1	1	2	2
31	M	58,1	26,5	0	0	1	0	1	8	98,4	61,7	13,4	58,3	6%	0	0	2	2
32	M	53,3	25,3	0	0	1	0	1	9,4	92,0	59,8	13,5	58,6	0	0	0	2	1
33	M	66,2	29,1	1	0	1	1	3	10	78,0	71,6	12,5	58,8	13%	1	1	2	1
34	F	62,7	30,9	1	0	1	1	4	9,8	61,7	66,5	10,2	59,0	1%	0	0	3	0
35	M	57,4	55,4	1	0	0	1	3	10,5	78,2	60,6	13,3	59,3	5%	0	0	0	2
Total	35	68,0	28,6	65,7%	11,4%	20,0%	51,4%	1,7	10,5	69,1	72,8	14,9	47,5					

Annexe 5 : Caractéristiques carcinologiques

Néphrectomie pour cancer		N=65	
Stade pT :			
• pT1a	14	(21,5%)	
• pT1b	18	(27,7%)	
• pT2a	11	(16,9 %)	
• pT2b	8	(12,3%)	
• pT3a	10	(15,4%)	
• pT3b	4	(6,15%)	
Diamètre (cm)	7,03	(± 3,92)	
Histologie :			
• CC Claire	44	(67,7%)	
• CC Chromophile	9	(13,8%)	
• Carcinome Papillaire	7	(10,7%)	
• Oncocytome	2	(3,08%)	
• Autre	3	(4,62%)	
Grade de Fürhman :			
• Grade 2	25	(39,7%)	
• Grade 3	30	(47,6%)	
• Grade 4	8	(12,7%)	

Annexe 6: Comparaison des données évolutives des deux populations

	Donneur Vivant		Néphrectomie pour cancer		P=
CKD-ÉPI J0 (ml/min/1,73m²)	96,8	(± 14,3)	76,1	(± 19,6)	<0,001
MRC :					<0,001
• Stade 1	38	(61,3%)	16	(24,6%)	
• Stade 2	24	(38,7%)	33	(50,8%)	
• Stade 3	0	(0%)	16	(24,6%)	
CKD Épi M3 (ml/min/1,73m²)	63,7	(± 12,8)	53,2	(± 16,1)	<0,001
Variation CKD M3	-34,3%	(± 8,54)	-29,12%	(± 14,7)	0,017
MRC :					0,002
• Stade 1	2	(3,23%)	4	(6,15%)	
• Stade 2	24	(38,7%)	15	(23,1%)	
• Stade 3	36	(58,1%)	43	(66,2%)	
• Stade 4	0		3	(4,62%)	
CKD-ÉPI A1 (ml/min/1,73m²)	64,6	(± 13,3)	57,2	(± 16,4)	0,006
Variation CKD A1	-33,4%	(± 14,3)	-23,9%	(± 14,3)	<0,001
MRC :					0,047
• Stade 1	3	(5,08%)	3	(4,62%)	
• Stade 2	32	(54,2%)	21	(32,3%)	
• Stade 3	24	(40,7%)	39	(60,0%)	
• Stade 4	0		2	(3,08%)	
CKD-ÉPI A3 (ml/min/1,73m²)	67,1	(± 14,0)	58,3	(± 17,8)	0,004
Variation A3	-31,3%	(± 10,0)	-21,9%	(± 19,2)	0,001
MRC :					0,038
• Stade 1	3	(6,38%)	4	(6,25%)	
• Stade 2	27	(57,4%)	21	(32,8%)	
• Stade 3	17	(36,2%)	37	(57,8%)	
• Stade 4	0		2	(3,12%)	
CKD-Épi A5 (ml/min/1,73m²)	69,0	(± 14,8)	61,0	(± 19,1)	0,042
Variation CKD A5	-29,7%	(± 12,0)	-18,36%	(± 24,8)	0,012
MRC :					0,034
• Stade 1	2	(5,88%)	5	(11,9%)	
• Stade 2	23	(67,6%)	15	(35,7%)	
• Stade 3	9	(26,5%)	20	(47,6%)	
• Stade 4	0		2	(4,76%)	
Délais de suivi	4,0	(± 1,49)	4,78	(± 1,53)	0,007
CKD-Épi (ml/min/1,73m²)	69,2	(± 14,7)	60,3	(± 18,4)	0,005
Variation CKD-Épi	-29,0%	(± 10,9)	-19,64%	(20,3)	0,002
MRC :					0,013
• Stade 1	3	(5,66%)	6	(9,52%)	
• Stade 2	34	(64,2%)	22	(34,9%)	
• Stade 3	16	(30,2%)	33	(52,4%)	
• Stade 4	0		1	(1,59%)	
• Stade 5	0		1	(1,59%)	
Aggravation/apparition HTA ?					<0,001
• Oui	2	(3,8%)	23	(36,5%)	
• Non	51	(96,2%)	40	(63,5%)	
Rapport Alb/Creat U (mg/g)	6,86	(± 13,3)	82,2	(± 234)	0,017

AUTEUR : RODRIGUES Stanislas

Date de Soutenance : Lundi 27 juin 2016

Titre de la Thèse : Fonction rénale à 5 ans après néphrectomie totale : similitudes et différences entre cancer du rein et donneurs vivants. Facteurs de risque de maladie rénale chronique modérée à sévère après néphrectomie totale pour cancer.

Thèse - Médecine - Lille 2016

Cadre de classement : Urologie, Néphrologie

DES + spécialité : DES Chirurgie Générale – DESC Urologie

Mots-clés : Néphrectomie – Cancer du rein - Insuffisance rénale chronique – Facteurs de risque – Donneurs vivants.

Introduction :

Le but de ce travail est d'étudier les facteurs de risque cliniques, biologiques et anatomopathologiques d'apparition d'une insuffisance rénale chronique (IRC) de stade 3 ou plus dans une population de patients néphrectomisés pour cancer et d'étudier les similitudes et les différences d'évolution à 5 ans avec une population témoin de patients ayant eu une néphrectomie totale dans le cadre d'un don de rein de leur vivant.

Matériel et méthodes :

Entre 2009 et 2013, 119 patients ont eu une néphrectomie totale pour cancer du rein au CHRU de Lille. Soixante-cinq patients au stade non métastatique lors du diagnostic ou au cours du suivi ont été inclus. Entre 2008 et 2013, 62 patients ayant eu une néphrectomie dans le cadre d'un don de rein ont été inclus comme population témoin. Les items suivants ont été recueillis : facteurs de risque cardio-vasculaire, dosage de créatininémie préopératoire, à trois mois, un, trois et cinq ans, permettant le calcul du DFG estimé selon CKD-Epi et albuminurie au moment du recueil. Une analyse néphropathologique selon la classification Banff était effectuée sur le parenchyme rénal non tumoral ou sur les biopsies du greffon.

Résultats :

En analyse univariée, l'âge, l'HTA et le nombre de traitement antihypertenseur, l'eDFG préopératoire, le taux de glomérulosclérose et les marqueurs néphropathologiques d'atteinte vasculaire étaient des facteurs de risque d'IRC modérée à sévère dans la population de néphrectomisés pour cancer. En analyse multivariée, seuls l'âge et la fonction rénale préopératoire étaient des facteurs de risque d'IRC significatifs (RR = 2,28/10 ans IC_{95%} [1,34 ; 4,4] et RR = 0,92/ml IC_{95%} [0,86 ; 0,96] respectivement). Les patients néphrectomisés pour cancer avaient un taux relatif de perte d'eDFG à trois mois moindre que les donneurs vivants (34,3% [±8,5] contre 29,1% [±14,7] ; p= 0,017). Cette différence se maintient au cours du temps. La pente de récupération dans le groupe « néphrectomie pour cancer » était de 1,06 ml/min/1,73m² (±2,31) par an contre 0,96 ml/min/1,73m² (±1,85) par an dans le groupe « donneurs vivants » avec une différence non significative (p= 0,83).

Conclusion :

L'insuffisance rénale chronique après néphrectomie totale pour cancer est favorisée par l'âge et une fonction rénale préopératoire diminuée. Le taux relatif de perte d'eDFG est inférieur dans la population « néphrectomie pour cancer » à celui de la population « donneurs vivants » mais la récupération d'environ 1 ml/min/1,73m² par an est comparable.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Arnauld VILLERS

Assesseurs : Monsieur le Professeur Christian NOËL

Madame le Docteur Viviane GNEMMI

Directeur : Monsieur le Docteur Sébastien BOUYÉ