



Incidence et morbi mortalité des tumeurs urothéliales après transplantation rénale : étude multicentrique française

Marine Hutin

► To cite this version:

Marine Hutin. Incidence et morbi mortalité des tumeurs urothéliales après transplantation rénale : étude multicentrique française. Médecine humaine et pathologie. 2019. dumas-02871277

HAL Id: dumas-02871277

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02871277>

Submitted on 17 Jun 2020

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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - ShareAlike 4.0 International License

UNIVERSITE DE MONTPELLIER
FACULTE DE MEDECINE MONTPELLIER-NIMES

THESE

Pour obtenir le titre de
DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Par
Marine HUTIN

Le 14 juin 2019

TITRE

**Incidence et morbi mortalité des tumeurs urothéliales après
transplantation rénale : étude multicentrique française**

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Rodolphe Thuret

JURY

Président: Monsieur le Professeur Rodolphe Thuret

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Stéphane Droupy

Monsieur le Professeur Georges Mourad

Monsieur le Docteur François Iborra

Membre invité :

Monsieur le Docteur Nicolas Abdo

ANNEE UNIVERSITAIRE 2018 - 2019

PERSONNEL ENSEIGNANT

Professeurs Honoraires

ALLIEU Yves
 ALRIC Robert
 ARNAUD Bernard
 ASTRUC Jacques
 AUSSILLOUX Charles
 AVEROUS Michel
 AYRAL Guy
 BAILLAT Xavier
 BALDET Pierre
 BALDY-MOULINIER Michel
 BARMES Jean-Louis
 BARMES Pierre
 BANSARD Nicole
 BAYLET René
 BILLIARD Michel
 BLARD Jean-Marie
 BLAYAC Jean Pierre
 BLOTMAN Francis
 BONNEL François
 BOUDET Charles
 BOURGEOIS Jean-Marie
 BRUEL Jean Michel
 BUREAU Jean-Paul
 BRUNEL Michel
 CALLIS Albert
 CANAUD Bernard
 CASTELNAU Didier
 CHAPTAL Paul-André
 CIURANA Albert-Jean
 CLOT Jacques
 D'ATHIS Françoise
 DEMAILLE Jacques
 DESCOMPS Bernard
 DIMEGLIO Alain

DUBOIS Jean Bernard
 DUMAS Robert
 DUMAZER Romain
 ECHENNE Bernard
 FABRE Serge
 FREREBEAU Philippe
 GALIFER René Benoît
 GODLEWSKI Guilhem
 GRASSET Daniel
 GROLLEAU-RAOUX Robert
 GUILHOU Jean-Jacques
 HERTAULT Jean
 HUMEAU Claude
 JAFFIOL Claude
 JANBON Charles
 JANBON François
 JARRY Daniel
 JOYEUX Henri
 LAFFARGUE François
 LALLEMANT Jean Gabriel
 LAMARQUE Jean-Louis
 LAPEYRIE Henri
 LESBROS Daniel
 LOPEZ François Michel
 LORIOT Jean
 LOUBATIERES Marie
 Madeleine
 MAGNAN DE BORNIER
 Bernard
 MARY Henri
 MATHIEU-DAUDE Pierre
 MEYNADIER Jean
 MICHEL François-Bernard
 MICHEL Henri

MION Charles
 MION Henri
 MIRO Luis
 NAVARRO Maurice
 NAVRATIL Henri
 OTHONIEL Jacques
 PAGES Michel
 PEGURET Claude
 PELISSIER Jacques
 POUGET Régis
 PUECH Paul
 PUJOL Henri
 PUJOL Rémy
 RABISCHONG Pierre
 RAMUZ Michel
 RIEU Daniel
 RIOUX Jean-Antoine
 ROCHEFORT Henri
 ROSSI Michel
 ROUANET DE VIGNE LAVIT
 Jean Pierre
 SAINT AUBERT Bernard
 SANCHO-GARNIER Hélène
 SANY Jacques
 SEGARNBIEUX François
 SENAC Jean-Paul
 SERRE Arlette
 SIMON Lucien
 SOLASSOL Claude
 THEVENET André
 VIDAL Jacques
 VISIER Jean Pierre

Professeurs Emérites

ARTUS Jean-Claude
 BLANC François
 BOULENGER Jean-Philippe
 BOURREL Gérard
 BRINGER Jacques
 CLAUSTRES Mireille
 DAURES Jean-Pierre
 DAUZAT Michel
 DEDET Jean-Pierre
 ELEDJAM Jean-Jacques
 GUERRIER Bernard
 JOURDAN Jacques

MARES Pierre
 MAURY Michèle
 MILLAT Bertrand
 MAUDELONDE Thierry
 MONNIER Louis
 PREFAUT Christian
 PUJOL Rémy
 SULTAN Charles
 TOUCHON Jacques
 VOISIN Michel
 ZANCA Michel

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

PU-PH de classe exceptionnelle

ALBAT Bernard - Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
ALRIC Pierre - Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option chirurgie vasculaire)
BACCINO Eric - Médecine légale et droit de la santé
BASTIEN Patrick - Parasitologie et mycologie
BONAFE Alain - Radiologie et imagerie médicale
CAPDEVILA Xavier - Anesthésiologie-réanimation
COLSON Pascal – Anesthésie-réanimation
COMBE Bernard - Rhumatologie
COSTA Pierre - Urologie
COTTALORDA Jérôme - Chirurgie infantile
COUBES Philippe – Neurochirurgie
COURTET Philippe – Psychiatrie d'adultes, addictologie
CRAMPETTE Louis - Oto-rhino-laryngologie
CRISTOL Jean Paul - Biochimie et biologie moléculaire
DAVY Jean Marc - Cardiologie
DE LA COUSSAYE Jean Emmanuel - Anesthésiologie-réanimation
DELAPORTE Eric - Maladies infectieuses ; maladies tropicales
DEMOLY Pascal – Pneumologie, addictologie
DE WAZIERES Benoît - Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
DOMERGUE Jacques - Chirurgie générale
DUFFAU Hugues - Neurochirurgie
DUJOLS Pierre - Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication
ELIAOU Jean François - Immunologie
FABRE Jean Michel - Chirurgie générale
FRAPIER Jean-Marc – Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
GUILLLOT Bernard - Dermato-vénéréologie
HAMAMAH Samir-Biologie et Médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
HEDON Bernard-Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
HERISSON Christian-Médecine physique et de réadaptation
JABER Samir-Anesthésiologie-réanimation
JEANDEL Claude-Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
JONQUET Olivier-Réanimation ; médecine d'urgence
JORGENSEN Christian-Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie
KOTZKI Pierre Olivier-Biophysique et médecine nucléaire
LANDAIS Paul-Epidémiologie, Economie de la santé et Prévention
LARREY Dominique-Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
LEFRANT Jean-Yves-Anesthésiologie-réanimation
LE QUELLEC Alain-Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
MARTY-ANE Charles - Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
MERCIER Jacques - Physiologie
MESSNER Patrick – Cardiologie
MONDAIN Michel – Oto-rhino-laryngologie
PELISSIER Jacques-Médecine physique et de réadaptation
RENARD Eric-Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale
REYNES Jacques-Maladies infectieuses, maladies tropicales
RIBSTEIN Jean-Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
RIPART Jacques-Anesthésiologie-réanimation
ROUANET Philippe-Cancérologie ; radiothérapie
SCHVED Jean François-Hématologie; Transfusion
TAOUREL Patrice-Radiologie et imagerie médicale
UZIEL Alain -Oto-rhino-laryngologie
VANDE PERRE Philippe-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
YCHOU Marc-Cancérologie ; radiothérapie

PU-PH de 1^{re} classe

AGUILAR MARTINEZ Patricia-Hématologie ; transfusion
AVIGNON Antoine-Nutrition
AZRIA David -Cancérologie ; radiothérapie
BAGHDADLI Amaria-Pédopsychiatrie ; addictologie
BEREGI Jean-Paul-Radiologie et imagerie médicale
BLAIN Hubert-Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
BLANC Pierre-Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
BORIE Frédéric-Chirurgie digestive
BOULOT Pierre-Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale

CAMBONIE Gilles -Pédiatrie
 CAMU William-Neurologie
 CANOVAS François-Anatomie
 CARTRON Guillaume-Hématologie ; transfusion
 CHAMMAS Michel-Chirurgie orthopédique et traumatologique
 CHANQUES Gérald – Anesthésie-réanimation
 CORBEAU Pierre-Immunologie
 COSTES Valérie-Anatomie et cytologie pathologiques
 CYTEVAL Catherine-Radiologie et imagerie médicale
 DADURE Christophe-Anesthésiologie-réanimation
 DAUVILLIERS Yves-Physiologie
 DE TAYRAC Renaud-Gynécologie-obstétrique, gynécologie médicale
 DEMARIA Roland-Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
 DEREURE Olivier-Dermatologie – vénéréologie
 DE VOS John – Cytologie et histologie
 DROUPY Stéphane -Urologie
 DUCROS Anne-Neurologie
 GARREL Renaud – Oto-rhino-laryngologie
 HAYOT Maurice - Physiologie
 KLOUCHE Kada-Réanimation ; médecine d'urgence
 KOENIG Michel-Génétique moléculaire
 LABAUGE Pierre- Neurologie
 LAFFONT Isabelle-Médecine physique et de réadaptation
 LAVABRE-BERTRAND Thierry-Cytologie et histologie
 LAVIGNE Jean-Philippe – Bactériologie – virologie, hygiène hospitalière
 LECLERCQ Florence-Cardiologie
 LEHMANN Sylvain-Biochimie et biologie moléculaire
 LE MOING Vincent – Maladies infectieuses, maladies tropicales
 LUMBROSO Serge-Biochimie et Biologie moléculaire
 MARIANO-GOULART Denis-Biophysique et médecine nucléaire
 MATECKI Stéfan -Physiologie
 MEUNIER Laurent-Dermato-vénéréologie
 MOREL Jacques - Rhumatologie
 MORIN Denis-Pédiatrie
 NAVARRO Francis-Chirurgie générale
 PETIT Pierre-Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
 PERNEY Pascal-Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
 PRUDHOMME Michel - Anatomie
 PUJOL Jean Louis-Pneumologie ; addictologie
 PUJOL Pascal-Biologie cellulaire
 PURPER-OUAKIL Diane-Pédopsychiatrie ; addictologie
 QUERE Isabelle-Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option médecine vasculaire)
 SOTTO Albert-Maladies infectieuses ; maladies tropicales
 TOUITOU Isabelle-Génétique
 TRAN Tu-Anh-Pédiatrie
 VERNHET Hélène-Radiologie et imagerie médicale

PU-PH de 2ème classe

ASSENAT Éric-Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
 BERTHET Jean-Philippe-Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
 BOURDIN Arnaud-Pneumologie ; addictologie
 CANAUD Ludovic-Chirurgie vasculaire ; Médecine Vasculaire
 CAPDEVIELLE Delphine-Psychiatrie d'Adultes ; addictologie
 CAPTIER Guillaume-Anatomie
 CAYLA Guillaume-Cardiologie
 COLOMBO Pierre-Emmanuel-Cancérologie ; radiothérapie
 COSTALAT Vincent-Radiologie et imagerie médicale
 COULET Bertrand-Chirurgie orthopédique et traumatologique
 CUVILLON Philippe-Anesthésiologie-réanimation
 DAIEN Vincent-Ophtalmologie
 DORANDEU Anne-Médecine légale -
 DUPEYRON Arnaud-Médecine physique et de réadaptation
 FAILLIE Jean-Luc – Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique, addictologie
 FESLER Pierre-Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
 GAUJOUX Viala Cécile-Rhumatologie
 GENEVIEVE David-Génétique
 GODREUIL Sylvain-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
 GUILLAUME Sébastien-Urgences et Post urgences psychiatriques -
 GUILPAIN Philippe-Médecine Interne, gériatrie et biologie du vieillissement; addictologie

GUIU Boris-Radiologie et imagerie médicale
 HERLIN Christian – Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique, brulologie
 HOUDE Nadine-Cancérologie ; radiothérapie
 JACOT William-Cancérologie ; Radiothérapie
 JUNG Boris-Réanimation ; médecine d'urgence
 KALFA Nicolas-Chirurgie infantile
 KOUYOUMDJIAN Pascal-Chirurgie orthopédique et traumatologique
 LACHAUD Laurence-Parasitologie et mycologie
 LALLEMANT Benjamin-Oto-rhino-laryngologie
 LE QUINTREC Moglie - Néphrologie
 LETOUZEY Vincent-Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
 LONJON Nicolas - Neurologie
 LOPEZ CASTROMAN Jorge-Psychiatrie d'Adultes ; addictologie
 LUKAS Cédric-Rhumatologie
 MAURY Philippe-Chirurgie orthopédique et traumatologique
 MILLET Ingrid-Radiologie et imagerie médicale
 MORANNE Olivier-Néphrologie
 NAGOT Nicolas-Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication
 NOCCA David-Chirurgie digestive
 PANARO Fabrizio-Chirurgie générale
 PARIS Françoise-Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
 PASQUIE Jean-Luc-Cardiologie
 PEREZ MARTIN Antonia-Physiologie
 POUDEROUX Philippe-Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
 RIGAU Valérie-Anatomie et cytologie pathologiques
 RIVIER François-Pédiatrie
 ROGER Pascal-Anatomie et cytologie pathologiques
 ROSSI Jean François-Hématologie ; transfusion
 ROUBILLE François-Cardiologie
 SEBBANE Mustapha-Anesthésiologie-réanimation
 SIRVENT Nicolas-Pédiatrie
 SOLASSOL Jérôme-Biologie cellulaire
 STOEBSNER Pierre – Dermato-vénéréologie
 SULTAN Ariane-Nutrition
 THOUVENOT Éric-Neurologie
 THURET Rodolphe-Urologie
 VENAIL Frédéric-Oto-rhino-laryngologie
 VILLAIN Max-Ophtalmologie
 VINCENT Denis -Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
 VINCENT Thierry-Immunologie
 WOJTUSCISZYN Anne-Endocrinologie-diabétologie-nutrition

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

1^{re} classe :

COLINGE Jacques - Cancérologie, Signalisation cellulaire et systèmes complexes

2^{ème} classe :

LAOUDJ CHENIVESSE Dalila - Biochimie et biologie moléculaire

VISIER Laurent - Sociologie, démographie

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - Médecine générale

1^{re} classe :

LAMBERT Philippe

2^{ème} classe :

AMOUYAL Michel

PROFESSEURS ASSOCIES - Médecine Générale

CLARY Bernard

DAVID Michel

PROFESSEUR ASSOCIE - Médecine

BESSIS Didier - Dermato-vénéréologie

MEUNIER Isabelle – Ophtalmologie

MULLER Laurent – Anesthésiologie-réanimation

PERRIGAULT Pierre-François - Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence

ROUBERTIE Agathe – Pédiatrie

Maîtres de Conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers

MCU-PH Hors classe

BOULLE Nathalie – Biologie cellulaire
CACHEUX-RATABOUL Valère-Génétique
CARRIERE Christian-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
CHARACHON Sylvie-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
FABBRO-PERAY Pascale-Epidémiologie, économie de la santé et prévention
HILLAIRE-BUYS Dominique-Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
GIANILY-BLAIZOT Muriel – Hématologie, transfusion
PELLESTOR Franck-Cytologie et histologie
PUJOL Joseph-Anatomie
RICHARD Bruno-Thérapeutique ; addictologie
RISPAIL Philippe-Parasitologie et mycologie
SEGONDY Michel-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

MCU-PH de 1^{re} classe

BADIOU Stéphanie-Biochimie et biologie moléculaire
BOUDOUSQ Vincent-Biophysique et médecine nucléaire
BOURGIER Céline-Cancérologie ; Radiothérapie
BRET Caroline -Hématologie biologique
COSSEE Mireille-Génétique Moléculaire
GABELLE DELOUSTAL Audrey-Neurologie
GIRARDET-BESSIS Anne-Biochimie et biologie moléculaire
LAVIGNE Géraldine-Hématologie ; transfusion
LESAGE François-Xavier – Médecine et santé au travail
MATHIEU Olivier-Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
MENJOT de CHAMPFLEUR Nicolas-Neuroradiologie
MOUZAT Kevin-Biochimie et biologie moléculaire
PANABIERES Catherine-Biologie cellulaire
PHILIBERT Pascal-Biologie et médecine du développement et de la reproduction
RAVEL Christophe - Parasitologie et mycologie
SCHUSTER-BECK Iris-Physiologie
STERKERS Yvon-Parasitologie et mycologie
TUAILLON Edouard-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
YACHOUH Jacques-Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie

MCU-PH de 2^{ème} classe

BERTRAND Martin-Anatomie
DE JONG Audrey – Anesthésie-réanimation
DU THANH Aurélie-Dermato-vénéréologie
GALANAUD Jean Philippe-Médecine Vasculaire
GOUZI Farès-Physiologie
HERRERO Astrid – Chirurgie générale
JEZIORSKI Éric-Pédiatrie
KUSTER Nils-Biochimie et biologie moléculaire
MAKINSON Alain-Maladies infectieuses, Maladies tropicales
MURA Thibault-Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication
OLIE Emilie-Psychiatrie d'adultes ; addictologie
PANTEL Alix – Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
PERS Yves-Marie – Thérapeutique, addictologie
SABLEWSKI Vanessa – Anatomie et cytologie pathologiques
THEVENIN-RENE Céline-Immunologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - Médecine Générale

Maîtres de conférence de 1^{ère} classe

COSTA David

Maîtres de conférence de 2ème classe

FOLCO-LOGNOS Béatrice
OUDE-ENGBERINK Agnès

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES - Médecine Générale

GARCIA Marc
MILLION Elodie
PAVAGEAU Sylvain
REBOUL Marie-Catherine
SERAYET Philippe

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Maîtres de Conférences hors classe

BADIA Eric - Sciences biologiques fondamentales et cliniques

Maîtres de Conférences de classe normale

BECAMEL Carine - Neurosciences
BERNEX Florence - Physiologie
CHAUMONT-DUBEL Séverine - Sciences du médicament et des autres produits de santé
CHAZAL Nathalie - Biologie cellulaire
DELABY Constance - Biochimie et biologie moléculaire
GUGLIELMI Laurence - Sciences biologiques fondamentales et cliniques
HENRY Laurent - Sciences biologiques fondamentales et cliniques
LADRET Véronique - Mathématiques appliquées et applications des mathématiques
LAINE Sébastien - Sciences du Médicament et autres produits de santé
LE GALLIC Lionel - Sciences du médicament et autres produits de santé
LOZZA Catherine - Sciences physico-chimiques et technologies pharmaceutiques
MAIMOUN Laurent - Sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé
MOREAUX Jérôme - Science biologiques, fondamentales et cliniques
MORITZ-GASSER Sylvie - Neurosciences
MOUTOT Gilles - Philosophie
PASSERIEUX Emilie - Physiologie
RAMIREZ Jean-Marie - Histologie
TAULAN Magali - Biologie Cellulaire

PRATICIENS HOSPITALIERS UNIVERSITAIRES

CLAIRE DAIEN-Rhumatologie
BASTIDE Sophie-Epidémiologie, économie de la santé et prévention
GATINOIS Vincent-Histologie, embryologie et cytogénétique
PINETON DE CHAMBRUN Guillaume-Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
SUCHE François-Régis – Chirurgie générale
TORRE Antoine-Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale

Remerciements :

A mes maîtres et membres du jury :

Monsieur le Professeur Rodolphe Thuret

Chef du service d'urologie et de transplantation rénale

CHU de Montpellier

Merci de me faire l'honneur de présider ce jury et pour m'avoir fait confiance pour mener à vos côtés ce travail à bien. Merci pour votre soutien sur ce projet auprès du CTAFU. Vos qualités chirurgicales et pédagogiques sont un exemple pour moi : j'ai beaucoup appris au cours de mes passages dans votre service toujours dans un climat bienveillant et de bonne humeur. Veuillez trouver dans ce travail l'expression de toute ma gratitude.

Monsieur le Professeur Stéphane Droupy

Chef du service d'urologie

CHU de Nîmes

Merci d'avoir accepté de juger mon travail en tant que membre du jury. Merci pour ces deux passages en tant qu'interne dans votre service qui m'ont appris la rigueur et la précision nécessaires dans mon futur métier. Veuillez recevoir l'expression de mon profond respect.

Monsieur le Professeur Georges Mourad

*PUPH du service de néphrologie et transplantation rénale,
CHU de Montpellier*

Vous me faites l'honneur de faire partie des membres de ce jury. Je vous remercie pour l'intérêt que vous avez porté à ce sujet. Votre présence est la démonstration de l'entente entre ces deux équipes. Veuillez trouver dans ce travail l'expression de mon profond respect.

Monsieur le Docteur François Iborra

PH du service d'urologie et transplantation rénale,

Urologue Transplantateur,

CHU de Montpellier

Je ne sais pas si je vais réussir à trouver les mots pour exprimer l'importance des remerciements que je voudrais vous adresser. Vous m'avez énormément appris et transmis durant mes passages dans le service et je suis admirative de l'étendue de vos connaissances théoriques et chirurgicales. Merci d'avoir grandement participé à ce projet par vos remarques avisées et votre investissement. Merci pour votre patience, vos encouragements et vos conseils dans les moments de doutes. Veuillez trouver dans ce travail ma sincère reconnaissance.

Monsieur le Docteur Nicolas Abdo

*PH du service d'urologie et de transplantation rénale,
CHU de Montpellier*

Merci de m'avoir fait le plaisir et l'honneur de faire partie de ce jury aujourd'hui. Ta gentillesse, ton écoute, tes qualités chirurgicales et ta patience à toute épreuve font de toi un chirurgien avec qui j'ai beaucoup aimé travailler et qui m'a beaucoup appris. Merci pour tout.

N'oublions pas que 2 taco valent mieux qu'un.

A toutes les personnes qui ont rendu possible la réalisation de ce travail :

A tous les centres qui ont participé à l'étude :

- **Pr Marc Olivier Timsit, Dr Caroline Pettenati, Jérémie Gallon** de l'Hôpital Européen Georges Pompidou
- **Pr Georges Karam, Dr Julien Branchereau, Oussama Heldhli et Clarisse Kerleau** du CHU de Nantes
- **Pr Lionel Badet, Dr Xavier Matillon** du CHU de Lyon
- **Pr Laurent Salomon, Dr Irène Cholley** du CHU Henri Mondor
- **Dr Thomas Bessede** (MCU) du CHU Bicêtre
- **Pr Yann Neuzillet** de l'hôpital Foch
- **Pr Grégoire Robert, Pr Henri Bensadoun, Clément Allenet** du CHU de Bordeaux
- **Pr Luc Cormier, Dr Alexandre Schneider, Victor Leclercq** du CHU de Dijon
- **Dr Frédérico Sallusto** du CHU de Toulouse
- **Pr Aurélien Descazeaud** du CHU de Limoges
- **Dr Benoit Peyronnet, Dr Juliette Hascoet** du CHU de Rennes
- **Dr Sebastien Bouye** du CHU de Lille
- **Pr Eric Lechevallier, Dr Sophie Delaporte, François Lannes** du CHU de Marseille
- **Dr Jean Michel Boutin, Louis Paul Berthelot** du CHU de Tours
- **Dr Valérie Garrigue** du CHU de Montpellier

Au docteur **Jean Emmanuel Serre** pour l'intérêt que vous avez porté à ce travail.

A **Simon Thezenas** merci pour le travail immense que vous avez fourni pour les statistiques de cette étude. Merci pour votre patience et votre rigueur nous ayant permis d'aboutir à ce résultat.

A ma famille :

A **ma bonne maman** qui veille sur moi. Pour toutes tes histoires et tes chansons, pour moi il y aura toujours une poule rousse et un maître renard quelque part.

A **mon grand père Christian**, merci pour ta présence même avec retenue, grâce toi je sais ranger un bûcher et qu'il faut taper fort des pieds pour éloigner les vipères dans le champ.

A **ma Granny**, toujours présente avec une oreille attentive et de bons conseils. La sole au beurre ne sera jamais aussi bonne que chez toi c'est prouvé. Merci de faire de Carteret une maison pleine de souvenirs et toujours aussi accueillante chaque année.

A **mon grand père Roland**, cette furieuse partie de mikado et pour le caractère Hutin boudeur que tu m'as légué. J'espère que tu serais fier de ta petite fille.

A **Grand Mère**, qui veille sur moi.

A ma grande tante **Christine**, comme dirait le copain tu étais toujours pleine de vie. Mais par contre tu coupes pas plus que les pointes hein ?

A **mes parents** qui ont toujours été là pour moi. Merci pour votre soutien sans faille sans lequel je ne serais pas arrivée jusqu'ici. Merci pour votre amour et votre éducation qui m'a permis d'être ce que je suis après 29 années. A toi **Maman** pour ton écoute toujours attentive et ton magique gâteau au chocolat. N'oublie pas de penser à toi. A toi **Papa** pour m'avoir transmis l'amour de la cuisine et des bandes dessinées. N'oublie pas de prendre soin de toi. J'espère vous rendre fière aujourd'hui, autant que je suis fière de vous. Profitez et surtout soyez heureux.

A ma sœur **Flore**, merci d'avoir fait ces 10695 km pour me soutenir. Tu es une des personnes les plus importante de ma vie et malgré la distance je sais qu'on pourra toujours compter l'une sur l'autre. On n'est pas toujours d'accord, on est différente et c'est ce qui fait que je t'aime autant. Je suis très fière de toi. N'oublie pas que je reste gagnante de la guerre du lardon à ce jour.

A **Sophie** ma marraine, tu as toujours été là pour moi dans les bons comme dans les moins bons moments et pour ça je ne te dirais jamais assez merci. J'espère que je saurais être une aussi bonne marraine pour pommette.

A **Baudoin** mon parrain.

A mes oncles et tantes : **Arnaud, Jean Baptiste et Adeline, Sophie Crayon, Isabelle, Constance et Elad**. Les réunions de famille n'auraient pas la même ambiance sans vous.

A la ribambelle de cousins cousines, la relève qui fait souffler un vent de fraîcheur toujours dans le calme et le silence : **Pomme** et son revers, **Constantin** et son piano, **César** le nouveau Tolkien, **Noé** et sa tarte aux framboises (!), **Miette** et ses câlins, **Myrtille** et son anniversaire, **Alexandre** et son humour décalé, **Thibault** le bon joueur, **Louis** le footeux et **Aure** la fashionista.

A **Marie Christine et Thomas**, je suis heureuse de pouvoir vous citer dans cette catégorie. Merci de m'avoir permis de rencontrer votre fils et de m'accueillir à bras ouvert à chaque occasion que ce soit à Paris ou Bénodet.

A tous ceux qui m'ont appris et fait aimer la chirurgie et l'urologie au cours de ces années :

A **Dorian, Nicolas, Simon, Mathieu, Davy et Guillaume**, merci de m'avoir fait découvrir et donné envie de faire l'urologie, je n'en serais pas là sans vous. A ce ventre y glisse, ce trajet en Smart et ces trois agrafes.

A l'équipe d'urologie du CHU Lapeyronie de Montpellier :

Au Dr **Laurent Cabaniols** merci pour ta pédagogie et tes conseils techniques avisés.

Au Dr **Maxime Robert** merci pour votre enseignement au rythme de challenges permanents.

Au Dr **Thibault Murez** merci de m'avoir fait découvrir la chirurgie de l'urètre. Toujours avoir une bonne diurèse par le Bricker c'est important.

Au Dr **Nazih Amadane** pour tout ce que tu m'as appris.

A tous mes chefs de clinique **Peter De Bruyne, Olivier Menard, Julien Bertrand, Mohamed Trabelssi**.

Stéphane Marchal mon co interne, mon chef, et mon maître d'urologie qui sait ? Merci pour tout ce que tu m'as appris : la précision, la technique, et surtout toujours avoir de nouvelles idées. Tu as joué un rôle énorme dans ma formation. Je sais que je peux toujours compter sur tes conseils et ton soutien. Mention spéciale au 01:09, à tes talents d'écrivain et à la Brickeroscopie.

Aux secrétaires, infirmières d'hospitalisation, de consultation et l'équipe d'anesthésie et IBODE du bloc opératoire avec qui j'ai travaillé tous les jours : **Annick, Cathy, Véro, Baktha, Cindy** et tous les autres que j'oublie vous êtes trop nombreux.

A **Solange** le ciment du service. Merci pour ta bonne humeur, ton efficacité, tes mails de rappels à l'ordre, et ton bureau où il fait toujours bon s'arrêter pour discuter ou manger des gâteaux. Toi qui ne dis jamais non pour une coupe de champagne j'espère que tu seras contente ce soir.

A l'équipe d'urologie du CHU de Nîmes :

Pr Pierre Costa merci pour votre enseignement de la statique pelvienne et de l'incontinence urinaire.

Dr Laurent Soustelle, Dr Pascal Grès, Dr Laurent Wagner, Dr Michel Boukaram, Dr Lucille Martin

Dr Kamel Ben Naoum merci de m'avoir appris la rigueur en urétéroscopie (ce n'est pas quand tu es à 150 km sur l'autoroute que tu cherches tes pédales).

Au Dr **Nicolas Siegler** que j'appelais le père Castor de l'urologie car tu avais toujours une histoire à raconter. Tu m'as fait faire mes premiers gestes chirurgicaux en début d'internat. Ta présence, ta gentillesse et ton apprentissage toujours avec bienveillance pour les internes resteront toujours un exemple pour moi.

A mes chefs de clinique : **David Girier** et ta passion des escapes games, **Benoit Leizour, Hugo Monville, Corinne Palamara, Cyril Blion, Armand Chevreau**. A toutes les IDE d'hospitalisation et du bloc opératoire pour leur patience et gentillesse ainsi qu'à **Abdel El Annaz**.

A l'équipe du CH de Sète :

Au Dr **Didier Ayuso**, votre stage sétois a marqué mon internat de bien des façons. Merci de m'avoir fait découvrir l'urologie et la vie sous un autre angle. J'ai appris à vos côtés l'art de la consultation, bien fermer les tiroirs et bien plus encore. Merci pour la confiance que vous m'accordez pour ces prochaines années.

Au Dr **Bruno Segui**, pour votre compagnonnage et votre bienveillance toujours assortis d'un bon dicton (la confiance n'exclut pas le contrôle). J'ai hâte de continuer à apprendre à vos coté. Les champignons du lundi n'ont qu'à bien se tenir.

Vincent Abd El Fattah, merci pour ces mercredi après-midi d'avenir à Sète et ces vendredis de rigolade à Beau Soleil. J'espère avoir un jour ta dextérité robotique et ne plus du tout jardiner. Rappelle-toi qu'on dit non au bleu gendarme et aux jardins japonais. Je suis triste de te voir partir.

A toutes les IDE du bloc opératoire et d'hospitalisation, mention spéciale à **Aurélie** sa chèvre et son canard, **Estelle** et **Nathalie**.

A l'équipe de la Clinique Beausoleil :

Au Dr **Xavier Rebillard**, pour tout ce que vous m'avez appris sur fond de discussion gastronomique truffée. C'est un plaisir de travailler avec vous. Merci de me faire confiance pour les années à venir, ma boîte mail n'arrive déjà plus à suivre.

Au Dr **Antoine Faix**, merci pour les connaissances que vous m'avez apportées en andrologie et pour les conseils que vous m'avez donnés pour ma formation et mon futur.

A **Grégoire Poinas** pour tout ce que tu m'as appris pendant ces 6 mois sur fond de Joe Dassin (et merci à **Anne lise** pour ces idées d'escape game).

A **Clément Peigné** pour ta bonne humeur, ton humour pince sans rire et ces blocs partagés avec toi pendant 6 mois. Il faut que tu me donnes tes conseils en tant qu'ancien expert d'uro psychiatrie pour Novembre.

A toute l'équipe d'anesthésie et d'IBODE du bloc opératoire : **Samantha** et ses canards, **Isa F** j'attends toujours tes magrets séchés, **Isa O** la MILF et ses bijoux, **Pauline**, **Aurélie**, **Manon**, **Emmanuelle**, **Béatrice** et ses jetés, **Françoise**, **Isa** et **Sandrine** les stars de la salle 6 et tous les autres que je n'ai pas cité.

A toute l'équipe d'hospitalisation, mention spéciale à **Nolwen** j'espère que tu feras bientôt la visite en bigoudène, **Murielle** et sa balance, **Béné** ses accessoires de cuisine et nos discussions de couloirs, **Véro** pour ta tolérance lorsque j'ai repeint les murs à J2.

Aux secrétaires de radio Beau Soleil, **Lulu** et ton amour du ciré jaune, **Gaëlle** fleur de lys, **Zarra**, **Olivia** et **Aude** j'espère que tu me trouveras mieux coiffée aujourd'hui.

A l'équipe Toulousaine qui m'a accueilli pendant 6 mois :

Au **Pr Michel Soulié**.

Au **Pr Xavier Gamé** pour votre apprentissage pointu de la neuro urologie. Montpellier reste la ville principale de l'Occitanie !

A **Mathieu Roumigué** merci pour ton partage de connaissance et ta formation au robot qui m'ont beaucoup fait progresser.

A **Boris Delaunay** merci pour ses pépites en consultation et ses mercredis musicaux.

Jérôme Gas pour sa folie permanente, vive l'œil de bœuf.

Merci à Agnès et également à tout le reste de l'équipe que je n'ai pas citée.

A l'équipe d'orthopédie du CH de Perpignan :

Au **Dr Woestelandt, Dr Escalante, Dr Taoutaou, Dr Reig, Dr Haddad, Dr Pellegrini** merci pour votre accueil.

A l'équipe de chirurgie digestive du CHU de Nîmes :

Au **Pr Prudhomme, Pr Borie** ainsi que tout le reste de l'équipe merci pour votre accueil et votre apprentissage. Merci à **John Chauvat** pour ta gentillesse et pour m'avoir appris la ferraille, à **Mathias Aline** (pourquoi du coup ?).

A l'équipe de Gynécologie de Beau Soleil :

Dr Courtieu, Dr Panel et **Dr Cornille** merci pour ces débuts très intéressants et prometteurs.

A mes co internes de tous les instants:

Aux internes d'urologie :

A **Bruno** et ses chemises et **Michael** et ton rock bien connu: Je vous dois le surnom de Martine je ne sais pas si je dois vous dire merci ! Tu préfères ??

A **Barbara** je t'ai vraiment découverte l'année dernière et tu es devenue une amie qui en plus râle bien plus que moi. Bon courage pour le cheval cet été j'ai hâte de voir ça!

Aux membres du **ZiZiClubjunior** une équipe soudée toujours prête pour une bonne soirée: Amine, Momo, Michael, Bruno, Barbara, Kassim, **Damien** pour ta culture des bonnes manières, je sais grâce à toi à quoi sert le trou sous la bouteille de vin, **Delphine** la voyageuse, **Elodie** super cheftaine des louveteaux, **Mathieu P** le roumègueur, **Morgane**, **Guillaume**, **Marie**, **Sabrina** et tous les nouveaux qui sont déjà arrivés et que je connais moins.

Vanessa, **Lionel** l'interCHU fou qui nous aura fait beaucoup rire avec toutes ces histoires au milieu des tempêtes, **Matthias** le Belge !

Les toulousains : **Pierre** un soutien sans faille sans qui rien n'aurait été pareil, **Marine** et son coup de pied ravageur, **Bertrand** et sa coquille d'œuf, **Pierre Marie** et ses talents d'analyse d'ECBU, **Thibault** un grand merci pour ton plan de BUD, **Wafik** la force tranquille qui progresse surement, **Stéphane** pour ta dévotion à la greffe..

Aux internes de chirurgie pédiatrique :

A **La Poli** qui n'est même pas là pour lire ces lignes. La petite qui progresse vite, quoiqu'il arrive tu feras le bon choix ne t'inquiète pas. A tes histoires de micro-onde, je rigole encore.

Aux internes de gynécologie :

A **Eloïse la Fraison** ma découverte du stage de chirurgie digestive. Une tornade de bonne humeur et d'énergie toujours à l'écoute des autres, je t'admire pour cela. Vivement ton mariage !

A **Lucie** ma convoitueuse de l'extrême. Il fait vraiment chaud la clim ne marche plus ! A toutes ces blagues bien nulles : c'est l'histoire d'un têtard qui pensait qu'il était tôt...

Fanny et Adrien

A mes co internes de chirurgie digestive :

Etienne, **Aure**, **Antoine**, **Mohammed**, mention spécial à **Alix** pour ces deux stages avec toi

A mes amis qui m'entourent et me rendent meilleure chaque jour :

A mes amies de longue date :

Mélanie et Camille, le duo de choc ! Vous m'avez toujours soutenu à tous les instants de ma vie depuis plus de 12 ans à coup de magnum de champagne (il en reste un à ouvrir !), de raclette et beaucoup beaucoup de fous rire. Merci d'être là aujourd'hui, j'espère que notre amitié durera encore longtemps.

Clémence, je suis fière de cette amitié qui perdure malgré la distance. On retiendra entre autres nos interprétations de My dream is to fly et le sauna Finlandais à 90°C où j'ai bien failli étouffer. Ta présence aujourd'hui me touche beaucoup. Tu seras toujours la bienvenue à Montpellier avec Julien.

Laure je ne t'oublie pas, j'espère de te voir bientôt.

A mes amis d'externat :

Au 24/24h des ***** qui nous a permis de rester en contact quel que soit l'heure du jour ou de la nuit pour un SOS (parfois), des photos (régulièrement), ou une breaking news (très souvent). Merci d'être venue de toute la France. Je suis fière de faire partie de notre bande de morue qui j'espère perdurera encore de longues années.

Carousse ma binôme qui me décrypte et me connaît par cœur. Même à l'autre bout de la France, je serais toujours là pour toi ! Mention spéciale à nos sous colles télé réalités. **Alison** le meilleur public que je connaisse et à notre « ballade » en paddle, profite bien de tes voyages. **Laurianne** toujours à 100km/h, j'espère que tu me donneras des cours de poney bientôt. **Macha** souvenir de la douche du WEI et tes diners dignes de top chef, **Morgane** et ce voyage inter rail mouvementé à tes côtés, je ne me souviens toujours pas m'être assise par terre à Sofia. **Marie** pour tes fausses reconnaissances, ton rire inimitable et tes captures de nos plus beaux moments. **Ombeline** ma première amie de la fac et tes tutos minute qui feront de toi une star youtube.

Laila toujours présente, la seule qui part en voyage sac à dos avec 25kg, arrête de nourrir Diana ! **Pierrot**, papa des ptites chattes. **Louis** je suis contente de t'avoir revu ces 6 mois à Toulouse, merci pour l'accueil ! Je te souhaite que du bonheur avec Suzanne et Patrick. **Véro** la calédonienne, souvenir de ton macdo salvateur.

A toutes les autres personnes que je n'ai pas citées mais qui ont été là pendant ces 6 ans à un moment ou à un autre.

A mes amis d'internat qui m'entourent et me supportent au jour le jour:

Suzy tu es une personne brillante arrête d'en douter ! **Ardavan** merci de rendre Ilé et Chris aussi heureux chaque jour, on découvre l'Iran bientôt ? **Iléana** ta soupe au fenouil qui restera dans les annales. **Camille Dub** ma néphrologue préférée, ta tentative de hold up de chambre a scellé notre amitié, **Martin** le quès des dubquès, ne soit pas trop dur avec moi à la prochaine rando. **Gaëlle** s'il te plaît ne me confie jamais ton bonsaï. **Mika** merci pour tous ces cours de kite j'espère un jour te faire honneur. **Kassim** et ta positive attitude en amitié et au travail, le seul qui m'a fait chanter sur du colonel Reyel. **Célia** please apprend moi à faire ta recette de foie gras. **Rémy** mon alter ego ronchon et **Stéphanie** la bienheureuse, revenez vite vous nous manquez déjà. **Camille Brot** ma colloc de 6 mois (je cuisine et tu fais la vaisselle) ma partenaire de squash toujours présente et partante pour tous les projets. **Alex** l'avocat du diable et défenseur de l'orthographe même à 4 heures du matin.

A mes supers collocs de la villa plus (toujours plus) :

A **Dallal** le petit tyran pour tes nanani nanana qui ponctuent chacune de tes (nombreuses) histoires. Merci d'avoir toujours su me recadrer les idées sans prendre des pincettes.

La sauvageonne bibi yoyo, ma confidente, merci d'être toujours là au bon moment ! Un verre au petit comptoir ? J'arrive dans 5 min !

Ouaoua princesse du désert, merci de ton amitié toujours au top. Tu m'as sauvé de la sauterelle géante mais je n'ai toujours pas eu droit au repas du ramadan alors que chris deux fois !

Léo je pense que je peux te placer ici car tu as dû dormir plus que moi dans cette maison. Il aura quand même fallu descendre dans le sud pour se connaître ! Merci de m'avoir fait découvrir la Nouvelle Calédonie à coup de prédictions catastrophes.

A cette handi place.

A toutes mes autres belles rencontres et pas des moindres :

Margaux cloison commune à Carémeau (toc toc), les retrouvailles sont toujours hautes en couleur, vivement le Vietnam !

Arthur même si tu n'es pas resté je remercie l'urologie de m'avoir mis sur ton chemin j'ai pu rencontrer une personne formidable, vous faites une super famille avec **Pauline, Louise et Alexandre**. **Marion** ma voisine de palier, à quand le prochain diner-petit déjeuner avec **Seb et Côte** (et le/la prochain(e) ?).

Suzanne et ton franc parlé, **Caro Bubu** pour cette soirée blanche qui restera dans l'histoire. **Margot** ma première copilote à Montpellier. **Julien** merci d'avoir pris le relai en tant que secrétaire de Chris pendant 6 mois (et plus). **Fufu** mon homonyme la super coloc perpignanaise.

Paulina, Claire, Thomas, Camille D, Lisa, Béranger, Charlotte, Max, Ben, Julie, Kevin, Alice et toutes les autres que j'oublie mais qui ont rendu cet internat inoubliable...

A Christobal :

Il y a presque 5 ans, « Tu m'as touché dans l'cœur aïe aïe », alors j'ai « lâché les freins et fermé les yeux » pour me laisser porter avec toi.

Depuis « la musique s'est arrêtée, les aiguilles se figent et je sens » que j'ai rencontré la personne qui partagera ma vie et la rendra plus douce car « chaque jour avec toi vaut plus que n'importe quelle vie ».

Merci de prendre soin de moi comme tu le fais si bien, de me supporter dans mes doutes et mes bouderies, de m'apprendre à « me laisser aller », de me pousser à me dépasser même jusqu'à 3726m et de me rendre meilleure.

Merci pour les milles détails qui font que tu es toi, pour tes passions communicatives, pour nos voyages passés et à venir, pour tous nos projets qui arrivent et pour la moustache enrhumée.

Promis « je donnerais tout c'que j'ai sur moi » pour te rendre heureux.

Tu es mon petit vieux dans un corps de jeune et j'espère qu'on sera toujours aussi heureux, à « 70 un âge que tu atteindras sûrement » un jour, quand tu seras un petit jeune dans un corps de vieux.

Je t'aime.

**Incidence et morbi mortalité des
tumeurs urothéliales après
transplantation rénale :
étude multicentrique française**

Table des matières

LISTE DES ABREVIATIONS :	25
1 : INTRODUCTION	27
2 : MATERIELS ET METHODES	27
2.1: SELECTION DES PATIENTS :	28
2.2 : MODE DE RECUEIL DES DONNEES :	29
2.3 : GROUPES D'ANALYSE :	30
2.4 : CRITERES DE JUGEMENT :	30
3 : ANALYSES STATISTIQUES :	31
4 : RESULTATS :	32
4.1 RESULTATS DANS LA POPULATION GLOBALE :	32
4.1.1 INCIDENCE DES TUMEURS DES VOIES URINAIRES POST TRANSPLANTATION RENALE :	32
4.1.2 CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION GENERALE:	33
4.1.3 CARACTERISTIQUES CLINICO-BIOLOGIQUE ET HISTO PATHOLOGIQUES DES TUMEURS UROTHELIALES APRES TRANSPLANTATION RENALE :	36
4.1.4 MORBI-MORTALITE ONCOLOGIQUE: SURVIE DES PATIENTS :	39
4.1.5 MORBIDITE NEPHROLOGIQUE : IMMUNOSUPPRESSION ET DEVENIR DU TRANSPLANT.	46
4.2 RESULTATS DES TUMEURS DE VESSIE NON INFILTRANT LE MUSCLE (TVNIM) :	48
4.2.1 INCIDENCE DES TVNIM APRES TRANSPLANTATION RENALE :	48
4.2.2 CARACTERISTIQUES DES RECEVEURS, DES DONNEURS ET DE LA TRANSPLANTATION :	49
4.2.2 CARACTERISTIQUES CLINICO BIOLOGIQUES :	52
4.2.3 CARACTERISTIQUES HISTO-PATHOLOGIQUES :	53
4.2.4 TRAITEMENTS ET MORBI-MORTALITE DE LA PRISE EN CHARGE ONCOLOGIQUE :	54
4.2.5 MORBIDITE NEPHROLOGIQUE :	58
4.3 RESULTATS DES TUMEURS DE VESSIE INFILTRANT LE MUSCLE (TVIM) :	59
4.3.1 INCIDENCE DES TVIM POST TRANSPLANTATION RENALE :	59
4.3.2 CARACTERISTIQUES DES RECEVEURS, DES DONNEURS ET DE LA TRANSPLANTATION :	60
4.3.2 CARACTERISTIQUES CLINICO BIOLOGIQUES :	63
4.3.3 CARACTERISTIQUES HISTO-PATHOLOGIQUES :	64
4.3.4 TRAITEMENTS ET MORBI-MORTALITE DE LA PRISE EN CHARGE ONCOLOGIQUE :	65
4.3.5 MORBIDITE NEPHROLOGIQUE :	70
4.4 RESULTATS DES TUMEURS DES VOIES EXCRETRICES SUPERIEURES (TVES):	72
4.4.1 INCIDENCE DES TVES POST TRANSPLANTATION RENALE :	72
4.4.2 CARACTERISTIQUES DES RECEVEURS, DES DONNEURS ET DE LA TRANSPLANTATION DES TVES :	73
4.4.3 CARACTERISTIQUES CLINICO BIOLOGIQUES :	75
4.4.4 CARACTERISTIQUES HISTO-PATHOLOGIQUES :	76
4.4.5 TRAITEMENTS ET MORBI-MORTALITE DE LA PRISE EN CHARGE ONCOLOGIQUE :	77
4.4.6 MORBIDITE NEPHROLOGIQUE :	80
4.5 RESULTATS DES TUMEURS DU TRANSPLANT (TT) :	82
4.5.1 INCIDENCE DES TUMEURS UROTHELIALES DU TRANSPLANT POST TRANSPLANTATION RENALE :	82
4.5.2 CARACTERISTIQUES DES RECEVEURS, DES DONNEURS ET DE LA TRANSPLANTATION :	83
4.5.3 CARACTERISTIQUES CLINICO BIOLOGIQUES :	85
4.5.4 CARACTERISTIQUES HISTO-PATHOLOGIQUES :	86
4.5.5 TRAITEMENTS ET MORBI-MORTALITE DE LA PRISE EN CHARGE ONCOLOGIQUE :	87
4.5.6 MORBIDITE NEPHROLOGIQUE :	90

5 : DISCUSSION	92
5.1 : INCIDENCE DES CANCERS CHEZ LES PATIENTS EN INSUFFISANCE RENALE CHRONIQUE (IRC) ET LES PATIENTS DIALYSES.	92
5.2 : INCIDENCE DES TUMEURS DE VESSIE, DE LA VOIE EXCRETRICE SUPERIEURE ET DU TRANSPLANT CHEZ LE TRANSPLANTE RENAL :	94
5.2.1 TUMEURS DE VESSIE :	94
5.2.2 TUMEURS DE LA VES :	95
5.2.3 TUMEURS UROTHELIALES DU TRANSPLANT :	96
5.3 : L'IMPACT DE L'IMMUNOSUPPRESSION ET DES DESORDRES IMMUNITAIRES SUR L'INCIDENCE DES CANCERS CHEZ LES TRANSPLANTES.	96
5.3.1 : GENERALITES SUR L'IMMUNOSUPPRESSION ET CANCERS :	96
5.3.2 : CLASSIFICATION DES IMMUNOSUPPRESSEURS (IS) D'UN POINT DE VUE CARCINOLOGIQUE :	97
5.3.3 : LE ROLE DE L'UREMIE DANS LA DEFICIENCE IMMUNITAIRE :	100
5.4 : LES FACTEURS DE RISQUE DES CARCINOMES UROTHELIAUX :	101
5.4.1 : LES FACTEURS DE RISQUES PROFESSIONNELS :	101
5.4.2 : L'EXPOSITION TABAGIQUE :	102
5.4.3 : LES FACTEURS DE RISQUES IATROGENES :	102
5.4.4 : L'IRRITATION CHRONIQUE DE L'UROTHELIUM :	103
5.4.5 : LES NEPHROPATHIES ENDEMIQUES :	104
5.4.6 : LES INFECTIONS ET CANCERS VIRO INDUITS :	105
5.4.7 : CAS PARTICULIERS DE LA TRANSMISSION TUMORALE A PARTIR DU DONNEUR :	107
5.5 : PREVENTION ET DEPISTAGE TUMORAL CHEZ LE TRANSPLANTE RENAL.	112
5.5.1 : PREVENTION PRIMAIRE :	112
5.5.2 : DEPISTAGE :	112
5.6 : AGE AU DIAGNOSTIC, DELAI DE CARENCE, SEXE RATIO:	114
5.6.1 L'AGE AU DIAGNOSTIC DES TUMEURS DE VESSIE APRES TRANSPLANTATION RENALE (TABLEAU 34) :	114
5.6.2 : LE DELAI ENTRE LA TRANSPLANTATION ET LE DIAGNOSTIC DE TUMEUR DE VESSIE (TABLEAU 34) :	115
5.6.3 : LE SEXE RATIO (TABLEAU 34) :	115
5.7 ASPECT HISTO PATHOLOGIQUE ET AGRESSIVITE DES CARCINOMES UROTHELIAUX CHEZ LE PATIENT TRANSPLANTE :	116
5.7.1 VESSIE :	116
5.7.2 : LES TUMEURS DE LA VOIE EXCRETRICE SUPERIEURE :	119
5.8 : LES PROBLEMES THERAPEUTIQUES :	120
5.8.1 : TRAITEMENTS MEDICAUX DES CARCINOMES UROTHELIAUX :	120
5.8.2 : TRAITEMENTS CHIRURGICAUX DES CARCINOMES UROTHELIAUX :	134
5.8.3 : GESTION DE L'IMMUNOSUPPRESSION CHEZ LES PATIENTS PRESENTANT UN CU DE VOIES URINAIRES APRES TRANSPLANTATION RENALE :	152
5.9 : LES CARCINOMES UROTHELIAUX DU TRANSPLANT :	156
5.9.1 : INCIDENCE DES TUMEURS UROTHELIALES DU TRANSPLANT CHEZ LE TRANSPLANTE RENAL :	156
5.9.2 RELATIONS ENTRE CARCINOME UROTHELIAL DU TRANSPLANT ET INFECTIONS A BK POLYOMA VIRUS (BKPyV) :	157
5.9.3 : ASPECT CLINIQUE ET BILAN DES CU DU GREFFON RENAL :	159
5.9.4 : ASPECT HISTO PATHOLOGIQUE DES CU DU TRANSPLANT :	160
5.9.5 : LA PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DES CU DU GREFFON :	161
6 : CONCLUSION	163
BIBLIOGRAPHIE	165
ANNEXES	179
RESUME :	184

LISTE DES ABREVIATIONS :

ADK : Adénocarcinome

AFU : Association Française d'Urologie

BCG : Bacille Calmette Guerin

BKPy : BK Polyomavirus

CCAFU : Comité de Cancérologie de
l'Association Française d'Urologie

CE : Carcinome Epidermoïde

CIS : Carcinome in situ

CNIL : Commission nationale de
l'informatique et des libertés

CPT : Cystoprostectomie totale

CTAFU : Comité de Transplantation de
l'Association Française d'Urologie

CU : Carcinome Urothélial

DCD : Décédé

DDN : Date des dernières nouvelles

DFG : Débit de filtration glomérulaire

DM : Données Manquantes

DIVAT : Données Informatisées et
Validées en Transplantation

DSA : Donor specific antibody

EBV : Epstein Barr Virus

GC : Gemcitabine Cisplatine

HD : Hémodialyse

HHV : Human Herpes Virus

HIV : Virus de l'immunodéficience
humaine

HPV : Human Papilloma Virus

HTLV : Virus T-Lymphotrope Humain

IC95% : Intervalle de confiance à 95%

ICN : Inhibiteur des anti calcineurine

IRA : Insuffisance rénale aigüe

IRC : Insuffisance rénale chronique

IMPDH : Inosine monophosphate
déshydrogénase

IPITTR : Israel Penn International
Transplant Tumor Registry

IPOP : Instillations précoce post
opératoire

IS : Immunosuppresseur

MMC : Mitomycine C

MMF : Mycophenolate Mophétil

mTOR : mammalian Target of
Ramapycine

MVAC : Methotrexate Vinblastine
Doxorubicin (Adriamycin) Cisplatine

NeAA : Néphropathie à l'acide
aristolochoïque

NeB : Néphropathie des Balkans

NP : Néphrectomie Partielle

NUT : Néphro-urétérectomie totale

OPTN : Organ Procurement and
Transplantation Network

PKRAD : Polykystose Rénale
Autosomique Dominante

RR : Risque relatif

RTUV : Résection trans urétrale de vessie

SEER : Surveillance, Epidemiology and
End Result

SIR : Standardized Incidence Ratio

SRTR : Scientific Registry of Transplant
Recipient

TEP FDG : Tomographie par émission de positon au fluorodésoxyglucose

TDM TAP : Tomodensitométrie Thoraco Abdomino Pelvienne

TV : Tumeur de Vessie

TVNIM : Tumeur de Vessie Non Infiltrant le Muscle

TVIM : Tumeur de Vessie Infiltrant le Muscle

TVES : Tumeur des Voies Excrétrices Supérieures

TT : Tumeur du Transplant

UAB : University of Alabama at Birmingham

UCSF : Université de Californie à San Francisco

UNOS : United Network for Organ Sharing

VAM : Vivant avec maladie

VEGF : Vascular endothelial growth factor

VHB/VHC : Virus hépatite B/C

VSM : Vivant sans maladie

1 : INTRODUCTION

L'immunosuppression est reconnue comme facteur favorisant dans l'apparition de certains cancers (hémopathies, cancers cutanés, cancers viro-induits) (1)(2). L'agressivité tumorale est plus importante chez le transplanté rénal et les néoplasies (tous organes confondus) sont actuellement la troisième cause de mortalité des patients transplantés après les causes cardiovasculaires et les infections (3). Engels a montré sur une large étude de 175 732 transplantations d'organes une augmentation du risque relatif de cancers urologique sauf pour la prostate (RR= 0.92).

Plusieurs études ont analysé les tumeurs des voies urinaires chez le transplanté rénal, la plupart des séries s'intéressent aux tumeurs du parenchyme rénal, aux carcinomes de vessie, des voies excrétrices supérieures et de la prostate. Elles sont souvent limitées avec peu de cas rapportés. Quant aux carcinomes urothéliaux des transplants les cas restent anecdotiques. A ce jour il n'y a pas de recommandations précises sur le dépistage de ces tumeurs mais un diagnostic précoce est important. Le dépistage, la prise en charge thérapeutique et la gestion de l'immunosuppression restent un problème difficile et non codifiés dans la population des transplantés rénaux.

L'objectif de cette thèse a été de réaliser une étude rétrospective multicentrique Française pour analyser les tumeurs urothéliales de vessie, de la voie excrétrice supérieure native et de celle du transplant survenue après transplantation rénale. Nous avons analysé les données de 31534 transplantations sur 15 centres entre le 01 Janvier 1997 et le 31 Décembre 2018. Nous avons retrouvés 103 patients présentant des tumeurs des voies urinaires hors prostate et parenchyme rénal. Nous avons exclus de cette étude les patients avec antécédents de carcinomes urothéliaux connus avant la transplantation rénale, et les greffes combinées (cœur-rein, foie-rein, et rein pancréas) du fait des difficultés d'accès aux dossiers.

Nous avons analysé l'incidence, les éléments du diagnostic, la prise en charge, la morbi-mortalité ainsi que le devenir des transplantés et des transplants.

2 : MATERIELS ET METHODES

Il s'agit d'une étude française, rétrospective, multicentrique menée sur une période de 21 ans, du 01 Janvier 1997 au 31 décembre 2018.

2.1: Sélection des patients :

Nous avons réalisé un recueil du nombre de transplantations rénales seules effectuées dans les services d'urologie et de transplantation rénale des Centres Hospitaliers Universitaires (CHU) de Montpellier, Paris Hôpital Européen Georges Pompidou, Mondor, Foch, Tours, Rennes, Lyon, Nantes, Lille, Marseille, Bicêtre, Limoges, Bordeaux et Dijon soit 15 centres appartenant au Comité de Transplantation rénale de l'Association Française d'Urologie (CTAFU).

Les patients étaient inclus dans l'étude si ils avaient présenté, après la transplantation rénale, une tumeur vésicale et/ou des voies excrétrices supérieures des reins natifs et/ou une tumeur des voies excrétrices du transplant quelque soit l'anatomopathologie. La majorité des tumeurs étaient des carcinomes urothéliaux. Nous avons retrouvé 2 cas de sarcomes vésicaux, 1 cas de carcinome épidermoïde de vessie, 2 cas d'adénocarcinome de vessie, un cas de sarcome de Kaposi vésical. Les tumeurs bénignes ont été exclues de l'analyse.

En raison d'un nombre de cas trop faible et d'une difficulté à accéder aux dossiers, nous avons exclu du recueil les transplantations combinées: foie-rein, rein-pancréas, cœur-rein. Nous avons également exclu les patients ayant un antécédent de tumeur urothéliale des voies urinaires connu avant la 1^{ère} transplantation rénale.

Les patients répondant aux critères d'inclusion ont été identifiés sur la base de données DIVAT (Données Informatisées et Validées en Transplantation) si le centre adhéraient au réseau DIVAT ou par le biais du DIM (Département d'Information Médical) de chaque centre si celui-ci n'appartenait pas au réseau DIVAT.

Concernant les centres appartenant au réseau DIVAT (Lyon, Montpellier, Nantes, Paris HEGP) une demande a été effectuée via le service de coordination du réseau par formulaire « Projet d'étude en collaboration sur le réseau DIVAT » avec accord des différents conseils scientifiques recueilli dans chaque centre. Les données ont ensuite été centralisées de manière anonyme par la coordination et chaque listing a été communiqué à son centre respectif.

Pour les autres centres (Paris Mondor, Foch, Tours, Rennes, Lille, Marseille, Paris Kremlin Bicêtre, Limoges, Bordeaux et Dijon) un listing anonyme a été demandé auprès leur DIM en croisant le code transplantation rénale (JAEA003) avec les codes CIM suivants :

- JDFE001 ou JDFE002 Résection Trans Urétrale de vessie (RTUV).

- JDFA001 Cystectomie totale avec urétérostomie cutanée.
- JDFA008 Cystectomie totale avec urétérostomie cutanée transiléale par anse non détubulée (Bricker) par laparotomie.
- JDFA016 Cystectomie totale avec entérocytoplastie de remplacement orthotopique par anse détubulée par laparotomie.
- JDFA021 Vésiculo-prostato-cystectomie totale avec entérocytoplastie de remplacement orthotopique par anse détubulée par laparotomie.
- JDFA023 Vésiculo-prostato-cystectomie totale avec urétérostomie cutanée.
- JDFA025 Vésiculo-prostato-cystectomie totale avec urétérostomie cutanée transiléale par anse non détubulée (Bricker) par laparotomie.
- JAFC001 Néphro-urétérectomie totale (NUT) par coelioscopie ou rétropérinéoscopie.
- JAJA032 Néphro-urétérectomie totale (NUT) par abord direct.
- C66 Tumeur maligne de l'uretère.
- C65 Tumeur maligne du bassin.
- C670, C671, C672, C673, C674, C675, C676, C677, C679 Tumeur maligne de la vessie hors tumeur de l'ouraque.

Une demande d'exploitation des données informatiques a été faite dans chaque centre auprès de la CNIL (Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés).

2.2 : Mode de recueil des données :

Les données ont été recueillies de manière rétrospective à partir du dossier papier et du dossier informatisé. Ont été analysés pour chaque patient, les comptes rendus d'hospitalisation, de consultation, comptes rendus opératoire ainsi que les résultats biologiques et comptes rendus d'imagerie et d'anatomopathologie.

Nous avons recueilli et analysé les données suivantes :

- les données démographiques du donneur et du receveur.
- les données sur la néphropathie initiale et la dialyse.
- les données de la transplantation rénale.
- les facteurs de risques tumoraux généraux et spécifiques.
- le mode de révélation des tumeurs.
- les caractéristiques anatomopathologiques au diagnostic initial.
- les modalités de traitements chirurgicaux et médicaux et leurs complications.

- les données sur l'immunosuppression (induction, maintenance et modifications éventuelles).
- la survie globale et les survies spécifiques des patients.
- l'évolution du transplant.

Tous les patients ont été suivis dans leurs centres de transplantation respectifs pendant toute la durée de survie du transplant ou jusqu'au décès du patient à l'exception de deux patients. Un patient du centre de Montpellier effectuait le suivi entre la Nouvelle Calédonie et la France métropolitaine et un patient de Nantes était suivi sur le plan néphrologique en centre hospitalier périphérique.

2.3 : Groupes d'analyse :

Nous avons répartis notre population en 5 groupes pour l'ensemble des analyses statistiques.

Une première analyse a été effectuée sur la population globale indépendamment de la localisation tumorale puis une analyse en sous-groupe selon la localisation tumorale au diagnostic initial :

- Sous-groupe 1 : les tumeurs de vessie non infiltrant le muscle (TVNIM).
- Sous-groupe 2 : les tumeurs de vessie infiltrant le muscle (TVIM).
- Sous-groupe 3 : les tumeurs des voies excrétrices supérieures des reins natifs (TVES).
- Sous-groupe 4 : les tumeurs des voies excrétrices du transplant (TT).

Les patients présentant une TV et une TVES concomitante au diagnostic initial ont été analysés dans le sous-groupe TVES des reins natifs (4 patients sur 103).

2.4 : Critères de jugement :

L'objectif principal de l'étude a été l'incidence sur une période de 21 ans des tumeurs de vessie, des voies excrétrices supérieures des reins natifs et du transplant chez les patients transplantés rénaux.

Les objectifs secondaires ont été la morbi-mortalité de la pathologie et de sa prise en charge :

- Etude descriptive des donneurs, des receveurs et de la tumeur.

- La survie globale des patients à 12 mois, 24 mois et 36 mois.
- La survie sans récurrence, la survie sans progression tumorale loco régionale, la survie sans progression tumorale métastatique à 12 mois, 24 mois et 36 mois.
- Les complications liées aux traitements médicaux néoadjuvants et/ou adjuvants.
- Les complications liées au traitement chirurgical selon la classification de Clavien Dindo (Annexe 1)
- Le statut du transplant aux dernières nouvelles.

3 : Analyses statistiques :

Un plan d'analyse statistique a été réalisé avant le gel de la base. Il s'agit d'une analyse descriptive univariée.

Les variables qualitatives sont décrites par le nombre d'observations (N) et la fréquence (%) de chacune des modalités. Les catégories manquantes seront dénombrées.

Les variables quantitatives sont décrites par le nombre d'observations (N), la médiane, le minimum, et le maximum, la moyenne et l'écart-type. Les tests de T de Student, Kruskal-Wallis ou Wilcoxon seront utilisés pour la comparaison des distributions.

Les délais de survie ont été définis comme l'intervalle de temps entre la date de découverte de la tumeur et l'événement à considérer :

- La survie globale a été définie par la durée en mois entre le diagnostic initial et le décès du patient (toutes causes confondues). Les patients perdus de vue étaient considérés comme décédés.
- La récurrence a été définie comme la survenue à partir de la date du diagnostic initial d'une récurrence tumorale de même localisation et de même stade histopathologique.
- La progression tumorale loco régionale a été définie comme la survenue, à partir de la date du diagnostic initial, d'une récurrence tumorale de stade histopathologique supérieur (par exemple TVNIM progressant en TVIM) ou la survenue d'une récurrence tumorale de localisation différente de la localisation initiale (par exemple TV progressant en TVES ou TT ou inversement).
- La progression tumorale métastatique a été définie comme la survenue, à partir de la date du diagnostic initial, d'une récurrence métastatique (quelque soit le site de la localisation métastatique).

Lors des analyses de survie, si un patient avait présenté plusieurs évènements (par exemple une récurrence locale et une progression métastatique), la survie a été étudiée uniquement pour l'évènement le plus grave. Les patients sans évènements ont été censurés à la dernière date connue.

La méthode de Kaplan-Meier a été utilisée pour l'analyse des données de survie et pour estimer les taux et les temps médians de survie. Les courbes de survie associées ont été représentées. Le suivi médian a été estimé en utilisant la méthode inverse de Kaplan-Meier. Les distributions de survie seront comparées par le test du Logrank.

Tous les tests statistiques sont bilatéraux et le seuil de significativité est fixé à 5% ($p < 0.05$).

Ces données ont été analysées avec la collaboration de Simon Thezenas, biostatisticien à l'ICM (Institut de Cancérologie de Montpellier), sur un PC à l'aide du logiciel STATA 13.1 (Stata Corporation, College Station, TX, USA).

4 : RESULTATS :

4.1 Résultats dans la population globale :

Le nombre de données manquantes est important en raison de l'ancienneté des dossiers. Celles-ci ont été prises en compte lors de l'analyse.

4.1.1 Incidence des tumeurs des voies urinaires post transplantation rénale :

Entre le 1^{er} Janvier 1997 et le 31 Décembre 2018 nous avons recensé, dans 15 centres français, 31534 transplantations rénales non combinées.

Nous avons retrouvé 103 patients ayant présenté, après la transplantation, une tumeur des voies urinaires : tumeur de vessie (TVNIM et TVIM), tumeur des voies excrétrices supérieures des reins natifs (TVES) et tumeurs des voies excrétrices du transplant (TT).

L'incidence des tumeurs des voies urinaires a été estimée à 327 pour 100 000 dans cette population.

Le sexe ratio était de 79,6% d'homme et de 20,4% de femme.

La répartition des cas selon les centres est dans le tableau 1.

Tableau 1 : Répartition géographique des localisations tumorales des tumeurs urothéliales au diagnostic initial chez le transplanté rénal entre le 1^{er} Janvier 1997 et le 31 Décembre 2018.

Centre	Nombre transplantation rénale	Nombre patient avec tumeur	Nombre TVNIM	Nombre TVIM	Nombre tumeur VES	Nombre Tumeur transplant
Bicêtre	3798	15	5	6	3	1
Nantes	2991	12	6	6	0	0
HEGP-Necker	2779	7	3	2	1	1
Toulouse	2697	12	7	4	1	0
Lille	2438	5	3	1	0	1
Montpellier	2233	10	4	4	1	1
Lyon	2170	11	6	4	0	1
Bordeaux	2152	8	5	3	0	0
Tours	2138	5	4	1	0	0
Marseille	1927	6	3	2	0	1
Foch	1274	2	1	0	1	0
Rennes	1360	2	0	2	0	0
Limoges	933	1	0	0	0	1
Dijon	949	4	3	1	0	0
Mondor	1695	3	0	1	1	1
TOTAL	31534	103	50	37	8	8

NB: Les patients ayant présenté une TVIM concomitante à une TVES ont été classé dans le groupe TVES.

4.1.2 Caractéristiques de la population générale:

4.1.2.1 Caractéristiques des receveurs avant la transplantation. Tableau 2

Tableau 2 : Caractéristiques descriptives des receveurs dans la population totale.

Age moyen au diagnostic (en année)		63,2		DM=0
IMC moyen (kg/m2)		24,3 (± 3,99)		DM=0
		Nombre	%	
HTA (%)		79	76,7%	DM=5
Diabète (%)		21	20,4%	DM=5
Sexe	Homme	82	79,6%	DM=0
	Femme	21	20,4%	DM=0
Type de néphropathie	Diabétique	7	6,8%	DM=0
	Glomérulaire	25	24,3%	
	Vasculaire	15	14,6%	
	Tubulo-interstitielle	13	12,6%	
	PKRAD	10	9,7%	
	Uropathie malformative	9	8,7%	
	Indéterminée	21	20,4%	
	Autre	3	2,9%	
Durée médiane de dialyse (mois)		28		DM=0
		Nombre	%	
Type de dialyse	Dialyse péritonéale	6	5,8%	DM=13
	Hémodialyse	77	74,8%	
Diurèse résiduelle	Absente	12	11,7%	DM=38
	>500cc/24h	32	31,1%	
	<500cc/24h	11	10,7%	
Statut immunologique	Non immunisé	65	63,1%	DM=27
	Immunisé	8	7,8%	
	Hyper immunisé	3	2,9%	

DM : Données Manquantes, PKRAD : Polykystose Rénale Autosomique Dominante

4.1.2.2 Caractéristiques des donneurs (Tableau 3) :

4.1.2.3 Caractéristiques de la transplantation (Tableau 3) :

➤ Aspects techniques de la transplantation : Tableau 3.

Tableau 3 : Caractéristiques des donneurs et de la transplantation dans la population globale.

Age moyen du donneur (années)		53,5		DM=28
Créatininémie donneur (µmol/l)		89,4		DM=44
		Nombre	%	
Nombre de greffe pré emptive		6	5,8%	DM=6
Sexe du donneur	Femme	43	41,7%	DM=27
	Homme	33	32%	
Nombre de transplants mis sur machine perfusion		2	1,9%	DM=24
Numéro de transplantation	1ère	85	82,5%	DM=3
	2ème	14	13,6%	
	3ème	1	1%	
Voie d'abord	Gibson unilatéral	90	87,4%	DM=11
	Gibson bilatéral	1	1%	
	Laparotomie médiane	1	1%	
Anastomose artérielle	Iliaque externe	68	66%	DM=23
	Iliaque interne	2	1,9%	
	Iliaque primitive	10	9,7%	
	Aorte	0	0%	
Anastomose veineuse	Iliaque externe	70	67,9%	DM=21
	Iliaque interne	4	3,9%	
	Iliaque primitive	4	3,9%	
	Veine Cave Inférieure	4	3,9%	
Rétablissement continuité urinaire	Urétéro Vésicale	76	73,8%	DM=19
	Urétéro Urétérale	6	5,8%	
	Pyélo-Urétérale	1	1%	
	Urétéro néovésicale	1	1%	
Type de drainage	Sonde JJ	61	59,2%	DM=21
	Sonde urétérale extériorisée	3	2,9%	
	Aucun	18	17,5%	
Reprise chirurgicale		7	6,8%	DM=14

DM : données manquantes

➤ Caractéristiques de l'immunosuppression initiale :

- 56% (n=58) des patients ont reçu un traitement immunosuppresseur d'induction soit par immunoglobuline anti-lymphocytaire (thymoglobuline) pour 25,2% soit par anticorps anti récepteur IL2 (basiliximab/daclizumab) pour 32%.
- Le traitement immunosuppresseur d'entretien a été fait par une association de 2 ou 3 immunosuppresseurs (DM=12):
 - anti inflammatoires non stéroïdiens (85,4%).
 - inhibiteurs de la calcineurine : ciclosporine (27,2%) ou tacrolimus (57,3%).
 - inhibiteurs de l'IMDPH : azathioprine (9,7%) ou mycophenolate mofetil (70,9%).
 - inhibiteurs de mTOR (sirolimus ou everolimus) (8,7%).

4.1.3 Caractéristiques clinico-biologique et histo pathologiques des tumeurs urothéliales après transplantation rénale :

4.1.3.1 Caractéristiques cliniques et biologiques :

➤ Facteurs de risques pour la population globale : Tableau 4.

Tableau 4 : Facteurs de risques des tumeurs urothéliales dans la population globale.

Facteurs de risque	Nombre	%
Tabac	54	52,4%
BK Polyoma virus	19	18,5%
Bilharziose	1	1%
Cyclophosphamide	3	3%
Amines aromatiques	1	1%
Solvants Chlorés	1	1%
Radiothérapie pelvienne	1	1%
Néphropathie à l'Acide aristoloïque	1	1%
Exposition à l'Arsenic	0	0%

BKPy : BK Polyoma virus

- L'âge moyen au diagnostic a été de 63,2 ans ($\pm$ 9,03).
- Le délai médian entre la transplantation et le diagnostic de la tumeur a été de 71,5 mois (2-480).
- La créatininémie médiane au diagnostic était de 148 μ mol/L (56-521).

- L'hématurie macroscopique a été le mode de révélation le plus fréquent pour 36,9% des patients (tableau 5).

Tableau 5 : Modes de révélation des tumeurs.

Mode de révélation	Nombre	%
Hématurie macroscopique	38	36,9%
Hématurie microscopique	17	16,5%
Douleur	7	6,8%
Signes fonctionnels urinaires	10	9,7%
Fortuite	24	23,3%
Autre	7	6,8%

Autre : lithiasse (1), altération de l'état général (AEG) (1), œdèmes des membres inférieurs (1), cystoscopie pour suivi de BK virus (1), autres chirurgies (3).

4.1.3.2 Caractéristiques histo-pathologiques :

- Données anatomopathologiques.
 - L'analyse anatomopathologique des tumeurs au diagnostic initial, toute localisation confondue, a mis en évidence un carcinome urothélial dans la majorité des cas (90,3%).
 - Nous avons retrouvé un cas de carcinome épidermoïde (CE), deux cas d'adénocarcinome (ADK), (un sur une entérocystoplastie d'agrandissement réalisée en pré transplantation pour une uropathie malformative et l'autre découvert sur une cystectomie réalisée pour une fistule de l'ouraue), deux cas de sarcome et un cas de sarcome de kaposi vésical. (Tableau 6)
- Stadification au diagnostic
 - Les données sur la pathologie et l'extension tumorale initiale sont dans le tableau 6 et la figure 1.

Tableau 6 : Caractéristiques histo-pathologiques au diagnostic initial toutes localisations confondues.

Caractéristiques		Nombre	%	DM
Anatomopathologie	CU	93	90,3%	4
	CE	1	1%	
	ADK	2	2%	
	Sarcome	2	2%	
	Kaposi vésical	1	1%	
	Lymphome	0	0%	
N+		8	7,76%	9
M+		6	5,8%	8
CIS		19	18,44%	4

CU : carcinome urothélial, CE : carcinome épidermoïde, ADK : adénocarcinome, CIS : carcinome in situ, N+ : atteinte ganglionnaire régionale, M+ : atteinte métastatique, DM : Données Manquantes

Une répartition en groupe a été faite en fonction de la topographie et du type de tumeurs des voies urinaires :

- Groupe 1 (n=50): tumeur de vessie non infiltrant le muscle (TVNIM).
- Groupe 2 (n=37): tumeur de vessie infiltrant le muscle (TVIM).
- Groupe 3 (n=8): tumeur des voies excrétrices des reins natifs (TVES).
- Groupe 4 (n=8): tumeur des voies excrétrices du transplant (TT).

4 patients présentaient une TVIM et une TVES au diagnostic initial et ont été classés dans le groupe 3. La répartition par stade selon chaque localisation tumorale est donnée dans la figure 1.

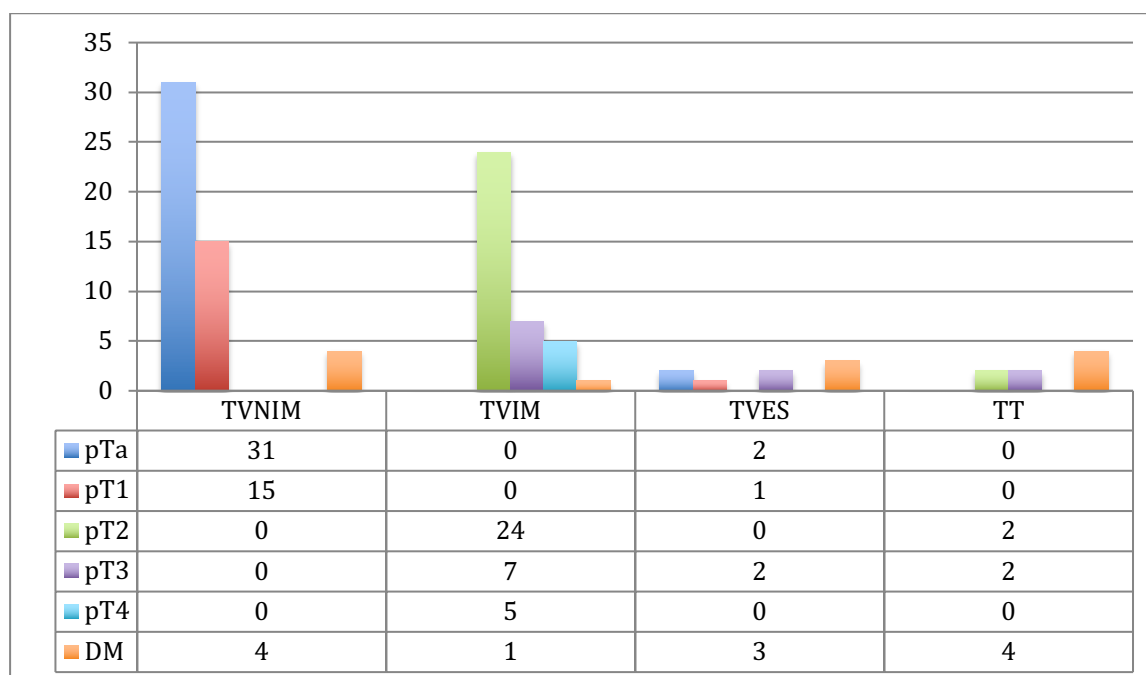


Figure 1 : Répartition des stades selon les localisations tumorales dans la population globale.

4.1.4 Morbi-mortalité oncologique: Survie des patients :

4.1.4.1 Evolution et survie globale :

- La médiane de survie globale des patients a été de 86,76 mois [IC95% : 48,5 - NC].
- Le suivi médian a été de 39,58 mois [IC95% : 31,2 – 53,9] (de 0,3 à 189,4 mois).
- Au terme de ce suivi 36 (35%) patients étaient décédés et 67 (65%) patients étaient vivants dont 43 en rémission complète (41,7%). Parmi les décès, 5 n'étaient pas imputables à l'évolution tumorale : 1 Accident Vasculaire Cérébral, 1 choc hémorragique sur pose de néphrostomie, 1 choc septique sur fasciite nécrosante de la fistule artério veineuse, 1 choc septique d'étiologie inconnue et 1 de cause inconnue.

Sur l'ensemble des 103 patients de notre série, les taux de survie globale sont de 80,7% [IC95% : 71.4-87.2], 72,3% [IC95% : 51.9-80.3] et 70,7% [IC95% : 60.0-79.0] à 12, 24 et 36 mois.

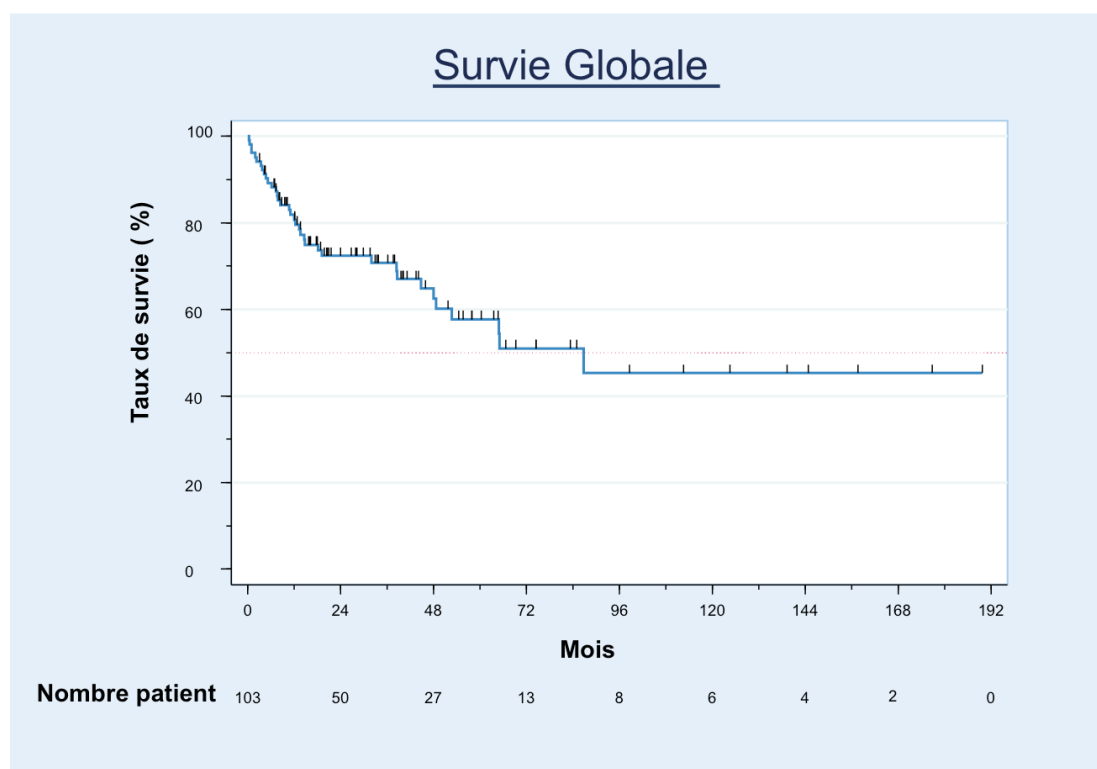


Figure 2 : Survie globale des patients sur la population globale de l'étude en mois.

Tableau 7 : Evolution oncologique des patients dans la population globale.

		Nombre	%
Etat aux DDN	VSM	43	42%
	VAM	23	23%
	DCD	36	34%
	DM	1	1%
	Total	103	100%
Récidive		13	12,6%
Progression loco régionale		10	9,7%
Progression métastatique		15	14,6%
Vivant sans récidive ni progression		41	39,8%
Décès sans récidive ni progression		23	22,3%
DM		1	1%
Total		103	100%

VSM : Vivant Sans Maladie, VAM : Vivant Avec Maladie, DCD : Décédé, DM : Données manquantes, DDN : date aux dernières nouvelles.

4.1.4.2 Survie sans récurrence :

- La médiane de survie sans récurrence n'a pas été atteinte dans notre série.
- Parmi les 103 patients de notre série, 12,6% (n=13) ont présenté une récurrence de même localisation et de même stade histopathologique sans autre événement.
- Il s'agissait uniquement de TVNIM ayant récidivé en TVNIM (cf chapitre 4.2).

Sur l'ensemble des 103 patients de notre série, les taux de survie sans récurrence sont de 92,26% [IC95% : 83,9-96,5], 86,11% [IC95% : 75,5-92,3] et 84,06% [IC95% : 72,7-90,9] à 12, 24 et 36 mois.

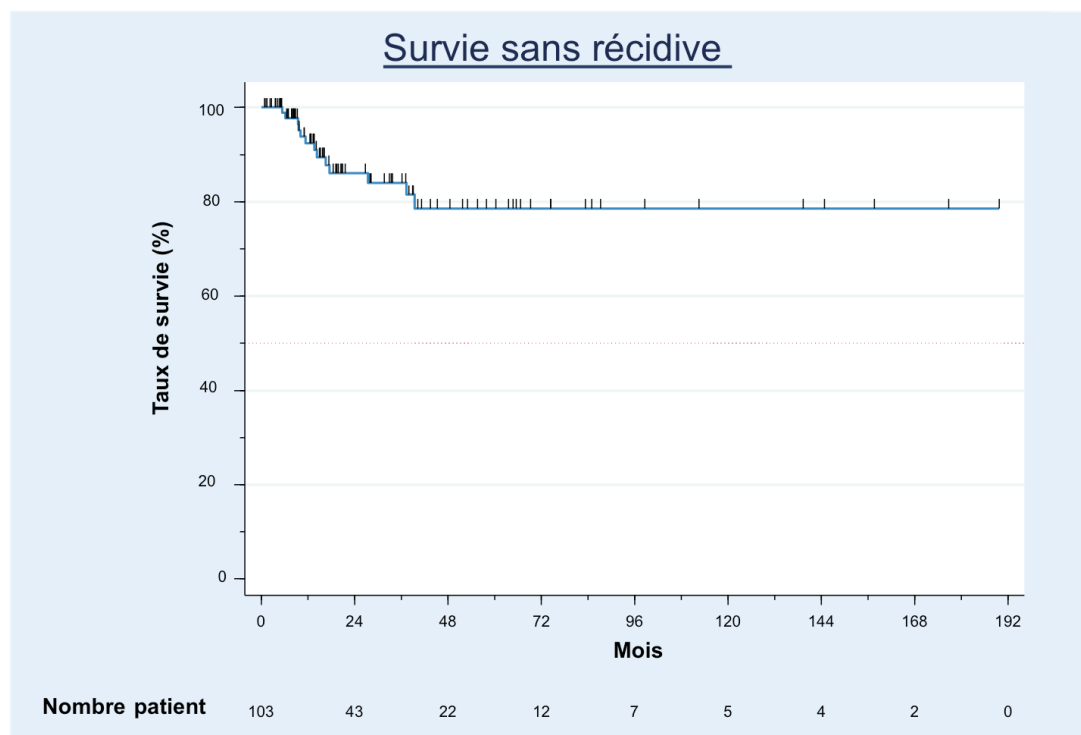


Figure 3 : Survie sans récurrence sur la population globale de l'étude en mois.

4.1.4.3 Survie sans progression loco régionale :

- La médiane de survie sans progression loco régionale n'a pas été atteinte dans notre série.
- Dans notre série, 9,7% (n=10) des patients ont présenté une progression loco régionale :
 - 4 patients (3,9%) ont présenté une progression de TVNIM en TVIM.

- 3 patients (2,9%) ont présenté une progression vers une TVES à partir d'une tumeur de vessie.
- 2 patients (1,9%) ont présenté une progression vers une tumeur des voies excrétrices du transplant à partir d'une tumeur de vessie.
- 1 patient (1%) a présenté une progression d'une tumeur des voies excrétrices du transplant en TVNIM.
- Aucun patient n'a présenté de progression en TV à partir d'une TVES.

Sur l'ensemble des 103 patients de notre série, les taux de survie sans progression loco régionale sont de 96,56% [IC95% : 89,6-98,9], 93,51% [IC95% : 84,92-97,28] et 93,51% [IC95% : 84,92-97,28] à 12, 24 et 36 mois.

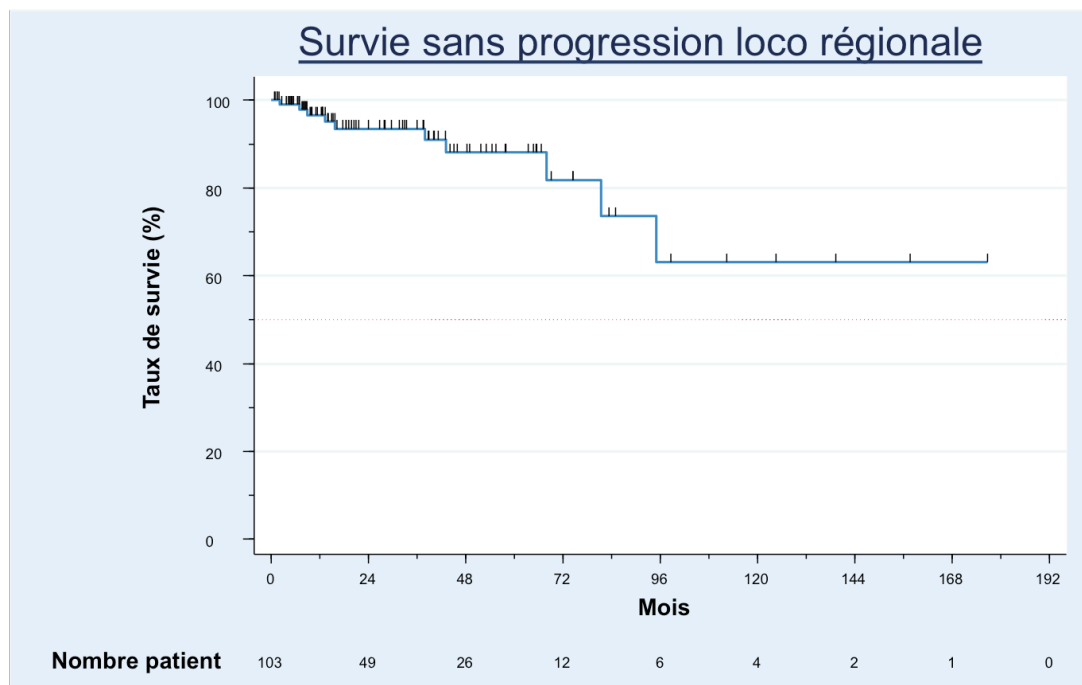


Figure 4 : Survie sans progression loco régionale sur la population globale de l'étude en mois.

4.1.4.4 Survie sans progression métastatique :

- La médiane de survie sans progression métastatique n'a pas été atteinte.
- Dans notre série, 14,6% (n= 15) ont présenté une progression métastatique. La majorité des progressions métastatiques concernait les TVIM (n=8, 47%).

Sur l'ensemble des 103 patients de notre série, les taux de survie sans progression métastatique sont de 91,95% [IC95% : 83,8-96,1], 86,31% [IC95% : 76,5-92,2] et 84,34% [IC95% : 73,7-90,9] à 12, 24 et 36 mois.

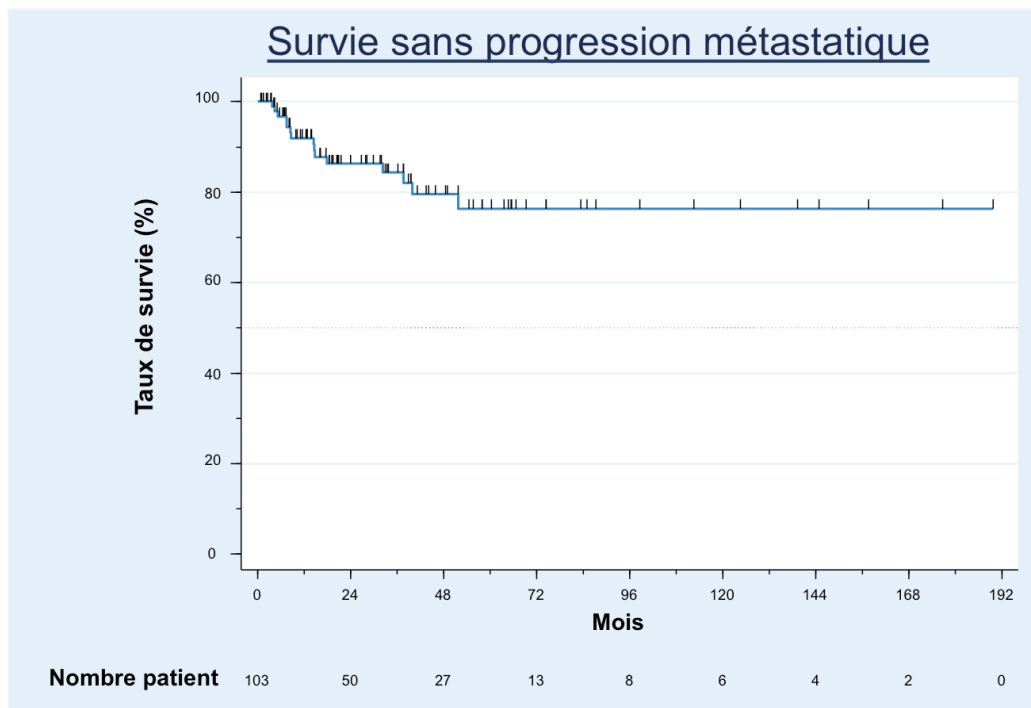


Figure 5 : Survie sans progression métastatique sur la population globale de l'étude en mois.

4.1.4.5 Analyse de survie spécifique :

➤ **Survie globale en fonction de la localisation tumorale :**

Les taux de survie globale en fonction de chaque localisation tumorale seront détaillés dans les chapitres suivants.

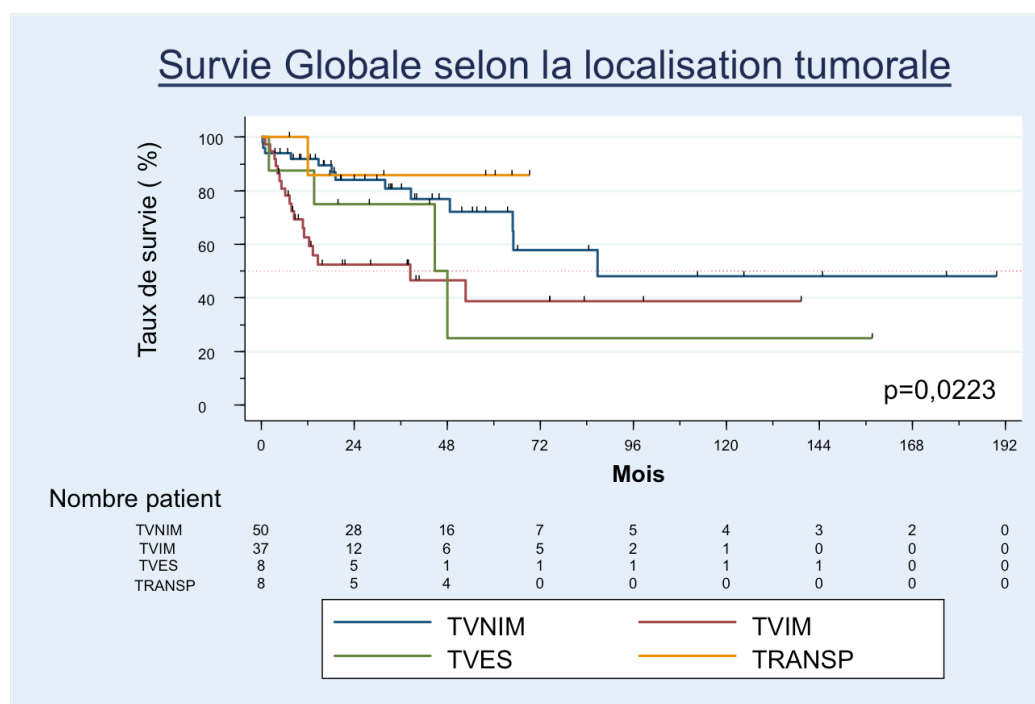


Figure 6 : Survie globale en fonction de la localisation tumorale initiale en mois.

➤ Impact de la réalisation d'une transplantection au diagnostic initial sur la survie globale :

Nous avons analysé l'impact sur la survie globale de la réalisation d'une transplantection de principe avec arrêt de l'IS au décours du diagnostic initial de tumeur.

On considérait que le patient avait bénéficié d'une transplantection précoce si celle-ci était réalisée dès le premier diagnostic de la tumeur et non lors de la récurrence ou progression.

L'analyse a porté sur les 103 patients de l'étude.

Les taux de survie après transplantection immédiate étaient de 81,9% à 12 mois, 24 mois et 36 mois sans que la médiane de survie n'ait été atteinte.

Les taux de survie sans transplantection avec poursuite de l'IS (modifiée ou non) après le diagnostic initial de tumeur étaient de 80,43% à 12 mois [IC95% : 69,9-87,5], de 70,1% à 24 mois [IC95% : 58,3-79,1] et de 67,9% à 36 mois [IC95% : 55,7-77,5] pour une médiane de survie de 8,85 mois [IC95% : 38,5-NC].

Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les taux de survie sans et avec transplantection de principe (p=0,053) mais il existait tout de même une forte tendance à

une différence significative en faveur de la transplantectionie précoce. Une actualisation des données est nécessaire pour confirmer cette tendance.

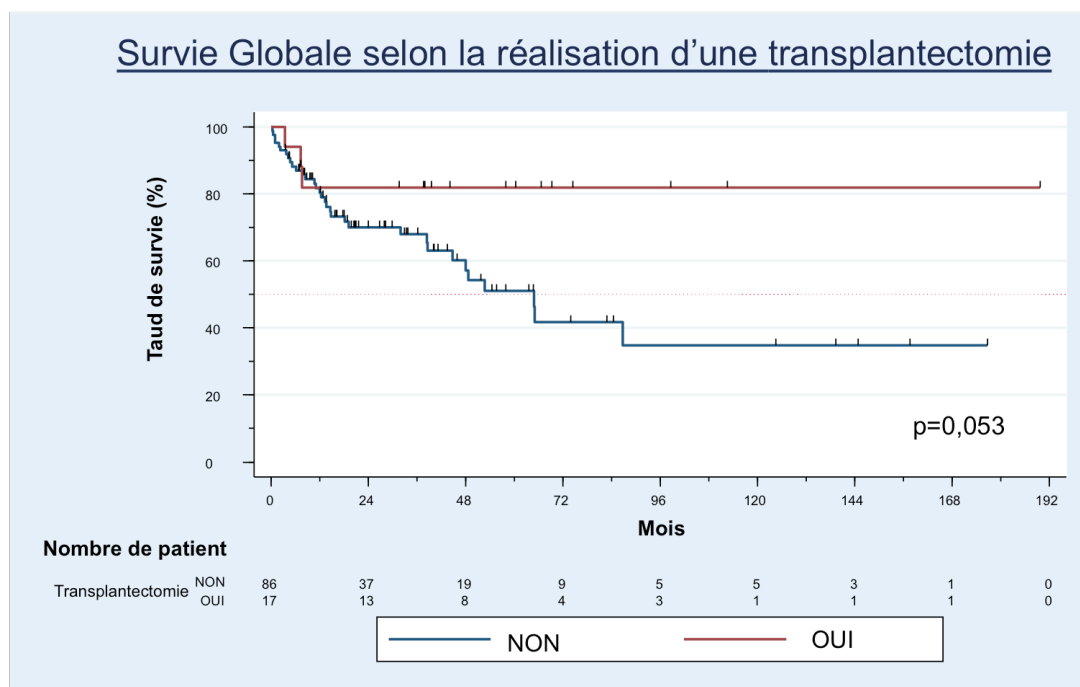


Figure 7 : Survie globale en mois selon la réalisation ou non d'une transplantectionie précoce.

➤ Impact de la réalisation d'une extirpation complète de l'appareil urinaire sur la survie globale.

L'analyse n'a porté que sur 37 patients. Il s'agissait uniquement des patients ayant bénéficié d'un traitement chirurgical par cystectomie.

La cystectomie correspondait à une cystoprostatectomie ou une pelvectomie antérieure selon le sexe.

L'extirpation complète de l'appareil urinaire était une cystectomie associée à une néphro urétérectomie bilatérale. La réalisation d'une urétérectomie immédiate ou différée n'a pas été prise en compte dans l'analyse.

Nous n'avons pas retrouvé de différence significative entre les taux de survie globale des patients ayant bénéficié d'une extirpation complète de l'appareil urinaire et ceux ayant eu une cystectomie seule ($p=0,2667$).

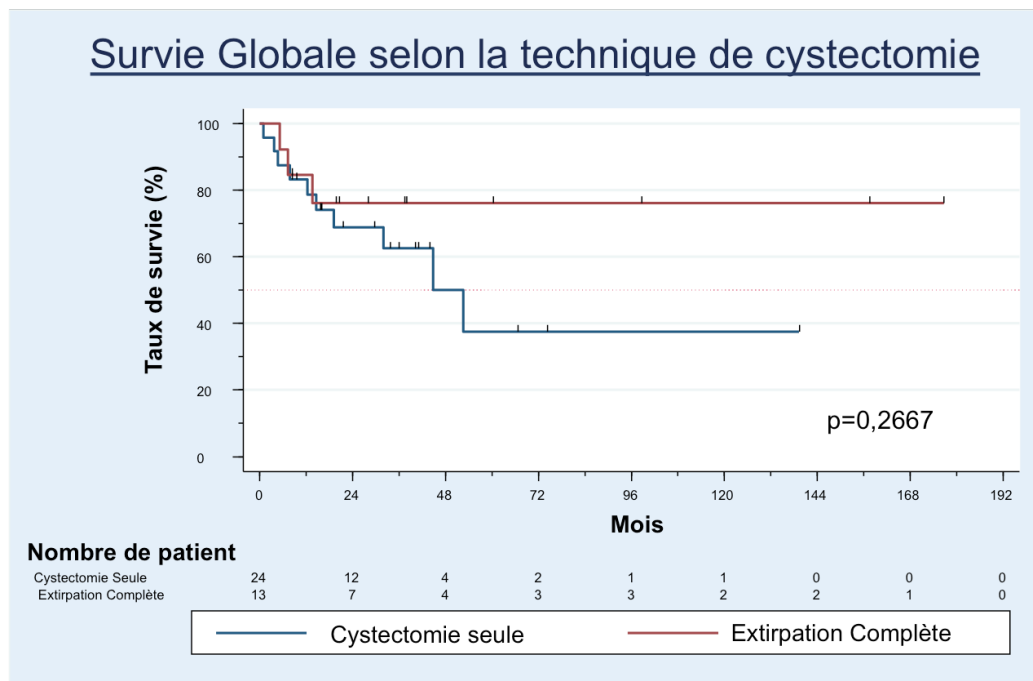


Figure 8 : Survie globale en mois comparant la cystectomie avec ou sans extirpation complète de l'appareil urinaire.

4.1.4.6 Cancers liés à l'immunosuppression :

- L'association entre la survenue d'une pathologie néoplasique et le traitement immunosuppresseur est connue dans la littérature.
- Dans notre série nous avons retrouvé, en plus des tumeurs des voies urinaires, les localisations suivantes:
 - 11,7% (n=12) tumeurs cutanées.
 - 5,8% (n =3) tumeurs rénales.
 - 1% (n=1) tumeur du col utérin.
 - 1% (n=1) lymphome non hodgkinien.
 - 2% (n =2) sarcome de kaposi.
 - Aucune tumeur hépato biliaire.

4.1.5 Morbidité néphrologique : immunosuppression et devenir du transplant.

4.1.5.1 Impact de la prise en charge sur le devenir du transplant :

- L'information concernant l'état du transplant aux dernières nouvelles était disponible pour 101 patients sur les 103 (98%) après un suivi médian de 39,58 mois.

- La répartition est dans la figure 9.

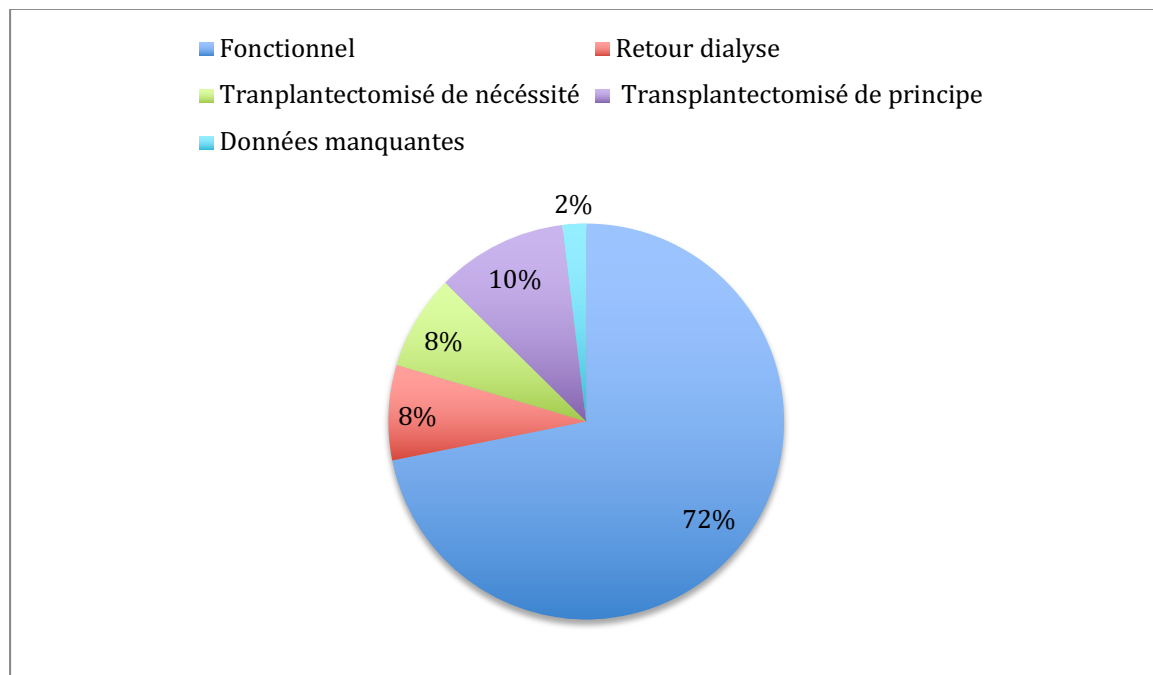


Figure 9: Devenir des transplants toutes localisations tumorales confondues sur un suivi médian de 39,58 mois.

4.1.5.2 Impact de la prise en charge sur la fonction rénale du transplant :

- La créatininémie médiane lors du diagnostic initial était de $148\mu\text{mol/L}$ (56-521).
- La créatininémie médiane après un suivi médian de 39,58 mois était de $169\mu\text{mol/L}$ (43-700).
- L'information a été étudiée uniquement chez les patients vivants aux dernières nouvelles avec un transplant fonctionnel soit chez 74 patients (78,1%) dont 47 avec les deux valeurs retrouvées.
- Il n'existait pas de différence significative entre les taux médians de créatininémie avant et après prise en charge oncologique.

4.2.5.3 Modification de l'immunosuppression :

- L'information concernant les modifications de l'immunosuppression était disponible pour 92,23% (n=95) des patients.
- 7 patients (6,79%) non compliants avaient arrêté les immunosuppresseurs avant le diagnostic de la pathologie tumoral, ils avaient tous présenté une dysfonction chronique du transplant ayant nécessité un retour en dialyse.

- Le traitement immunosuppresseur a été modifié chez 55,33% (n=57) des patients.
- Chez ces patients les doses d'immunosuppresseur ont été diminués ou arrêtés dans :
 - 33,33% des cas pour les AINS (anti inflammatoires non stéroïdiens) (n=19).
 - 63,16% des cas pour les inhibiteurs de la calcineurine (n=36).
 - 59,64% des cas pour les inhibiteurs de l'IMDPH (n=34).
 - 12,28% des cas pour les inhibiteurs de mTOR (n=7).

- Les inhibiteurs de mTOR ont été introduits chez 29,82% (n=17) des patients pour :
 - 12,28%(n=7) en remplacement des inhibiteurs de la calcineurine.
 - 14,03% (n=8) en remplacement des inhibiteurs de l'IMDPH.
 - 3,50%(n=2) sans modification associée.

4.2 Résultats des Tumeurs de Vessie Non Infiltrant le Muscle (TVNIM) :

4.2.1 Incidence des TVNIM après transplantation rénale :

Dans notre série 50 patients ont présenté une TVNIM soit une incidence de 185 pour 100 000 sur 21 ans.

Le sexe ratio était de 82% d'homme et de 18% de femme.

Tableau 8 : Répartition des TVNIM selon les centres.

Centre	Nombre transplantation rénale	Nombre patient avec tumeur	Nombre TVNIM
Bicêtre	3798	15	5
Nantes	2991	12	6
HEGP-Necker	2779	7	3
Toulouse	2697	12	7
Lille	2438	5	3
Montpellier	2233	10	4
Lyon	2170	11	6
Bordeaux	2152	8	5
Tours	2138	5	4
Marseille	1927	6	3
Foch	1274	2	1
Rennes	1360	2	0
Limoges	933	1	0
Dijon	949	4	3
Mondor	1695	3	0
TOTAL	31534	103	50

4.2.2 Caractéristiques des receveurs, des donneurs et de la transplantation :

4.2.2.1 Receveurs :

Les caractéristiques clinique et biologiques des receveurs sont dans le tableau 9.

Tableau 9 : Caractéristiques des receveurs dans les TVNIM

Age moyen au diagnostic (en année)		63,7		DM=0
IMC moyen (kg/m2)		25,2		DM=0
		Nombre	%	
HTA		43	86%	DM=2
Diabète (%)		15	30%	DM=2
Sexe	Homme	41	82%	DM=0
	Femme	9	18%	
Type de néphropathie	Diabétique	3	6%	DM=7
	Glomérulaire	15	30%	
	Vasculaire	10	20%	
	Tubulo-interstitielle	10	14%	
	PKRAD	5	10%	
	Uropathie malformative	4	8%	
	Indéterminée	5	10%	
	Autre	1	2%	
Durée médiane dialyse (mois)		29 (3-240)		DM=0
		Nombre	%	
Type de dialyse	Dialyse péritonéale	1	2%	DM=6
	Hémodialyse	38	76%	
Diurèse résiduelle	Absente	8	16%	DM=24
	>500cc/24h	15	30%	
	<500cc/24h	3	6%	
Statut immunologique	Non immunisé	30	60%	DM=14
	Immunisé	5	10%	
	Hyper immunisé	1	2%	

PKRAD : polykystose rénale autosomique dominante, DM : données manquantes.

4.2.2.2 Donneurs :

Les caractéristiques des donneurs sont dans le tableau 10.

4.2.2.3 Transplantation et immunosuppression initiale :

➤ Transplantation :

Les données de la transplantation sont dans le tableau 10.

Tableau 10 : Caractéristiques des donneurs et de la transplantation des TVNIM.

Age moyen du donneur (années)		52,1		DM=17
Créatininémie médiane donneur (μmol/l)		71,5		DM=27
		Nombre	%	
Nombre de greffe pré emptive		3	6%	DM=2
Sexe du donneur	Femme	17	34%	DM=16
	Homme	17	34%	
Nombre de transplant mis sur machine perfusion		1	2%	DM=16
Numéro de transplantation	1ère	43	86%	DM=11
	2ème	6	12%	
	3ème	0	0%	
Voie d'abord	Gibson unilatéral	43	86%	DM=7
	Gibson bilatéral	0	0%	
	Laparotomie médiane	0	0%	
Rétablissement continuité urinaire	Urétéro Vésicale	39	78%	DM=9
	Urétéro Urétérale	2	4%	
	Pyélo Urétérale	0	0%	
	Urétéro néovésicale	0	0%	
Type de drainage	Sonde JJ	29	58%	DM=11
	Sonde urétérale extériorisée	0	0%	
	Aucun	5	10%	
Reprise chirurgicale		7	6,8%	DM=8

➤ Immunosuppression initiale :

- 58%(n=29) des patients ont reçu un traitement immunosuppresseur d'induction.
- Le traitement immunosuppresseur d'entretien s'est fait par une association de 2 ou 3 immunosuppresseurs :
 - anti inflammatoires non stéroïdiens (92%(n=46) des patients).
 - inhibiteur de la calcineurine ou la ciclosporine (30%(n=15)) ou le tacrolimus (62%(n=31)).
 - inhibiteurs de l'IMDPH soit l'azathioprine (10%(n=5)) ou le mycophenolate mofetil (76%(n=38)).

- inhibiteurs de mTOR (sirolimus ou everolimus) (10% (n=5)).

4.2.2 Caractéristiques clinico biologiques :

- Facteurs de risques :

Les facteurs de risques des TVNIM sont donnés dans le tableau 11.

Tableau 11 : Facteurs de risques des TVNIM.

Facteurs de risque	Nombre	%
Tabac	28	56%
BK Polyomavirus	10	20%
Bilharziose	0	0%
Cyclophosphamide	1	2%
Amines aromatiques	0	0%
Solvants Chlorés	1	2%
Radiothérapie pelvienne	1	0%
Néphropathie à l'Acide aristolochique	1	2%
Exposition à l'Arsenic	0	0%

- L'âge moyen au diagnostic était de 63,7 ans ($\pm 8,02$).
- Le délai médian entre la transplantation rénale et le premier diagnostic de TVNIM était de 64 mois (2-306).
- La créatininémie médiane lors du diagnostic était de 140,5 $\mu\text{mol/L}$ (70-400).
- L'hématurie macroscopique était le mode de découverte le plus fréquent pour 34% des patients (tableau 12).

Tableau 12 : Répartitions des modes de révélation des TVNIM

Mode de révélation	Nombre	%
Hématurie macroscopique	17	34%
Hématurie microscopique	6	12%
Douleur	2	4%
Signes fonctionnels urinaires	5	10%
Fortuite	13	26%
Autre	4	8%

Autre : lithiase (1), cystoscopie pour suivi de BK Py (1), autres chirurgies (2)

- Le délai médian entre le diagnostic et la 1^{ère} RTUV était de 15 jours (1-1803).

4.2.3 Caractéristiques histo-pathologiques :

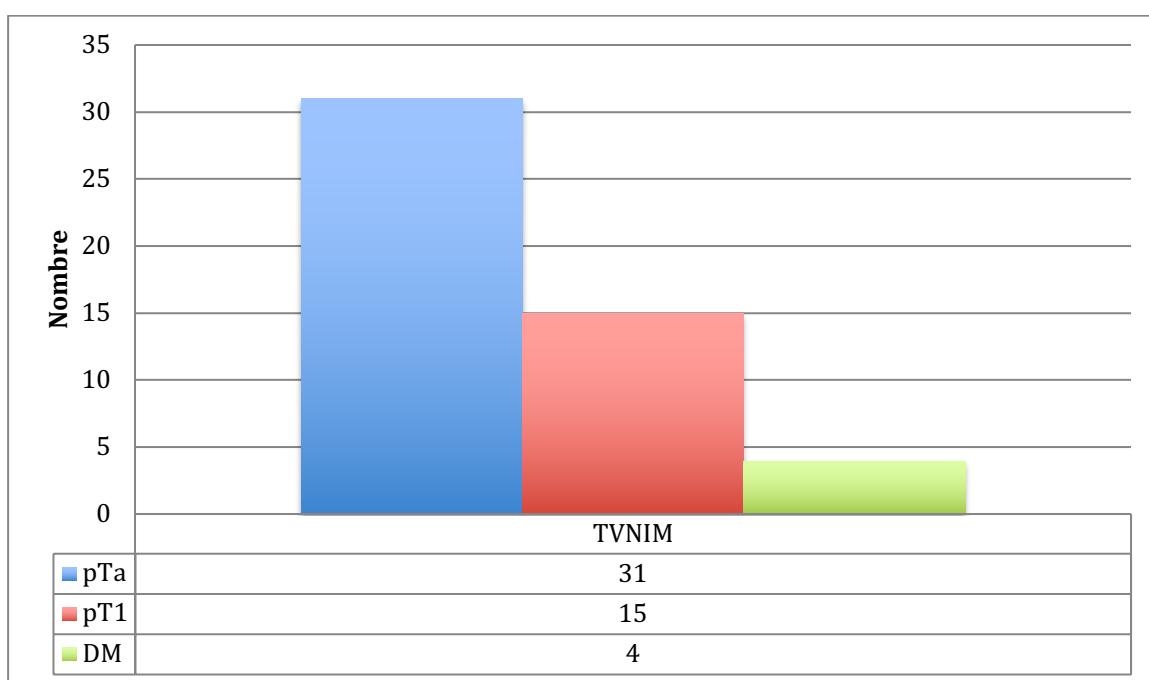
4.2.3.1 Données anatomopathologiques :

- L'analyse anatomopathologique de la RTUV a retrouvé un carcinome urothélial dans 98% des cas.
- Des lésions de carcinome in situ (CIS) ont été retrouvées dans 18% (n=9) des cas (DM=1).
- 14% (n=7) des patients présentaient une lésion supérieure à 3cm (DM=13).
- Elles étaient multifocales dans 38%(n=19) des cas (DM= 11).

4.2.3.2 Stadification au diagnostic :

Le stade pTa a été majoritaire (62% (n=31) des cas). La répartition est donnée dans la figure 10.

Figure 10 : Répartition des stades des TVNIM



TVNIM : Tumeurs de vessie non infiltrant le muscle

- Il y avait 40% de bas grade (n=20) et 54% de haut grade (n=27) (DM=3).
- Parmi les patients qui ont bénéficié d'un bilan d'extension aucune atteinte ganglionnaire ou métastatique n'a été mise en évidence.

4.2.4 Traitements et morbi-mortalité de la prise en charge oncologique :

4.2.4.1 Traitement :

➤ RTUV

- 96% des patients ont bénéficié d'une résection trans urétrale de vessie première (DM=1).
- La résection était estimée complète pour 84% (n=42) des patients (DM=7).
- Les suites opératoires ont été simples pour la majorité des patients (78%, n=39). Il y a eu 0% de complication de grade 1, 4%(n=2) de grade 2, 2%(n=1) de grade 3 (DM=7).
- 13 patients (26%) ont bénéficié d'une résection de « second look ».
- Pour 42%(n=21) des patients la RTUV a été le seul traitement initial.

➤ Les Instillations endo vésicales :

Le délai médian entre la RTUV et le 1^{er} traitement endovésical était de 60 jours (1-211).

Chimiothérapie endovésicale :

- 4 patients (8%) ont reçu des instillations post opératoires précoces (IPOP) d'Amétycine.
- 11 patients (22%) ont reçu un traitement d'attaque initial par 6 à 8 instillations d'Amétycine dont un après la réalisation d'une IPOP.
- 2 patients (4%) ont reçu un traitement d'entretien par 1 à 3 instillations d'Amétycine.

Immunothérapie endovésicale :

- Dix patients parmi les 50 (20%) ont eu un traitement par BCG (pTa HG: 5 ; pT1 HG: 4 dont un avec CIS associé) (DM=1).
- Traitement d'induction par 1 à 6 instillations de BCG (6: 8 patients, 3: 1 patient, 1: 1 patient).
- 50% des patients ont eu un traitement d'entretien sans précision sur la durée.

5 patients ont présenté une complication liée aux instillations, dont 2 majeures nécessitant une interruption du traitement (4) (Annexe 2 ; complications du BCG)

➤ **Traitement chirurgical :**

- Trois patients ont bénéficié d'un traitement chirurgical d'emblée (6%):
 - Une cystoprostatectomie (CPT) avec remplacement vésical pour un pTa HG avec CIS.
 - Une pelvectomie antérieure avec transplantectomie pour un pT1b HG.
 - Une CPT et néphro-urétérectomie (NUT) bilatérale avec remplacement vésical pour un pT1a HG avec CIS.
- Aucun patient n'a présenté de complication post opératoire.
- Cinq cystectomies (10%) ont été réalisées pour des TVNIM récidivantes :
 - Une CPT avec remplacement vésical pour une récurrence tardive après 6+1 instillations de BCG (Clavien IIIb).
 - Une CPT sans dérivation du transplant (non fonctionnel) pour une 1^{ère} récurrence après 3 instillations de BCG en traitement d'attaque (Clavien non disponible).
 - Une CPT avec Bricker pour une deuxième récurrence après deux séries d'instillations de BCG (Clavien non disponible).
 - Une CPT avec Bricker pour une deuxième récurrence (Clavien non disponible).

4.2.4.2 **Survie globale :**

- Le suivi médian a été de 39,09 mois [IC95% : 26,2 - 55] (de 0,3 à 189 mois).
- La médiane de survie globale des patients a été de 86,76 mois [IC95% : 64,8 - NC].
- Au terme de ce suivi 13 (26%) patients étaient décédés et 37 (74%) patients étaient vivants dont 28 en rémission (56%).
- Parmi ces décès, 4 n'étaient pas imputables à une évolution tumorale : 1 Accident Vasculaire Cérébral, 1 choc septique sur fasciite nécrosante de la fistule artérioveineuse, 1 choc septique d'étiologie inconnue et 1 de cause inconnue.
- Aucun décès n'était imputable à la prise en charge chirurgicale.

Sur l'ensemble des 50 patients présentant une TVNIM, les taux de survie globale sont de 91,86% [IC95% : 79,7-96,8], 84,1% [IC95% : 69,2-89,1] et 80,87% [IC95% : 64,8-90,1] à 12, 24 et 36 mois respectivement.

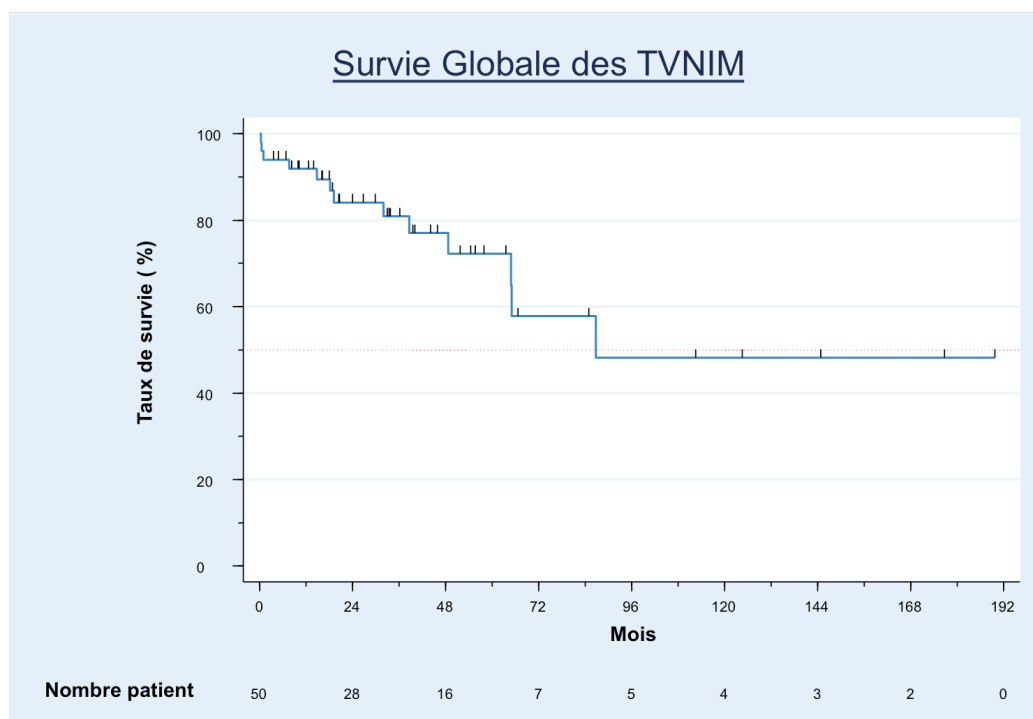


Figure 11 : Survie globale des TVNIM en mois.

4.2.4.3 Survie sans récurrence :

- Parmi les 50 patients de notre série, 26% (n=13) ont présenté une récurrence de même localisation et de même stade histopathologique sans autre événement.
- 14% (n=7) ont récidivé de manière précoce (récidive dans les 12 mois suivant la première RTUV).
- 12%(n=6) ont récidivé de manière tardive soit plus de 12 mois après la première RTUV.
- La médiane de survie sans récurrence n'a pas été atteinte.

Sur l'ensemble des 50 patients présentant une TVNIM, les taux de survie sans récurrence sont de 85,87% [IC95% : 71,2 – 93,4], 74,9% [IC95% : 58,1 – 85,72] et 71,16% [IC95% : 53,45 – 83,13] à 12, 24 et 36 mois respectivement.

4.2.4.4 Survie sans progression loco régionale :

- 18% (n=9) des patients ont présenté une progression loco régionale :
 - 4 patients (8%) ont présenté une progression en TVIM.
 - 3 patients (6%) ont présenté une progression en TVES.
 - 2 patients (4%) ont présenté une progression en tumeur des voies excrétrices du transplant.
- La médiane de survie sans progression loco régionale est de 94,94 mois.

Sur notre série de 50 TVNIM, les taux de survie sans progression loco régionale sont de 93,32% [IC95% : 80,6 – 97,8] à 12 mois et 88,1% [IC95% : 73,6 – 94,6] à 24 et 36 mois.

4.2.4.5 Survie sans progression métastatique :

- Dans notre série, 6% (n= 3) ont présenté une progression métastatique à partir d'une TVNIM.
- La médiane de survie sans progression métastatique n'a pas été atteinte.

Le taux de survie sans progression métastatique à 12 mois, 24 mois, 36 mois étaient respectivement de 97,7% [IC95% : 84,9 – 99,6], 95,1% [IC95% : 81,9 – 98,7] et 95,1% [IC95% : 81,9 – 98,7].

Tableau 13: Devenir oncologique des TVNIM.

TVNIM		Nombre	%
Etat aux DDN	VSM	28	56%
	VAM	9	18%
	DCD	13	26%
	Total	50	100%
Récidive		13	26%
Progression loco régionale		9	18%
Progression métastatique		3	6%
Vivant sans récidive ni progression		17	34%
Décès sans récidive ni progression		6	12%
Données manquantes		2	4%
Total		50	100%

VSM : vivant sans maladie, VAM : vivant avec maladie, DCD : décédé

4.2.5 Morbidité néphrologique :

4.2.5.1 Impact de la prise en charge sur le devenir du transplant :

L'information concernant l'état du transplant aux dernières nouvelles a été disponible pour 49 patients sur 50 (98%). La répartition est dans la figure 12.

- 78% (n=39) des transplants sont fonctionnels.
- 6% (n=3) ont nécessité un retour en dialyse.
- 2% (n=1) ont été transplantectomisé en raison d'une localisation tumorale sur le transplant.
- 12% (n=6) ont été transplantectomisé en raison d'un arrêt décidé des immunosuppresseurs.

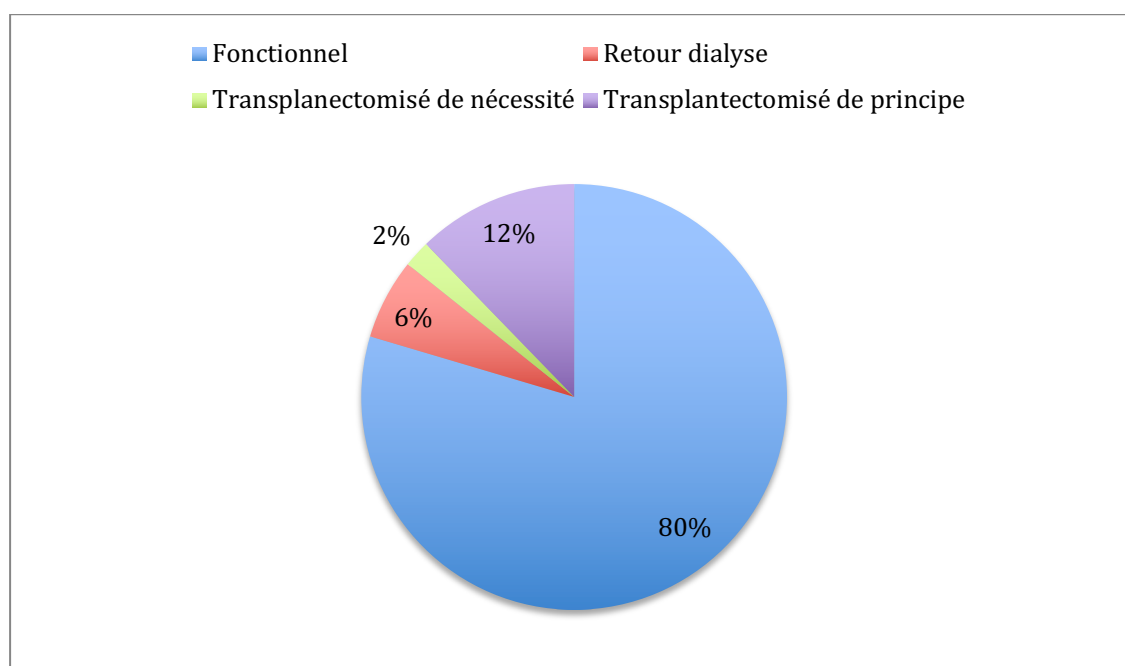


Figure 12 : Devenir des transplants dans les TVNIM sur un suivi médian de 39,09 mois.

4.2.5.2 Impact de la prise en charge sur la fonction rénale du transplant :

- La créatininémie moyenne lors du diagnostic initial était de 140,5 μ mol/L (70 – 400).

- La créatininémie moyenne après un suivi médian de 39,09 mois était de 175µmol/L (70 – 505). L'information a été étudiée uniquement chez les patients vivants aux dernières nouvelles avec un transplant fonctionnel soit chez 27 patients (54%).

4.2.5.3 Modification de l'immunosuppression :

L'information concernant les modifications de l'immunosuppression était disponible pour 94% (n=47) des patients.

- 2 patients (4%) avaient déjà arrêté les immunosuppresseurs avant le diagnostic, ils avaient tous présenté une dysfonction chronique du transplant ayant nécessité un retour en dialyse.
- Le traitement immunosuppresseur a été modifié chez 56% (n=28) des patients.
- Les posologies ont été diminuées ou le traitement arrêté dans :
 - 16% (n=8) des cas pour les AINS.
 - 34% (n=17) des cas pour les inhibiteurs de la calcineurine.
 - 34% (n=17) des cas pour les inhibiteurs de l'IMDPH.
 - 8% (n=4) des cas pour les inhibiteurs de mTOR.
- Les inhibiteurs de mTOR ont été introduits chez 16% (n=8) des patients :
 - 10% (n=5) en remplacement des inhibiteurs de la calcineurine.
 - 4% (n=2) en remplacement des inhibiteurs de l'IMDPH.
 - Pour un patient traité par AINS, inhibiteurs de la calcineurine et IMDPH tous les immunosuppresseurs ont été arrêtés au profit d'un inhibiteur de mTOR.

4.3 Résultats des Tumeurs de Vessie Infiltrant le Muscle (TVIM) :

4.3.1 Incidence des TVIM post transplantation rénale :

Dans notre série 37 patients ont présenté une TVIM d'emblée soit une incidence de 117 pour 100 000.

Le sexe ratio était de 78,4% d'homme et de 21,6% de femme.

Tableau 14 : Répartition des TVIM selon les centres :

Centre	Nombre transplantation rénale	Nombre patient avec tumeur	Nombre TVIM
Bicêtre	3798	15	6
Nantes	2991	12	6
HEGP-Necker	2779	7	2
Toulouse	2697	12	4
Lille	2438	5	1
Montpellier	2233	10	4
Lyon	2170	11	4
Bordeaux	2152	8	3
Tours	2138	5	1
Marseille	1927	6	2
Foch	1274	2	0
Rennes	1360	2	2
Limoges	933	1	0
Dijon	949	4	1
Mondor	1695	3	1
TOTAL	31534	103	37

4.3.2 Caractéristiques des receveurs, des donneurs et de la transplantation :

4.3.2.1 Receveurs (Tableau 15):

Tableau 15 : Caractéristiques des receveurs des TVIM

Age moyen au diagnostic (en année)		63,3		DM=0
IMC moyen (kg/m2)		23,5		DM=7
Durée médiane dialyse (mois)		26		DM=11
		Nombre	%	
HTA		26	70,3%	DM=3
Diabète		5	13,5%	DM=3
Sexe	Homme	29	78,4%	DM=0
	Femme	8	21,6%	
Type de néphropathie	Diabétique	3	8,1%	DM=6
	Glomérulaire	7	18,9%	
	Vasculaire	4	10,8%	
	Tubulo-interstitielle	6	16,2%	
	PKRAD	4	10,8%	
	Uropathie malformative	4	10,8%	
	Indéterminée	7	18,9%	
	Autre	2	10%	
Type de dialyse	Dialyse péritonéale	3	8,1%	DM=5
	Hémodialyse	27	73%	
Diurèse résiduelle	Absente	4	10,8%	DM=16
	>500cc/24h	12	32,4%	
	<500cc/24h	5	13,5%	
Statut immunologique	Non immunisé	26	70,3%	DM=8
	Immunisé	2	5,4%	
	Hyper immunisé	1	2,7%	

4.3.2.2 Caractéristiques des donneurs (Tableau 16):

4.3.2.3 Transplantation et immunosuppression initiale :

➤ Caractéristiques de la transplantation (Tableau 16):

Tableau 16: Caractéristiques des donneurs et de la transplantation des TVIM

Age moyen du donneur (années)		52,1		DM=9
Créatininémie médiane donneur (μmol/l)		71,5		DM=13
		Nombre	%	
Greffe pré emptive		3	6%	DM=4
Sexe du donneur	Femme	10	27%	DM=9
	Homme	18	48%	
Nombre de transplant mis sur machine perfusion		1	2,7%	DM=8
Numéro de transplantation	1ère	29	78,4%	DM=2
	2ème	5	13,5%	
	3ème	1	2,7%	
Voie d'abord	Gibson unilatéral	32	86,5%	DM=3
	Gibson bilatéral	1	2,7%	
	Laparotomie médiane	1	2,7%	
Rétablissement continuité urinaire	Urétéro Vésicale	24	64,9%	DM=9
	Urétéro Urétérale	3	8,1%	
	Pyélo Urétérale	0	0%	
	Urétéro néovésicale	1	2,7%	
Type de drainage	Sonde JJ	20	54,1%	DM=11
	Sonde urétérale extériorisée	0	0%	
	Aucun	6	16,2%	
Reprise chirurgicale		2	5,4%	DM=5

➤ Immunosuppression initiale :

- 54%(n=20) des patients ont reçu un traitement immunosuppresseur d'induction soit par immunoglobuline anti-lymphocytaire (thymoglobuline) pour 21,6%, soit par anticorps anti récepteur IL2 (basiliximab/daclizumab) pour 35,1%.
- Le traitement immunosuppresseur d'entretien a été fait par une association de 2 ou 3 immunosuppresseurs dont:
 - Des anti inflammatoires non stéroïdiens (83,8%(n=31)).
 - Des inhibiteur de la calcineurine : ciclosporine (27%(n=10)), tacrolimus (51,4%(n=19)).

- Des inhibiteurs de l'IMDPH : l'azathioprine (8,1%(n=3)) ou le mycophenolate mofetil (64,9%(n=24)).
- Des inhibiteurs de mTOR (sirolimus ou everolimus) (8,1% (n=3)).

4.3.2 Caractéristiques clinico biologiques :

- Facteurs de risques (Tableau 17):

Tableau 17 : Répartitions des facteurs de risque des TVIM.

Facteurs de risque	Nombre	%
Tabac	18	48,6%
BK Polyomavirus	7	18,9%
Cyclophosphamide	2	5,4%
Amines aromatiques	1	2,7%
Radiothérapie pelvienne	1	2,7%

- L'âge moyen au diagnostic était de 63,3 ans ($\pm$ 10,58).
- Le délai médian entre la transplantation rénale et le 1^{er} diagnostic de TVIM a été de 80 mois (4 – 480).
- La créatininémie médiane lors du diagnostic était de 150 μ mol/L (56 – 300).
- L'hématurie macroscopique était le mode de révélation le plus fréquent pour 37,8% des patients (tableau 18).

Tableau 18: Répartition des modes de révélation des TVIM.

Mode de révélation	Nombre	%
Hématurie macroscopique	14	37,8%
Hématurie microscopique	9	24,3%
Douleur	4	10,8%
Signes fonctionnels urinaires	5	13,5%
Fortuite	7	18,9%
Autre	2	5,4%

Autre : Altération de l'état général (1), autres chirurgies (1)

- Le délai médian entre le diagnostic et la 1^{ère} RTUV était de 15 jours (1-1803).

4.3.3 Caractéristiques histo-pathologiques :

4.3.3.1 Données anatomopathologiques :

- L'analyse anatomopathologique de la RTUV retrouvait un carcinome urothélial dans 89,2% des cas. On a retrouvé un carcinome épidermoïde, deux adénocarcinome, un sarcome et un sarcome de Kaposi.
- Des lésions de carcinome in situ vésicaux (CIS) ont été retrouvés dans 11,1% (n=4) des cas (DM=1).
- 37,8% (n=14) des patients présentaient une lésion supérieure à 3cm (DM=16).
- Elles étaient multifocales dans 29,7% (n=11) des cas (DM=12).

4.3.3.2 Stadification au diagnostic :

- Le stade pT2 a été majoritaire dans 64,9% (n=23) des cas. Les autres stades étaient des pT3 (18,9% avec 3 pT3b) et pT4 (13,5%).
- La répartition des tumeurs par localisation et par stade est donnée dans la figure 13.

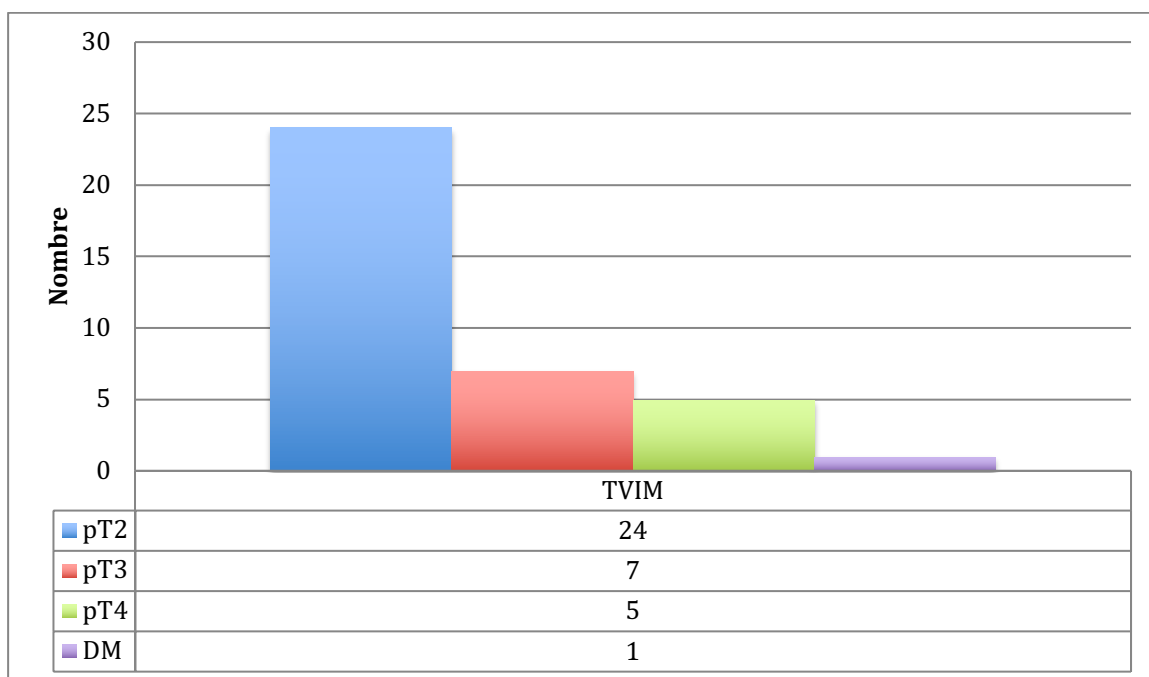


Figure 13 : Répartition des stades des TVIM.

- Toutes les tumeurs étaient de haut grade.
- Parmi les patients qui ont bénéficié d'un bilan d'extension, il y avait 4 atteintes ganglionnaires (10,8%) et 5 extensions métastatiques (13,5%).

Tableau 19: Caractéristiques histo pathologiques des TVIM au diagnostic initial.

Caractéristiques		Nombre	%
Anatomopathologie	CU	32	86,4%
	CE	1	2,7%
	ADK	2	5,4%
	Sarcome	1	2,7%
	Kaposi vésical	1	2,7%
	Lymphome	0	0%
N+		4	10,8%
M+		5	13,5%
CIS		4	10,8%

CU : carcinome urothélial, CE : carcinome épidermoïde, ADK : adénocarcinome, CIS : carcinome in situ, N+ : extension ganglionnaire, M+ : extension métastatique

4.3.4 Traitements et morbi-mortalité de la prise en charge oncologique :

4.3.4.1 Traitement :

➤ RTUV

- 89,2% des patients ont eu une résection trans urétrale de vessie première (DM=2).
- La résection était estimée complète pour 40,7% (n=15) des patients (DM=9)
- 3 patients (8,1%) ont bénéficié d'une résection de « second look ».
- Les suites opératoires ont été simples pour la majorité des patients (73%, n=23). Il y a eu 2,7% de complication de grade 1, 5,4% de grade 2 et 2,7% de grade 4 (DM=6).

➤ Traitement chirurgical

- 25 patients ont été traités chirurgicalement (67,5%)
- 60% de ces patients ont eu une cystoprostatectomie (48%) ou pelvectomie antérieure (12%).
- 28% ont eu une extirpation complète de l'appareil urinaire sans urétrectomie.
- Parmi les autres cas on a retrouvé une laparotomie exploratrice avec tumeur inextirpable et une cystectomie partielle (dossier de 1997).

- Un curage ilio obturateur a été fait dans 24% des cas de manière bilatéral et unilatéral dans 16% des cas. Aucun curage n'a été fait chez 52% des patients. (DM=2)

Dérivation du transplant (DM=3)

- 48% (n=12) ont eu une dérivation incontinente urétéro iléale.
- 12% (n=3) ont eu une dérivation urétéro néovésicale.
- 8% (n=2) ont eu une urétérostomie cutanée isolée du transplant.
- 4 patients ont été transplantectomisé dont un avant la chirurgie.
- 1 patient n'a pas été dérivé en raison d'une tumeur inextirpable.

Morbi-mortalité du traitement chirurgical

Les suites ont été simples pour la majorité des patients (52%) (DM=2).

- Deux patients sont décédés des suites de la prise en charge chirurgicale (Clavien grade V).
- 1 (4%) a eu une défaillance d'organe nécessitant une prise en charge réanimatoire (Clavien grade IV). Il reste vivant en rémission à la date des dernières nouvelles.
- 12% (n=3) des patients ont nécessité une reprise chirurgicale (Clavien grade 3) : mise en place de mono J pour fistule urinaire, un drainage chirurgical d'abcès, une coloscopie pour hémorragie digestive.

➤ Traitements médicaux

Chimiothérapie

12 patients ont bénéficié d'une prise en charge par chimiothérapie :

- 2 patients ont eu une chimiothérapie néo adjuvante par MVAC, un patient a ensuite refusé la prise en charge chirurgicale.
- 2 patients fragiles ont bénéficiés d'une chimiothérapie à visée curative en 1^{ère} intention associée à de la radiothérapie sans cystectomie.
- 4 patient a eu une chimiothérapie palliative pour une forme métastatique d'emblée dont deux métastatiques ganglionnaires et un sarcome de Kaposi.
- 4 patients ont bénéficié d'une chimiothérapie palliative pour progression métastatique dont un en association à une radiothérapie antalgique.

- Une patiente a refusé une prise en charge palliative par chimiothérapie.

Radiothérapie

5 patients ont bénéficié d'une prise en charge par radiothérapie :

- Un patient a eu une radiothérapie seule pour un CU pT2HG et CIS.
- Trois patients ont eu une radio-chimiothérapie : 2 patients fragiles et un patient avec un sarcome de Kaposi métastatique d'emblée.
- Un patient a eu une chimiothérapie dite de « rattrapage » avec une radiothérapie antalgique pour une progression métastatique 4 mois après la chirurgie. Décès 2 mois après.

4.3.4.2 Cas particuliers :

- Un patient a présenté un sarcome vésical de Kaposi pour lequel un traitement palliatif par radio chimiothérapie a été initié sans prise en charge chirurgicale préalable. Il est vivant aux dernières nouvelles 6 ans après le diagnostic.
- Un patient présentait un syndrome de Prune Belly avec atrophie de l'urètre postérieur. Suite à la réalisation d'une cystectomie de propreté pour fistule de l'ouraque, il a été découvert un adénocarcinome pT4 sur la pièce opératoire. Le montage chirurgical de la dérivation urinaire était une anastomose urétéro urétérale droite dérivée dans une anastomose trans urétérale gauche. Il a eu une chimiothérapie adjuvante pour une progression métastatique pulmonaire et péritonéale et reste vivant à la date des dernières nouvelles 1 an après le diagnostic avec un transplant fonctionnel.

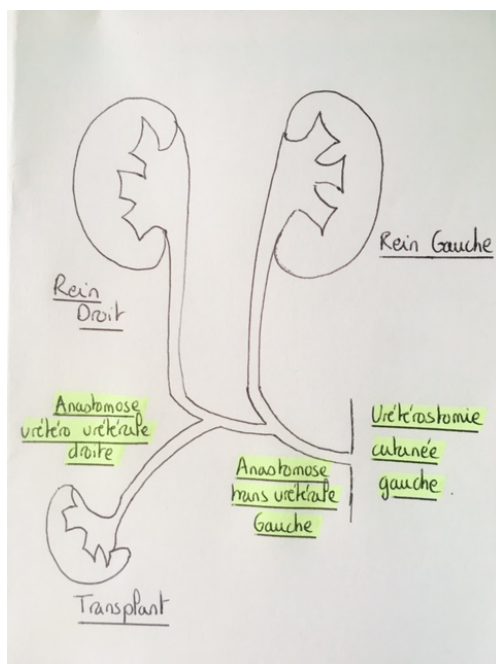


Schéma 1 : Montage chirurgical de la dérivation urinaire du patient présentant un adénocarcinome sur pièce opératoire (schéma de dossier du CHU de Nantes).

- Un patient était porteur d'une entérocystoplastie d'agrandissement vésical pour une uropathie malformative. Il était déjà transplantectomisé lors du diagnostic de la TVIM.

Les symptômes initiaux étaient des douleurs et une hématurie macroscopique.

Le traitement chirurgical a été en une cystectomie associée à une néphro-urétérectomie bilatérale.

Il a présenté une récurrence uréthro caverneuse à 8 ans traitée par radiothérapie. Il a ensuite été perdu de vue mais restait vivant avec maladie aux dernières nouvelles.

4.3.4.3 Survie globale :

- Le suivi médian a été de 37,55 mois [IC95% : 15,2- 73,9] (de 1 à 139 mois).
- La médiane de survie globale des patients était de 38,37 mois [IC95% : 10,61-NC].
- Au terme de ce suivi 18 (48,6%) patients étaient décédés et 19 (51,3%) patients étaient vivants dont 7 en rémission complète (18,9%).
- Parmi ces décès, 1 n'était pas imputable à une évolution tumorale : choc hémorragique sur pose de néphrostomie.

- Deux patients sont décédés dans les suites de la prise en charge chirurgicale, un après CPT et NUT bilatérale et un après CPT.

Sur l'ensemble des 37 TVIM, les taux de survie globale sont de 62,72% [IC95% : 44,3-76,5] à 12 mois et 52,4% [IC95% : 34,1- 67,8] à 24 et 36 mois.

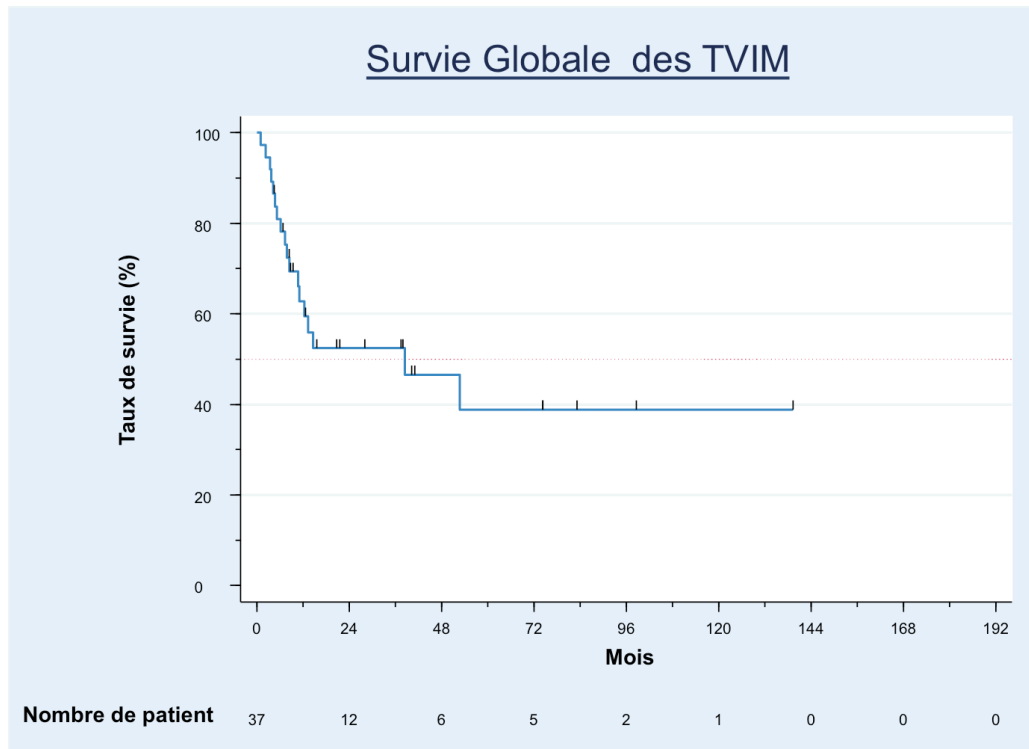


Figure 14 : Survie globale des TVIM en mois.

4.3.4.4 Survie sans récurrence :

Aucun patient parmi les 37 TVIM n'a récidivé localement.

4.3.4.5 Survie sans progression loco régionale :

Aucun patient n'a présenté de progression sous forme de TVES parmi les 37 TVIM.

4.3.4.6 Survie sans progression métastatique :

- Dans notre série, 24,4% (n= 9) ont présenté une progression métastatique.
- Les localisations étaient osseuses pour 3 patients, pulmonaires pour 2 patients et péritonéale pour 2 patients (DM=2).
- La médiane de survie sans progression métastatique des TVIM n'a pas été atteinte.

Sur l'ensemble des 37 TVIM, les taux de survie sans progression métastatique étaient de 82,96% [IC95% : 63,5 – 92,61] à 12 mois et de 72,59% [IC95% : 49,8 – 86,3] à 24 et 36 mois.

Tableau 20 : Devenir oncologique des TVIM

TVIM		Nombre	%
Etat aux DDN	VSM	7	18,9%
	VAM	12	32,4%
	DCD	18	48,6%
	Total	37	100%
Récidive		0	0%
Progression loco régionale		0	0%
Progression métastatique		9	24,4%
Vivant sans récidive ni progression		14	37,8%
Décès sans récidive ni progression		14	37,8%
Données manquantes		0	0%
Total		37	100%

DDN : Date des dernières nouvelles, VSM : vivant sans maladie, VAM : vivant avec maladie, DCD : décédé

4.3.5 Morbidité néphrologique :

4.3.5.1 Impact de la prise en charge sur le devenir du transplant :

La répartition de l'état des transplants aux dernières nouvelles est résumée dans la figure 15.

- 76% (n=28) des transplants sont fonctionnels.
- 8% (n=3) ont nécessité un retour en dialyse.
- 3% (n=1) ont été transplantectomisés en raison d'une localisation tumorale sur le transplant.
- 13% (n=5) ont été transplantectomisés en raison d'un arrêt de principe des immunosuppresseurs.

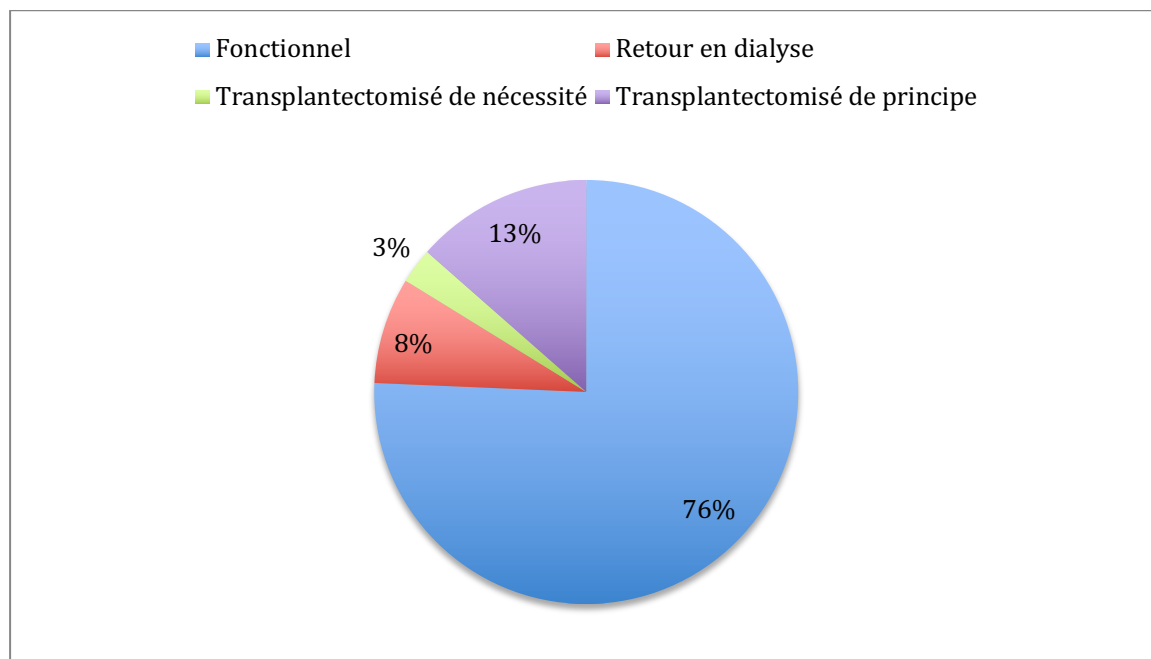


Figure 15 : Devenir des transplants pour les TVIM après un suivi médian de 37,55 mois.

4.1.5.2 Impact de la prise en charge sur la fonction rénale du transplant :

- La créatininémie médiane lors du diagnostic initial était de 150 μ mol/L (56 – 300).
- La créatininémie médiane après un suivi médian de 37,55 mois était de 157,5 μ mol/L (43 – 700).
- L'information a été étudiée chez les patients vivants aux dernières nouvelles avec un transplant fonctionnel soit chez 12 patients (32,4%).

4.2.5.3 Modification de l'immunosuppression:

L'information concernant les modifications de l'immunosuppression était disponible pour 89% (n=33) des patients.

- 4 patients (10,8%) avait déjà arrêté les immunosuppresseurs avant le diagnostic de la pathologie tumorale, ils avaient tous une dysfonction chronique du transplant ayant nécessité un retour en dialyse.
- Le traitement immunosuppresseur a été modifié chez 43,2% (n=16) des patients.
- Les posologies ont été diminuées ou arrêtées dans :
 - 13,5%(n=5) des cas pour les AINS.
 - 24,3%(n=9) des cas pour les inhibiteur de la calcineurine.

- 29,7%(n=11) des cas pour les inhibiteurs de l'IMDPH.
 - 5,4%(n=2) des cas pour les inhibiteurs de mTOR.
- Les inhibiteurs de mTOR ont été introduits chez 16,2% (n=6) des patients :
- 2,7%(n=1) en remplacement des inhibiteurs de la calcineurine,
 - 8,1% (n=3) en remplacement des inhibiteurs de l'IMDPH.

4.4 Résultats des Tumeurs des Voies Excrétrices Supérieures (TVES):

4.4.1 Incidence des TVES post transplantation rénale :

Dans notre série 8 patients ont présenté une TVES soit une incidence de 255 pour 100 000. Parmi les 8 patients, 4 présentaient une TVIM et une TVES concomitantes au diagnostic initial.

Le sexe ratio était de 75% d'homme et de 25% de femme.

La répartition selon les centres est dans le tableau 21.

Tableau 21 : Répartition des TVES selon les centres.

Centre	Nombre transplantation rénale	Nombre patient Avec tumeur	Nombre TVES
Bicêtre	3798	15	3
Nantes	2991	12	0
HEGP-Necker	2779	7	1
Toulouse	2697	12	1
Lille	2438	5	0
Montpellier	2233	10	1
Lyon	2170	11	0
Bordeaux	2152	8	0
Tours	2138	5	0
Marseille	1927	6	0
Foch	1274	2	1
Rennes	1360	2	0
Limoges	933	1	0
Dijon	949	4	0
Mondor	1695	3	1
TOTAL	31534	103	8

4.4.2 Caractéristiques des receveurs, des donneurs et de la transplantation des TVES :

4.4.2.1 Receveurs (Tableau 22) :

Tableau 22: Caractéristiques des receveurs des TVES.

Age moyen au diagnostic (en année)		62,7		DM=0
IMC moyen(kg/m2)		23,9		DM=2
Durée médiane dialyse (mois)		35,5		DM=0
		Nombre	%	
HTA		6	75%	DM=0
Diabète		1	12,5%	DM=0
Sexe	Homme	6	75%	DM=0
	Femme	2	25%	
Type de néphropathie	Diabétique	1	12,5%	DM=0
	Glomérulaire	1	12,5%	
	Vasculaire	1	12,5%	
	Tubulo-interstitielle	0	0%	
	PKRAD	0	0%	
	Uropathie malformative	1	12,5%	
	Indéterminée	4	50%	
	Autre	0	0%	
Type de dialyse	Dialyse péritonéale	1	12,5%	DM=1
	Hémodialyse	6	75%	
Diurèse résiduelle	Absente	0	0%	DM=5
	>500cc/24h	2	25%	
	<500cc/24h	1	12,5%	
Statut immunologique	Non immunisé	3	37,5%	DM=1
	Immunisé	1	12,5%	
	Hyper immunisé	1	12,5%	

PKRAD : Polykystose rénale autosomique dominante

4.4.2.2 Caractéristiques des donneurs (Tableau 23):

4.4.2.3 Transplantation et immunosuppression initiale :

➤ Caractéristiques de la transplantation (Tableau 23) :

Tableau 23: Caractéristiques des donneurs et de la transplantation dans les TVES.

Age moyen du donneur (années)		55,3		DM=1
Créatininémie médiane donneur (μmol/l)		78		DM=1
Durée médiane dialyse (mois)		35,5 (4 - 312)		DM=0
		Nombre	%	DM=0
Sexe du donneur	Femme	2	25%	DM=0
	Homme	6	75%	
Nombre de transplant mis sur machine perfusion		0	0%	DM=0
Numéro de transplantation	1ère	6	75%	DM=0
	2ème	2	25%	
	3ème	0	0%	
Voie d'abord	Gibson unilatéral	7	87,5%	DM=1
	Gibson bilatéral	0	0%	
	Laparotomie médiane	0	0%	
Rétablissement continuité urinaire	Urétéro Vésicale	7	87,5%	DM=0
	Urétéro Urétérale	1	12,5%	
	Pyélo Urétérale	0	0%	
	Urétéro Néovésicale	0	0%	
Type de drainage	Sonde JJ	7	87,5%	DM=1
	Sonde urétérale extériorisée	0	0%	
	Aucun	0	0%	
Reprise chirurgicale		1	12,5%	DM=0

➤ Immunosuppression initiale :

- 5 patients ont reçu un traitement immunosuppresseur d'induction.
- Le traitement immunosuppresseur d'entretien s'est fait par une association de 2 ou 3 immunosuppresseurs dont :
 - anti inflammatoires non stéroïdiens pour 4 patients.
 - inhibiteurs de la calcineurine ou la ciclosporine pour 2 patients ou le tacrolimus pour 3.
 - inhibiteurs de l'IMDPH avec mycophenolate mofetil pour 6 patients.
 - inhibiteurs de mTOR (sirolimus ou everolimus) pour 1 patient.
 - Aucun patient n'a eu de l'azathioprine.

4.4.3 Caractéristiques clinico biologiques :

- Facteurs de risques :
 - 4 patients présentaient un tabagisme ancien ou actif.
 - Un patient présentait un antécédent d'infection à BK Polyomavirus.
 - Aucun autre facteur de risque n'a été retrouvé.
- L'âge médian au diagnostic était de 60,2 ans (51,8 - 79,1).
- Le délai médian entre la transplantation rénale et le 1^{er} diagnostic de TVES est de 59 mois (22-194).
- La créatininémie médiane lors du diagnostic était de 180 µmol/L (90-521).
- L'hématurie macroscopique a été le mode de révélation le plus fréquent pour 50% des patients (tableau 24).

Tableau 24: Répartitions des modes de révélation des TVES.

Mode de révélation	Nombre	%
Hématurie macroscopique	4	50%
Hématurie microscopique	1	12,5%
Douleur	0	0%
Signes fonctionnels urinaires	0	0%
Fortuite	2	25%
Œdème des membres inférieurs	1	12,5%

- Une urétéroscopie diagnostique avec urétéro pyélographie rétrograde (UPR) a été réalisé chez 5 patients et contributive pour 3.

Localisation tumorale :

La majorité des lésions était unilatérale (7 patients) une TVES était bilatérale.

Les lésions tumorales étaient situées au niveau de:

- l'uretère pelvien (n=3).
- l'uretère iliaque (n=1).

- l'uretère lombaire (n=2).
- du pyélon (n=6).

2 patients présentaient des lésions multifocales dont un avec un envahissement de toute la voie excrétrice de manière unilatérale (pas d'extension à la VES controlatérale).

4.4.4 Caractéristiques histo-pathologiques :

4.4.4.1 Données anatomopathologiques :

- L'analyse anatomopathologique a retrouvé un carcinome urothélial pour 7 patients sur 8. Elle n'a pas été retrouvée pour un patient.
- Aucun patient n'avait de lésion de carcinome in situ urétéral.
- 3 patients présentaient une lésion supérieure à 1cm pour l'uretère et 3cm pour le pyélon (DM=3).

4.4.4.2 Stadification au diagnostic :

- La répartition des TVES par stade est donnée dans la figure 16.

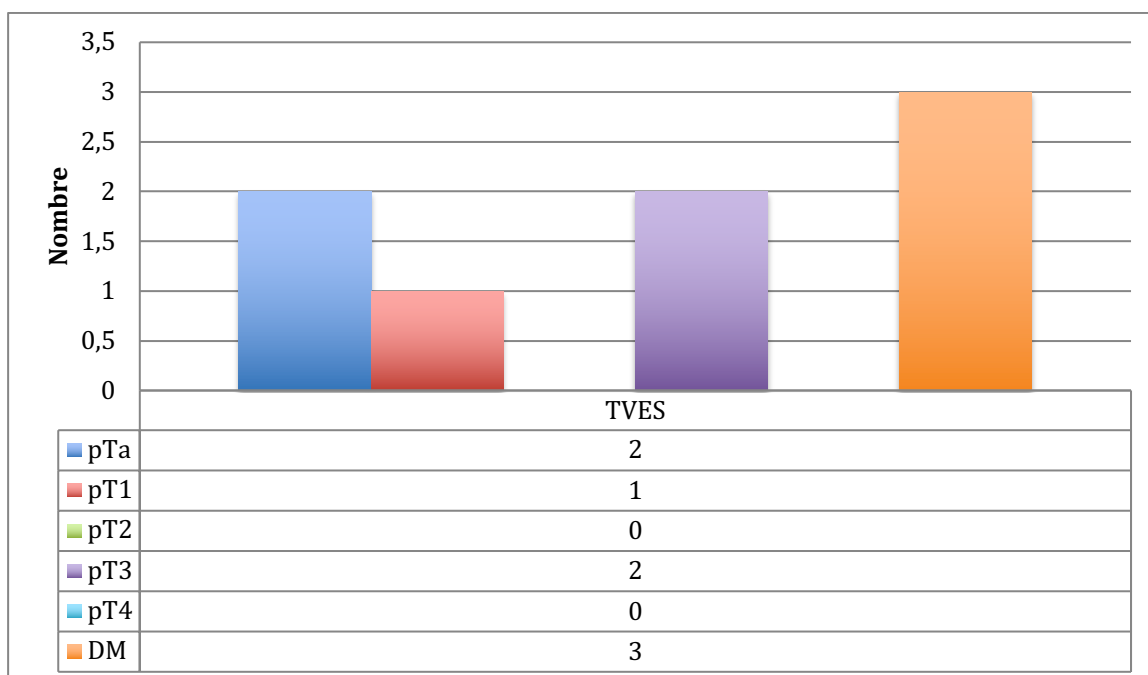


Figure 16 : Répartition des stades dans les TVES.

- Il y avait 50% de haut grade (n=4) (DM=2).
- La majorité des TVES était à haut risque d'évolution selon la classification AFU 2018-2020 (n=5) (Annexe 3; facteurs de risques des TVES).

- Parmi les patients qui ont bénéficié d'un bilan d'extension, un présentait une atteinte ganglionnaire classée N2. Aucun ne présentait d'atteinte métastatique autre.

Tableau 25 : Caractéristiques histo pathologiques initiales des TVES.

Caractéristiques		Nombre	%
Anatomopathologie	CU	7	87,5%
	DM	1	12,5%
Grade	Haut Grade	4	50%
	Bas Grade	2	25%
N+		1	12,5%
M+		0	0%
CIS		0	0%

CU : carcinome urothélial, CIS : carcinome in situ, DM : Données Manquantes, N+ : extension ganglionnaire, M+ : extension métastatique

4.4.5 Traitements et morbi-mortalité de la prise en charge oncologique :

4.4.5.1 Traitement initial :

- Traitement chirurgical :

Une prise en charge chirurgicale curative première a été faite pour tous les patients sauf pour un patient en raison d'une tumeur du pancréas inextirpable.

Exérèse tumorale :

3 patients ont eu une néphro urétérectomie unilatérale (NUT).

Parmi les 4 patients présentant une TVES et TVIM concomitante :

- 1 patient a eu une cystectomie partielle avec urétérectomie segmentaire.
- 1 patient a eu une CPT + NUT unilatérale.
- 2 patients ont eu une extirpation complète de l'appareil urinaire sans urérectomie.

Un curage a été fait chez 2 patients sans que la topographie soit précisée.

Dérivation du transplant :

Pour les patients ayant eu une cystectomie associée, le transplant a été dérivé de la manière suivante :

- 1 par une dérivation urétéro néovésicale
- 2 par une urétérostomie cutanée isolée du transplant
- 1 patient a été transplantectomisé lors de la chirurgie devant une dysfonction chronique du greffon pré existante.

Morbi-mortalité de la prise en charge chirurgicale :

Les suites ont été simples pour 4 patients.

2 patients ont présenté une complication ne nécessitant pas de reprise chirurgicale (Clavien grade I et II).

1 patient a présenté une défaillance d'organe nécessitant une prise en charge réanimatoire (Clavien grade IV). Il est décédé suite à une évolution métastatique à distance de la chirurgie.

Aucun patient n'est décédé dans les suites du traitement chirurgical.

- Traitements médicaux :

Radio - chimiothérapie :

Un patient avec TVIM + TVES a eu une chimiothérapie adjuvante par GC après CPT et NUT unilatérale. Il a présenté une progression métastatique 30 mois après la chirurgie et est décédé 4 ans après le diagnostic initial.

Aucun patient n'a eu de radiothérapie.

4.4.5.2 Survie globale :

- Le suivi médian a été de 42,97 mois [IC95% : 19,28 - NC] (de 1, 8 à 157,2 mois).
- La médiane de survie globale des patients a été de 44,71 mois [IC95% : 1,83-NC].
- Au terme de ce suivi 4 patients étaient décédés et 3 patients étaient vivants dont 2 en rémission.
- Tous les décès étaient consécutifs à une évolution tumorale.

Sur l'ensemble des 8 patients présentant une TVES, les taux de survie globale sont de 87,5% [IC95% : 38,7 - 98,1] à 12 mois et 75% [IC95% : 31,4 - 93,1] à 24 et 36 mois.

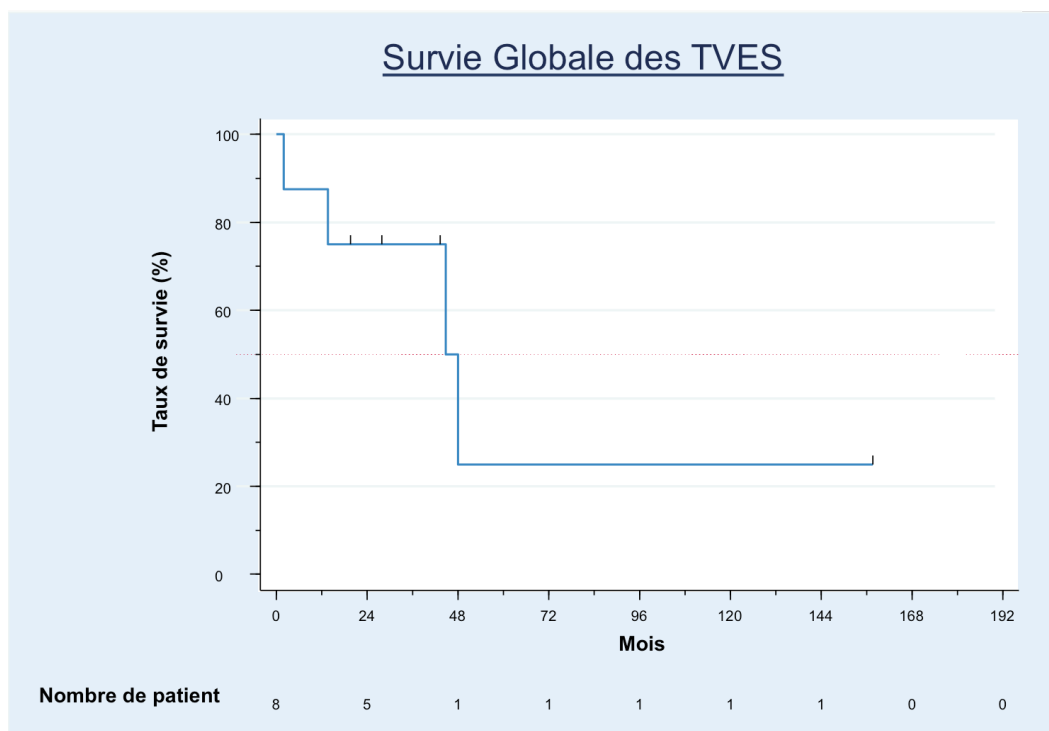


Figure 17 : Survie globale des TVES en mois.

4.4.5.3 Survie sans récurrence :

Aucun patient parmi les 8 TVES n'a récidivé.

4.4.5.4 Survie sans progression loco régionale :

Aucun patient n'a présenté de progression loco régionale.

4.4.5.5 Survie sans progression métastatique :

- 3 patients ont présenté une progression métastatique dont une faisant suite à une progression loco régionale vésicale première.
- La médiane de survie sans progression métastatique des TVES n'a pas été atteinte.

Sur l'ensemble des 8 patients présentant une TVES, les taux de survie sans progression métastatique est de 85,7% [IC95% : 33,4 – 97,8] à 12 mois, de 71,4% [IC95% : 25,8 – 91,9] à 24 mois et de 53,57% [IC95% : 13,2 – 82,5] à 36 mois.

Tableau 25: Devenir oncologique des TVES.

TVES		Nombre	%
Etat aux DDN	VSM	2	25%
	VAM	1	12,5%
	DCD	4	50%
	DM	1	12,5%
	Total	8	100%
Récidive		0	0%
Progression loco régionale		0	0%
Progression métastatique		3	37,5%
Vivant sans récurrence ni progression		2	25%
Décès sans récurrence ni progression		1	12,5%
Données manquantes		1	12,5%
Total		8	100%

DDN : Date des dernières nouvelles, VSM : Vivant sans maladie, VAM : Vivant avec maladie, DCD : Décédé, DM : Données Manquantes

4.4.6 Morbidité néphrologique :

4.4.6.1 Impact de la prise en charge sur le devenir du transplant :

La répartition de l'état des transplants aux dernières nouvelles est résumée dans la figure 17 (DM=1).

- 4 transplants étaient fonctionnels.
- 3 transplantés ont nécessité un retour en dialyse. Un patient a refusé la dialyse.
- Aucun patient n'a été transplantectomisé.

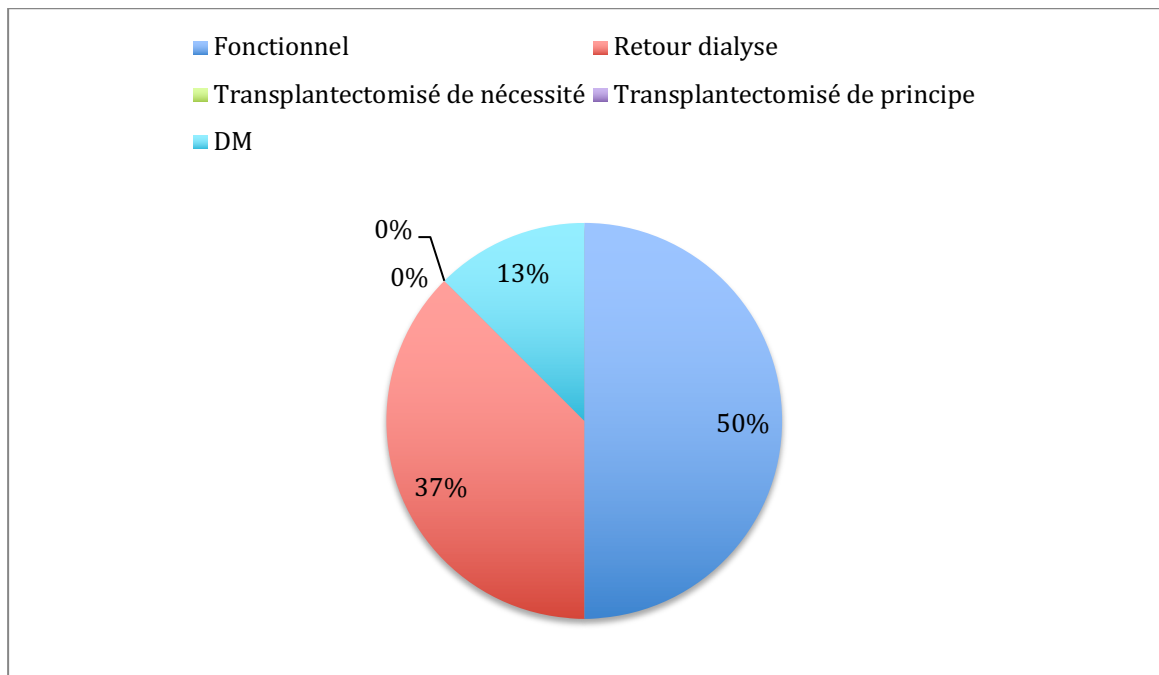


Figure 17 : Devenir des transplants pour les TVES après un suivi médian de 42,97 mois.

4.4.6.2 Impact de la prise en charge sur la fonction rénale du transplant :

- La créatininémie moyenne au diagnostic initial était de 180 μ mol/L (90 – 521).
- La créatininémie moyenne après un suivi médian de 42,97 mois était de 107 μ mol/L (91 – 200).
- L'information a été étudiée uniquement chez les patients vivants aux dernières nouvelles avec un transplant fonctionnel soit chez 3 patients ce qui est peu représentatif.

4.4.6.3 Modification de l'immunosuppression :

- L'information concernant les modifications de l'immunosuppression était disponible pour 7 patients.
- 1 patient avait déjà arrêté les immunosuppresseurs avant le diagnostic de la pathologie tumorale. Il avait présenté une dysfonction chronique du transplant avec retour en dialyse.
- Le traitement immunosuppresseur a été modifié chez 6 patients.
- Les doses ont été diminuées ou stoppées dans :
 - 1 cas pour les AINS.
 - 4 cas pour les inhibiteurs de la calcineurine.

- 2 cas pour les inhibiteurs de l'IMDPH.
 - 1 cas pour les inhibiteurs de mTOR.
- Les inhibiteurs de mTOR ont été introduits chez 1 patient en remplacement des inhibiteurs de la calcineurine.

4.5 Résultats des Tumeurs du Transplant (TT) :

4.5.1 Incidence des tumeurs urothéliales du transplant post transplantation rénale :

Dans notre série 8 patients ont présenté une tumeur du transplant soit une incidence de 185 pour 100 000.

Le sexe ratio était de 75% d'homme et de 25% de femme.

La répartition selon les centres est dans le tableau 26.

Tableau 26 : Répartition des tumeurs du transplant selon les centres

Centre	Nombre transplantation rénale	Nombre patient Avec tumeur	Nombre Tumeur du transplant
Bicêtre	3798	15	1
Nantes	2991	12	0
HEGP-Necker	2779	7	1
Toulouse	2697	12	0
Lille	2438	5	1
Montpellier	2233	10	1
Lyon	2170	11	1
Bordeaux	2152	8	0
Tours	2138	5	0
Marseille	1927	6	1
Foch	1274	2	0
Rennes	1360	2	0
Limoges	933	1	1
Dijon	949	4	0
Mondor	1695	3	1
TOTAL	31534	103	8

4.5.2 Caractéristiques des receveurs, des donneurs et de la transplantation :

4.5.2.1 Caractéristiques des receveurs (Tableau 27) :

Tableau 27 : Caractéristiques des receveurs des tumeurs du transplant.

Age moyen au diagnostic (en année)		60,1		DM=0
IMC moyen (kg/m2)		21,5		DM=2
		Nombre	%	
HTA		4	50%	DM=0
Diabète		0	0%	DM=0
Sexe	Homme	6	75%	DM=0
	Femme	2	25%	
Type de néphropathie	Diabétique	0	0%	DM=0
	Glomérulaire	2	25%	
	Vasculaire	0	0%	
	Tubulo-interstitielle	0	0%	
	PKRAD	1	12,5%	
	Uropathie malformative	0	0%	
	Indéterminée	5	62,5%	
	Autre	0	0%	
Durée médiane dialyse (mois)		21,5		DM=0
Type de dialyse	Dialyse péritonéale	1	12,5%	DM=1
	Hémodialyse	6	75%	
Diurèse résiduelle	Absente	0	0%	DM=3
	>500cc/24h	3	37,5%	
	<500cc/24h	2	25%	
Statut immunologique	Non immunisé	6	75%	DM=2
	Immunisé	0	0%	
	Hyper immunisé	0	0%	

PKRAD : Polykystose rénale Autosomique Dominante

4.5.2.2 Caractéristiques des donneurs (Tableau 28):

4.5.2.3 Transplantation et immunosuppression initiale:

➤ Caractéristiques de la transplantation (Tableau 28) :

Tableau 28 : Caractéristiques des donneurs et de la transplantation chez les TT.

Age moyen du donneur (années)		54,2		DM=1
Créatininémie médiane donneur (μmol/l)		56		DM=3
		Nombre	%	
Nombre de greffe pré emptive		0	0%	DM=0
Sexe du donneur	Femme	3	37,5%	DM=2
	Homme	3	37,5%	
Nombre de transplant mis sur machine perfusion		0	0%	DM=0
Numéro de transplantation	1ère	7	87,5%	DM=0
	2ème	1	12,5%	
	3ème	0	0%	
Voie d'abord	Gibson unilatéral	8	100%	DM=0
	Gibson bilatéral	0	0%	
	Laparotomie médiane	0	0%	
Rétablissement continuité urinaire	U.Vésicale	6	75%	DM=7
	U.Urétérale	0	0%	
	Pyélo.U	1	12,5%	
	U.néovésicale	0	0%	
Type de drainage	Sonde JJ	5	62,5%	DM=1
	Sonde urétérale extériorisée	0	0%	
	Aucun	2	25%	
Reprise chirurgicale		1	12,5%	DM=1

➤ Immunosuppression initiale :

- 4 patients ont reçu un traitement immunosuppresseur d'induction.
- Le traitement immunosuppresseur d'entretien a été fait par une association de 2 ou 3 immunosuppresseurs :
 - anti inflammatoires non stéroïdiens pour 7 patients.
 - inhibiteur de la calcineurine ou la ciclosporine pour 1 patient ou le tacrolimus pour 1 patient.
 - inhibiteurs de l'IMDPH soit l'azathioprine pour 2 patients soit le mycophenolate mofetil pour 6 patients.
- Aucun patient n'avait des inhibiteurs de mTOR dans son traitement immunosuppresseur initial.

4.5.3 Caractéristiques clinico biologiques :

- Facteurs de risques :
 - 4 patients présentaient un tabagisme ancien ou actif.
 - Un patient présentait un antécédent d'infection à BK Polyomavirus.
 - Aucun autre facteur de risque n'a été retrouvé.
- L'âge médian au diagnostic était de 61,5 ans (47,3 – 69,8).
- Le délai médian entre la transplantation rénale et le diagnostic de tumeur du transplant est de 107 mois (7 – 202).
- La créatininémie médiane lors du diagnostic était de 170 $\mu\text{mol/L}$ (96 – 235).
- L'hématurie macroscopique a été le mode de découverte le plus fréquent
- (3 patients) (tableau 29) (DM=3).

Tableau 29: Modes de révélation des tumeurs du transplant.

Mode de révélation	Nombre	%
Hématurie macroscopique	3	37,5%
Hématurie microscopique	1	12,5%
Douleur	1	12,5%
Signes fonctionnels urinaires	0	0%
Fortuite	2	25%
Autre	0	0%

- Une urétéroscopie diagnostique avec urétéro pyélographie rétrograde (UPR) a été faite chez 6 patients mais n'a été contributive que pour 2 patients.

Localisation tumorale :

- Les lésions tumorales étaient situées dans l'uretère dans 3 cas et dans le pyélon pour 1 cas (DM=3).
- 1 patient présentait une lésion multifocale avec un envahissement de toute la voie excrétrice du transplant.

4.5.4 Caractéristiques histo-pathologiques :

4.5.4.1 Données anatomopathologiques :

- L'analyse anatomopathologique post transplantectomie a retrouvé du carcinome urothélial de haut grade pour 6 patients sur 8 (Tableau 30). (DM=2).
- 1 patient présentait une lésion supérieure à 1cm de l'uretère et 3cm du pyélon (DM=3).

4.5.4.1 Stadification au diagnostic :

La répartition des tumeurs par localisation et par stade est donnée dans la figure 18.

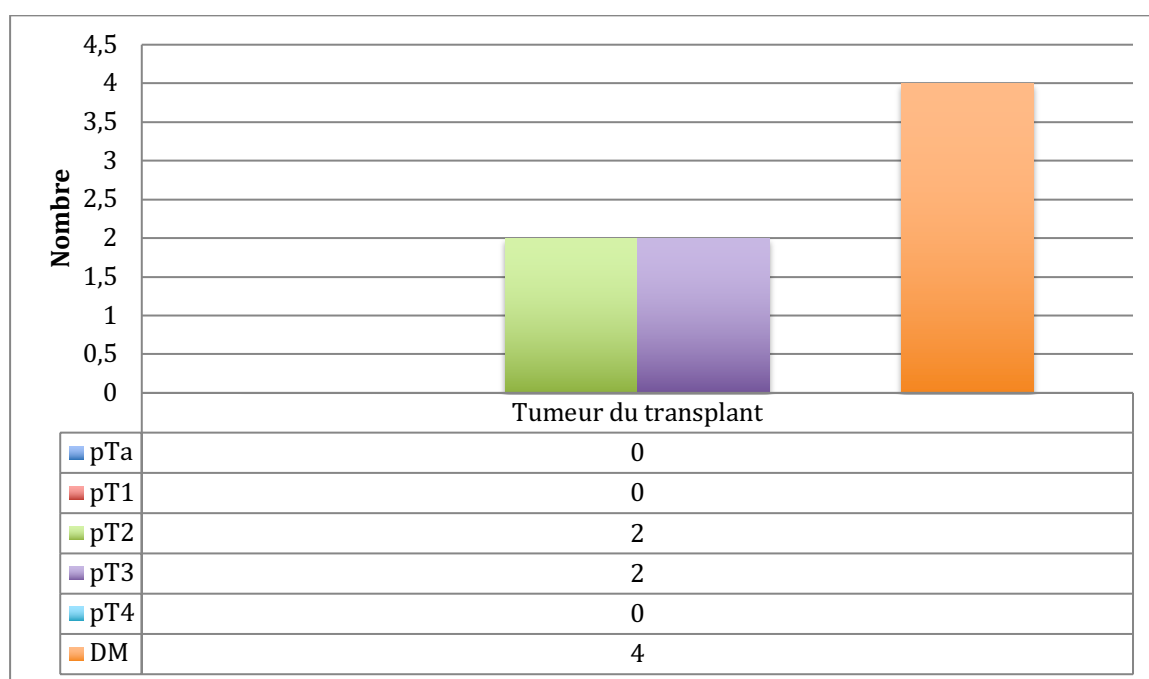


Figure 18 : Répartition des stades des tumeurs urothéliales du transplant.

Parmi les patients qui ont bénéficié d'un bilan d'extension, deux présentait une atteinte ganglionnaire classée N2 et un d'emblée métastatique.

Tableau 30 : Caractéristiques histo pathologiques des TT au diagnostic initial.

Caractéristiques		Nombre	%
Anatomopathologie	CU	6	75%
	DM	2	25%
Grade	Haut grade	6	75%
	Bas grade	0	0%
N+		2	25%
M+		1	12,5%
CIS		0	0%

CU : carcinome urothélial, CIS : carcinome in situ, DM : Données Manquantes, N+ : extension ganglionnaire, M+ : extension métastatique

4.5.5 Traitements et morbi-mortalité de la prise en charge oncologique :

4.5.5.1 Traitement initial :

➤ Traitement chirurgical

Exérèse tumorale :

7 patients ont eu un traitement chirurgical en première intention :

- 1 patient a eu un traitement endoscopique par vaporisation laser.
- 2 patients ont eu une urétérectomie isolée.
- 4 patients ont eu une néphro urétérectomie du transplant.

Morbi-mortalité de la prise en charge chirurgicale :

- Les suites ont été simples pour 2 patients.
- 1 patient a présenté une complication (Clavien II).
- 1 patient a nécessité un drainage radiologique de lymphocèle à 3 mois post opératoire (Clavien III).
- 1 patient a présenté une complication (Clavien IV) (cf 4.5.5.2).
- Aucun patient n'est décédé dans les suites du traitement chirurgical.

➤ Traitements médicaux: Radio – chimiothérapie :

- Le patient métastatique d'emblée a eu une chimiothérapie seule.
- Un patient N2 a eu une chimiothérapie adjuvante après NUT.

- Aucun patient n'a eu de la radiothérapie.

4.5.5.2 Cas particulier :

Il s'agit d'un patient de 65 ans qui a présenté, à 16 ans d'une première transplantation rénale, une sténose de l'anastomose urétéro vésicale attribuée à une infection à BK virus. Une urétérectomie segmentaire avec anastomose urétéro urétérale sur l'uretère natif a été réalisé. L'anatomopathologie a montré un carcinome urothélial pT2NxR0.

Il a récidivé 2 ans après sous la forme d'une lésion de l'anastomose urétéro urétérale et a bénéficié d'une transplantectomie avec urétérectomie segmentaire native. L'intervention a nécessité un pontage vasculaire iliaque (grade IV). L'anatomopathologie retrouvait un CU pT1 avec du CIS.

Il a récidivé 2 ans plus tard sous la forme d'une TVNIM. Au moment de l'arrêt du recueil de donnée il était programmé pour une cystoprostectomie avec NUT bilatérale et urétérectomie.

4.5.5.3 Survie globale

- Le suivi médian a été de 57,39 mois [IC95% : 33,4-97,8] (de 7,3 à 68,7 mois).
- La médiane de survie globale des patients n'a pas été atteinte.
- Aux dernières nouvelles 1 patient était décédé (non imputable à l'évolution tumorale ou à la prise en charge chirurgicale) et 7 patients étaient vivants dont 6 en rémission.

Sur les 8 patients présentant une tumeur du transplant, le taux de survie globale est de 85,7% [IC95% : 33,4-97,8] à 12, 24 et 36 mois.

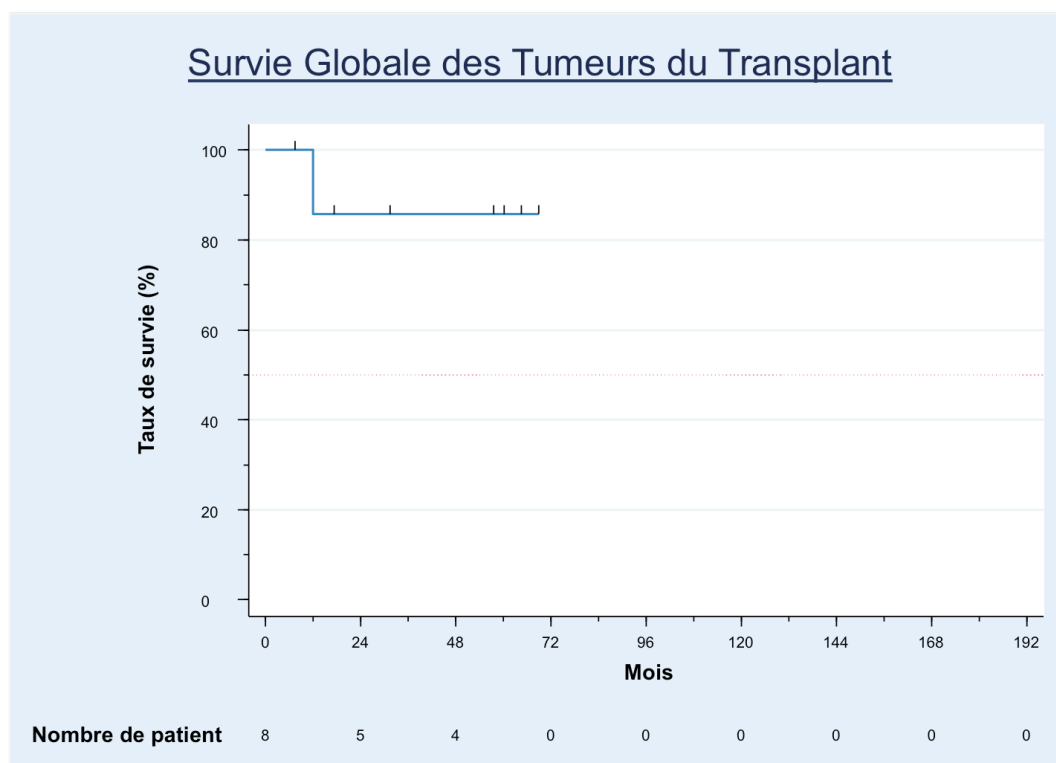


Figure 19 : Survie globale des tumeurs du transplant en mois.

4.5.5.4 Survie sans récursive :

Aucun patient parmi les 8 TT n'a récidivé après chirurgie conservatrice sauf un (cf 4.5.5.2).

4.5.5.5 Survie sans progression loco régionale :

Un patient a présenté une progression loco régionale vésicale parmi les 8 TT de notre étude sous la forme d'une TVNIM (cf 4.5.5.2).

4.5.5.6 Survie sans progression métastatique :

Aucun patient n'a présenté d'évolution métastatique à partir d'une tumeur du transplant.

Tableau 31: Devenir oncologique des tumeurs du transplant.

Tumeur du transplant		Nombre patient	Fréquence
Etat aux DDN	VSM	6	75%
	VAM	1	12,5%
	DCD	1	12,5%
	DM	0	0%
	Total	8	100%
Récidive		0	0%
Progression loco régionale		1	12,5%
Progression métastatique		0	0%
Vivant sans récidive ni progression		6	75%
Décès sans récidive ni progression		1	12,5%
Données manquantes		0	0%
Total		8	100%

DDN : Date des dernières nouvelles, VSM : Vivant sans maladie, VAM : Vivant avec maladie, DCD : Décédé, DM : Données Manquantes

4.5.6 Morbidité néphrologique :

4.5.6.1 Impact de la prise en charge sur le devenir du transplant :

La répartition de l'état des transplants aux dernières nouvelles est dans la figure 20.

- 3 transplants étaient fonctionnels.
- 5 patients ont été transplantectomisés.

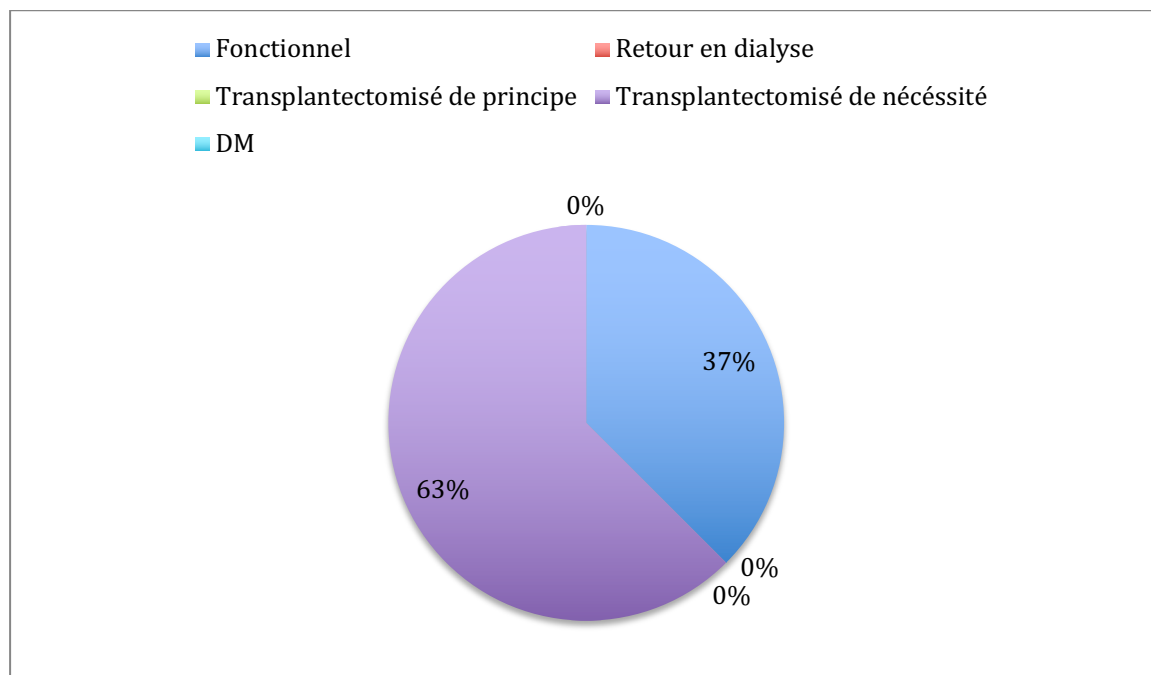


Figure 20 : Devenir des transplants pour les tumeurs du transplant après un suivi médian de 57,39 mois.

4.5.6.2 Impact de la prise en charge sur la fonction rénale du transplant :

- La créatininémie médiane lors du diagnostic initial était de 170 μ mol/L (96 – 235).
- La créatininémie médiane après un suivi médian de 57,39 mois est de 184 μ mol/L (103 – 187).
- L'information a été étudiée uniquement chez les patients vivants aux dernières nouvelles avec un transplant fonctionnel soit chez 3 patients ce qui est peu représentatif.

4.5.6.3 Modification de l'immunosuppression :

- Le traitement immunosuppresseur a été modifié chez 2 patients. Pour un patient les inhibiteurs de mTOR ont été introduits en remplacement des inhibiteurs de l'IMDPH.
- Le traitement a été arrêté pour les 5 patients ayant eu une transplantectomie.

5 : DISCUSSION

5.1 : Incidence des cancers chez les patients en insuffisance rénale chronique (IRC) et les patients dialysés.

Chez l'insuffisant rénal chronique terminal le risque de cancer est de 1.2 fois supérieur à la population générale et augmente avec l'âge et la diminution de la filtration glomérulaire (le risque augmente de 29% par baisse de 10ml/min de débit de filtration glomérulaire (DFG)). Le risque serait plus élevé dans la population de sexe masculin(5).

D'après Bulter (étude MEDICARE sur 482.510 patients dialysés), l'incidence cumulée de cancers était de 9.48% à 5 ans après exclusion des cancers survenant dans les 9 premiers mois suivant la prise en charge en dialyse (6). Pour Stewart le risque de développer une pathologie tumorale chez les patients dialysé est multiplié par 4 (7).

D'après l'étude MEDICARE, le risque relatif (RR) chez les patients dialysés est significativement élevé pour les carcinomes rénaux (4,03) et urothéliaux (1,57) (6) . Pour Vadjic et Stewart il existe, chez ces patients, une augmentation de l'incidence des tumeurs de vessie avec un RR de 3 à 5. Par contre l'incidence des TVES reste dans les pays occidentaux identique à celle de la population non dialysée (8) (7). L'explication de la forte incidence des tumeurs de vessie chez les patients dialysés peut s'expliquer par le lent transit des urines chez les patients oligo-anuriques les exposant plus aux toxines urinaires, l'involution vésicale, et l'irritation vésicale chronique. Le déficit immunitaire lié à l'urémie a aussi été évoqué (voir chapitre 5.3.3) (9).

Yossepowitch a analysé une série de 2098 patients en dialyse entre 1999 et 2012. 15 ont développé une tumeur de vessie (0.7%). L'âge médian au diagnostic était de 71 ans et tous les patients étaient en hémodialyse (HD). La durée médiane d'HD avant le diagnostic de tumeur était de 36 mois. L'hématurie a été le signe révélateur le plus fréquent, mais chez les patients oliguriques ou anuriques le diagnostic a souvent été retardé. Au diagnostic 5 (34%) étaient des TVNIM (Tis, Ta), 6 (39%) des T1, et 4 (27%) des T2 ou plus. Il semble exister une agressivité plus importante des tumeurs de vessie chez les patients dialysés par rapport aux patients non dialysés(10). Cette tendance semble confirmée par les données de la base SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) retrouvant une incidence des tumeurs de vessie infiltrant le muscle (TVIM) au diagnostic plus élevée dans la population dialysée (33.2%) que dans la population non dialysée (24.2%). De plus la proportion de

tumeurs non urothéliales semble plus importantes chez les patients dialysés (12%) que dans la population non dialysée (6,5%) (11).

La BCG thérapie n'était pas considérée comme une contre-indication, mais la chimiothérapie néoadjuvante n'a jamais été utilisée. La cystectomie chez les patients oliguriques ou anuriques pose le problème de la bi-néphro-urétérectomie associée à la cystectomie. L'exérèse de l'appareil urinaire a une importante morbidité et mortalité. Kang rapporte une mortalité péri-opératoire de 23% (12). Dans la série de Yossepowitch pour l'ensemble de la cohorte des TV la survie globale a été de 45% et 23% à 1 an et 5 ans(10).

En Asie les carcinomes urothéliaux sont fréquents chez les patients en dialyse et la majorité des séries viennent de Taïwan, de Chine, et du Japon (13). A Taïwan l'incidence des TVES chez les patients en dialyse est de 1%, donc supérieure à la population générale, mais cela survient dans un contexte épidémiologique particulier d'intoxication à l'arsenic. (14). Wu a rapporté une série de 73 patients dialysés qui ont développé un carcinome urothélial du haut appareil (15). Parmi eux, 9 avaient des antécédents de tumeurs de vessie, 13 un carcinome urothélial de la vessie associé, et 12 un carcinome urothélial du haut appareil bilatéral. Cette augmentation d'incidence des cancers chez les patients dialysés a été confirmée par Herr. Sur 499 patients en dialyse chronique, 15 ont développé un cancer de novo soit une incidence de 3%(16).

L'incidence des TVES est à Taïwan trois fois plus élevé chez la femme que chez l'homme. Dans la série de Wu le sexe ratio était de 1 homme pour 1.1 femme. Il n'y avait pas dans sa série de facteurs de risques de TVES retrouvés. La forte incidence des TVES chez les femmes en dialyse dans la série de Stewart (ratio 2,7) n'est pas expliquée (17). La multifocalité de ces TVES est un élément important pour leur prise en charge thérapeutique. Dans 12.3% des cas le carcinome urothélial touche tout l'appareil urinaire. L'atteinte du haut appareil est bilatérale dans 16.4% des cas, alors qu'elle est de 1.6% dans la population générale(18). Après néphro-urétérectomie unilatérale avec collerette vésicale la récurrence vésicale est de 31.2%, et la récurrence contralatérale de 5.8% (19). Les facteurs de risques de récurrence contralatérale sont pour Kang : l'urémie et une tumeur de vessie concomitante. Le reflux vésico rénal a également été évoqué comme facteur de risque (1 patient sur 5 est à risque de développer une tumeur urothéliale du haut appareil après résection de vessie péri méatique) (20).

Si il n'existe pas de recommandations pour le dépistage des cancers du rein chez le dialysé. Certains proposent un dépistage par imagerie qui doit être débuté trois ans après le début

de la dialyse (21). Wu a rapporté un taux de récurrence contralatérale de 31.1% et propose un suivi agressif du haut appareil pour dépister les récurrences contralatérales. Il propose une cystoscopie, une urétéropyélographie rétrograde avec cytologie de brossage tous les 3 mois, ainsi qu'une IRM ou TDM une fois par an. Il ne précise pas la durée d'un tel suivi.

Tous les patients de notre étude étaient sans antécédent de tumeur des voies excrétrices urinaires avant transplantation rénale. La durée médiane de dialyse avant transplantation pour nos patient était de 28 mois toutes localisations confondues, 29 mois pour les TVNIM, 26 mois pour les TVIM et 21,5 mois pour les tumeurs du transplant. Elle était plus élevée à 35,5 mois pour les TVES.

5.2 : Incidence des tumeurs de vessie, de la voie excrétrice supérieure et du transplant chez le transplanté rénal :

5.2.1 Tumeurs de vessie :

L'incidence des cancers de novo après transplantation rénale varie entre 6 et 11%, soit 4 à 5 fois supérieure à la population générale (20). Dans la base UNOS on retrouve une incidence des tumeurs de vessie chez le transplanté rénal de 0.024% et de 0,84% pour la base IPITTR (Israel Penn International Transplant Tumor Registry) (22).

En 1997 Buzzeo a publié une série de 3130 patients transplantés rénaux. L'incidence des cancers de novo concernant l'appareil génito urinaire après transplantation rénale était de 190 pour 100.000 soit environ 2%. Le RR de tumeurs de vessie était de 3,31 (23). Sur une série de 5920 transplantations rénales réalisées à l'UAB (University of Alabama at Birmingham) entre 1990 et 2010 Cox a rapporté 11 cancers urothéliaux après transplantation sur un suivi moyen de 45 mois soit une incidence de 0.2%. L'incidence des cancers de vessie a été de 0.13% contre 0.02% dans la population générale (24). Master a rapporté la série de l'UCSF (University of California, San Francisco) avec 6288 transplantations rénales réalisées entre 1964 et 2001. Il y a eu 7 tumeurs de vessie, mais un patient avait un antécédent de tumeur vésicale, et une tumeur vésicale a été une découverte fortuite per opératoire pendant la transplantation. Sur une revue MEDLINE effectuée par Master entre 1966 et 2012, 17 tumeurs de vessie après transplantation rénale ont été rapportés (22). Dans la série de Diller, sur 2068 transplantations rénales chez 1804 patients réalisées entre 1979 et 2001 il y a eu 39 tumeurs de l'appareil génito-urinaire dont 6 carcinomes urothéliaux de vessie soit une incidence de 332/100.000 (25).

Elkentaoui a rapporté une série de 1350 transplantations rénales réalisées à Bordeaux entre 1988 et 2008 (seuls les patients avec un greffon fonctionnel après un an ont été inclus). Il y a eu 5 carcinomes urothéliaux de vessie soit une incidence de 0.4% (26). Ehdaie en 2009 a analysé à partir de la base SEER 97.942 patients avec tumeur de vessie diagnostiquée entre 1988 et 2002, 58 patients dans cette base de données étaient des transplantés rénaux et 400 étaient des IRC. (11).

En 2006 dans la série multicentrique Française de Neuzillet portant sur 9410 transplantations rénales réalisées entre 1978 et 2005, 24 patients ont eu une tumeur vésicale soit une incidence de 255/100.000 (27). Dans la série de Tomaszewski de 2011 (2925 transplantations rénales et 2761 transplantations hépatiques), 11 patients ont fait un CU de vessie, soit une incidence de 0.2% (28).

Les chiffres de notre série entre 1997 et 2018 sont similaires aux données de la littérature avec une incidence de 275 pour 100000 soit 0,275% pour les tumeurs de vessie (TVNIM et TVIM). Cette incidence des tumeurs de vessie relativement stable depuis les années 1970 (entre 0,2 et 0,4% selon les séries) risque d'augmenter du fait de l'âge plus élevé des receveurs, d'une meilleure survie des greffons et donc d'une exposition prolongée à l'immunosuppression. Nos chiffres restent cependant inférieurs à l'incidence annuelle des tumeurs de vessie dans la population générale française (26,4 pour 100 000 en France en 2018 tous âges et sexes confondus) (29).

5.2.2 Tumeurs de la VES :

Les Tumeurs de la VES sont relativement rares et représentent dans la population générale 5% des tumeurs urothéliales avec un sexe ratio de 3 hommes pour 1 femme (30). Il y a peu de données sur l'incidence des TVES dans la population des transplantés rénaux. Les séries les plus importantes viennent d'Asie et surviennent dans un contexte épidémiologique particulier d'intoxication à l'acide aristolochique qui n'est pas retrouvé dans les pays occidentaux. Wu retrouvait notamment 10 TVES sur une population de 730 transplantés (15). Pour Stewart l'incidence des TVES chez le transplanté rénal ne semble pas supérieure à celle de la population générale (7). Par contre pour Vajdic le RR serait de 10 (8). Dans la série de Cox (5920 transplantations rénales sur 20 ans) sur 11 carcinomes urothéliaux il y avait un carcinome urothélial des reins propres et un carcinome de l'urètre (24). Ranasinghe a analysé la base de données ANZDATA (Australie et Nouvelle Zélande). Entre 2000 et 2012 il y a eu 8850 transplantations rénales (7788 premières greffes et 1062

deuxième greffe ou plus). Il y a eu 60 cancers des reins natifs diagnostiqués dont 5 CU (1 CU du greffon) soit une incidence de CU de 5 pour 100.000 par an (31).

Dans notre série entre 1997 et 2018 on retrouve 8 TVES des reins natifs soit une incidence de 25 pour 100 000 sur cette période contre 1 à 2 pour 100000 par an dans la population générale française en 2017 (32). A notre connaissance il s'agit de la plus grosse série retrouvée sur une population caucasienne.

5.2.3 Tumeurs urothéliales du transplant :

Il est difficile de donner une incidence des tumeurs urothéliales du transplant car il y a très peu de cas rapportés dans la littérature. Les tumeurs urothéliales du transplant rénal étant anecdotiques avec moins de 20 cas rapportés dans la littérature nous aborderons ce sujet dans un chapitre à part (chapitre 5.9).

5.3 : l'impact de l'immunosuppression et des désordres immunitaires sur l'incidence des cancers chez les transplantés.

5.3.1 : généralités sur l'immunosuppression et cancers :

L'immunosuppression (IS) a un rôle connu sur l'augmentation de l'incidence de certains cancers, en particulier les cancers cutanés (33), les sarcomes de Kaposi et les hémopathies malignes (essentiellement les lymphomes).

Engels a montré en 2011 sur une analyse de 175.732 transplantations d'organes solides (58.4% rein, 21.6% foie, 10% cœur, 4% poumon) qu'il y avait une incidence de cancers (tous confondus) de 1.375 pour 100.000 par an (2) donc très supérieure à la population non transplantée (353.2 pour 100.000 chez les hommes et 284.5 pour 100.000 chez les femmes en France en 2017(34)).

Si le rôle de l'IS dans l'incidence des cancers est bien connu, l'impact de celle-ci semble corrélé à sa durée et à la posologie des drogues (35) (36). Il a été montré dans des études expérimentales que le système immunitaire contrôlait les cellules tumorales naissantes et dormantes. Toute altération du système immunitaire quel que soit l'immunosuppresseur utilisé favoriserait la croissance tumorale (37)(38). Plusieurs mécanismes agissent de façon synergique pour entraîner cette augmentation du risque: lésions directes de l'ADN,

stimulation de l'oncogenèse virale, inhibition de l'immuno-surveillance normale, ce qui permet à des cellules qui ont subi une transformation maligne de se multiplier sans être éliminées. Il semblerait d'après Faull (39) et Marcén (40) que les traitements d'induction par sérums anti-lymphocytaires administrés par voie IV en post-transplantation et les traitements d'entretien administrés au long cours augmentent significativement le risque de cancer post-transplantation.

Parmi les 103 patients de notre série 16 présentaient des localisations tumorales synchrones liées à l'immunosuppression. Nous avons retrouvé 12 tumeurs cutanées, 2 sarcomes de Kaposi, un lymphome non hodgkinien et une tumeur du col utérin

5.3.2 : Classification des immunosuppresseurs (IS) d'un point de vue carcinologique :

Thaunat et Morelon ont donné une classification des IS en fonction de leur activité pro ou anti tumorale (41)(42). Les IS ont été classés en 3 groupes :

- **Groupe 1** : Les IS à activité pro tumorale
- **Groupe 2** : Les IS neutres
- **Groupe 3** : Les IS protecteurs de tumeurs.

Le groupe 1 à activité pro-tumorale comprend l'Azathioprine (AZA) et les inhibiteurs de la calcineurine (ICN).

L'Azathioprine est un agent antiprolifératif qui bloque la mitose par inhibition de la synthèse des purines et donc de l'ADN ; cependant, elle peut provoquer des anomalies de l'ADN et bloquer aussi le processus normal de sa réparation. Ce mécanisme favorise l'émergence des cancers.

Les inhibiteurs de la calcineurine sont essentiellement représentés par la ciclosporine et le tacrolimus. Ces molécules agissent par inhibition de la calcineurine bloquant ainsi un signal essentiel dans la voie d'activation des lymphocytes T (Signal 1). Les mécanismes pro-tumoraux se font par :

- Inhibition de l'apoptose.
- Altération des mécanismes de réparation de l'ADN.
- Augmentation de la prolifération cellulaire par sécrétion d'IL6.
- Augmentation de l'angio et de la néo angiogenèse par sécrétion du

« Vascular Endothelial Growth Factor » (VEGF).

-Augmentation du TGF-Béta.

Le groupe 2: Les IS sans activité pro-tumorale sont: les corticostéroïdes, les dérivés de l'acide mycophénolique (AMP) et le Bélatacept.

Les corticoïdes ont été utilisés au long cours dans beaucoup de pathologies non tumorales mais aussi dans des pathologies tumorales comme les leucémies et les lymphomes. Les corticoïdes ont été aussi utilisés depuis longtemps dans la transplantation d'organes. Ils ont à la fois des effets pro-tumoraux et anti tumoraux. Les effets pro-tumoraux sont liés à une inhibition de l'apoptose. Les effets anti tumoraux sont liés à une diminution de la production de VEGF.

Concernant l'acide mycophénolique (AMP), certaines études ont montré une moindre incidence des cancers quand l'AMP était utilisé dans les traitements immunosuppresseurs. Alors que les dérivés de l'AMP ont progressivement remplacé l'azathioprine comme agents IS associés aux ICN, les registres n'ont pas montré d'augmentation du risque néoplasique, alors que ces dérivés de l'AMP sont des IS plus puissants que l'azathioprine. L'AMP agit sur la synthèse des purines entraînant une diminution des lymphocytes B et T.

Le Bélatacept est un inhibiteur de la Co stimulation (CD28-CD80), et cette étape de Co-stimulation (Signal 2) est essentielle dans le cycle d'activation des lymphocytes T. Le Bélatacept est d'introduction relativement récente en transplantation. Les premières données obtenues en transplantation rénale ne montrent pas d'augmentation du risque de cancer ; cependant, cet IS est formellement contre-indiqué chez les receveurs EBV négatifs car, dans cette situation, le risque de lymphome EBV induit est majeur.

Le groupe 3 : Les IS protecteurs de tumeur correspondent aux inhibiteurs du signal de prolifération (ISP).

Les ISP agissent en bloquant la voie mTOR (mammalian target of rapamycin) impliquée dans le signal 3 du cycle cellulaire des lymphocytes T. Les études expérimentales sur la souris du sirolimus et de l'évérolimus ont montré une action anti tumorale de ces molécules. Plusieurs études cliniques ont montré que le remplacement précoce de la cyclosporine par le sirolimus diminuait l'incidence des cancers (43)(44).

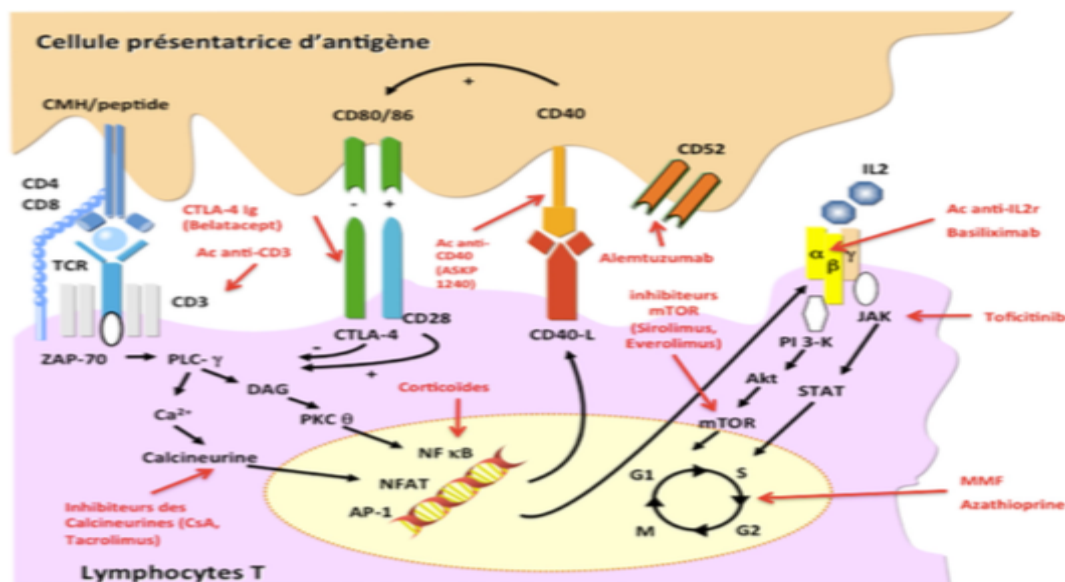


Schéma 2 : D'après Kleinclauss (45). Mécanismes d'action et cibles moléculaires des principaux immunosuppresseurs utilisés en transplantation rénale.

Ces données posent le problème de la stratégie de l'IS après transplantation d'organes. Il faut établir une balance risque-bénéfice, entre le risque de rejet et celui de cancer. Il n'y a pas de recommandations précises dans la gestion de l'IS. Très généralement, l'immunosuppression est importante dans la période précoce (3 premiers mois) et diminue au long cours. Comme traitement de maintenance, la majorité des équipes utilise une bithérapie associant du tacrolimus à faible dose et un dérivé de l'acide mycophénolique (46). Il est important de souligner que le risque néoplasique est lié non seulement à l'intensité de l'IS mais également à sa durée (doses cumulées).

La prévention du risque de cancers lié à l'IS soulève plusieurs questions : le choix premier des immunosuppresseurs, le choix second de minimiser ou non l'IS et d'adapter le taux de l'ICN après la première année de greffe (36).

Les associations d'immunosuppresseurs dans le risque de développer un cancer ont été classées en 3 groupes de risques :

- Risque faible : inhibiteurs du signal de prolifération (inhibiteur de mTOR) + acide mycophénolique. Cependant, cette association est très peu utilisée à cause d'un risque important de rejet cellulaire et surtout humoral.
- Risque intermédiaire : Inhibiteurs de la calcineurine + acide mycophénolique
- Haut risque : inhibiteurs de la calcineurine + azathioprine

Chez les patients en attente de greffe et ayant un antécédent de cancer il existe un risque de récurrence de leur cancer ou de développer un autre type de cancer (36). Ce risque peut être faible, intermédiaire ou élevé. Le faible risque comprend les tumeurs localisées de découverte fortuite, les cancers localisés du testicule, du col de l'utérus et de la thyroïde. Le risque intermédiaire comprend les cancers du corps de l'utérus, du colon, de la prostate, et du sein. Le risque élevé comprend les sarcomes, les cancers de vessie (TVIM), et les tumeurs du rein localement évoluées. Le type de risque va conditionner le délai d'attente sur la liste de greffe qui sera fonction du type de tumeur, de son stade au diagnostic et de l'anatomopathologie. Le délai proposé en France actuellement est de 2 ans pour les TVES et les TVIM, aucun délai n'est proposé pour les TVNIM (47). Dans notre étude aucun patient ne présentait de tumeur des voies urinaires antérieure à la transplantation rénale.

L'IS est donc un facteur important dans la genèse des cancers par inhibition des possibilités de défense surtout contre les infections virales. Grulich a comparé deux populations de patients avec déficit immunologique (48). A partir d'une recherche Pub Med, il a retenu 7 études portant sur des patients HIV maladie (444.172), et 5 études portant sur des patients ayant eu une transplantation d'organes solides (31.977). Il y avait dans les 2 populations une augmentation de l'incidence sur 20 des 28 cancers étudiés. Celle-ci était identique dans les 2 groupes à l'exception des tumeurs de vessie dont l'incidence était augmentée dans la population des transplantés mais pas dans la population avec infection HIV. La déficience immunologique a été retenue comme facteur principal de la genèse des cancers. Au contraire pour Vadjic l'interaction entre les infections virales et le déficit immunitaire joue un rôle majeur dans la genèse tumorale (8).

5.3.3 : Le rôle de l'urémie dans la déficience immunitaire :

Comme nous l'avons vu dans le chapitre 5.1 l'incidence des cancers de vessie est augmentée chez les patients en IRC et les patients en dialyse (8)(11)(16). Dans cette population l'urémie entraîne un déficit immunitaire favorisant les cancers surtout viro-induits. Pour Wong une longue période en dialyse favorise l'apparition de cancers (spécifiquement du tractus urinaire) (49). D'où l'intérêt pour les patients inscrit sur la liste d'attente de transplantation de raccourcir au maximum le délai sur la liste d'attente.

Depuis plusieurs années l'urémie a été évoquée comme facteur favorisant la déficience immunologique et le développement des tumeurs chez les patients en IRC. Il y a cependant peu de données sur ce sujet. Penn tout comme Chen avait déjà évoqué le fait que l'urémie

prédisposait au développement de cancers (50)(51). Pour Matas le RR de cancers chez les patients urémiques est de 7 (52). Dans la série de Ou sur 1910 patients dialysés 17 ont eu une tumeur urothéliale après induction de la dialyse et 45 avant la prise en charge en dialyse. L'incidence des tumeurs urothéliales chez les patients urémiques et en dialyse était de 0.89%. Pour Ou les procédures de dialyse peuvent elles aussi contribuer au développement des cancers par les toxines présentes dans le dialysat et les particules de silicone dans les tubulures (53). Cependant cette série vient de Taïwan, pays à forte endémie de facteurs de risques et l'urémie seule ne peut expliquer cette incidence.

Ringoir a montré un impact de l'urémie sur les mécanismes de la phagocytose et son rôle dans les perturbations des défenses immunologiques expliquant l'incidence élevée des cancers et des infections chez les patients urémiques (54) Pour Cendoroglo l'urémie accélère le processus d'apoptose des neutrophiles normaux diminuant les moyens de défense (55).

5.4 : les facteurs de risque des carcinomes urothéliaux :

Nous aborderons successivement :

- Les facteurs de risques professionnels.

- L'exposition tabagique.

- Les risques médicaux et iatrogènes.

- L'irritation chronique de l'urothélium.

- Les néphropathies endémiques

- Les infections et cancers viro induits

- Les cas particuliers de la transmission tumorale à partir du donneur

5.4.1 : Les facteurs de risques professionnels :

Ils concernent essentiellement :

- Les amines aromatiques

- Les hydrocarbures polycycliques

- Les solvants chlorés

Dans notre étude nous avons retrouvé les cas d'une exposition aux amines aromatiques et une aux solvants chlorés. Nous n'aborderons pas ce sujet dans ce travail mais l'exposition professionnelle doit faire partie de l'interrogatoire avant transplantation rénale (56).

5.4.2 : L'exposition tabagique :

La relation entre exposition tabagique et carcinomes urothéliaux est reconnue depuis longtemps. La forte incidence des carcinomes urothéliaux chez les patients tabagique est liée à de multiples substances inhalées (30). Pour Mc Laughlin, 7 TVES sur 10 chez l'homme et 4 sur 10 chez la femme sont attribuables au tabagisme. Le risque est de 2.4 pour une consommation de 20 cigarettes par jour, et de 4.8 pour une consommation de plus de 40 cigarettes par jour (57). Pour Danpanich le RR de cancers chez les patients transplantés était de 1.91 chez les patients fumeurs (58). Pour Ehdaie le tabac n'augmente pas le risque de récurrence mais est un facteur de décès (59). Pour Baris la durée d'imprégnation tabagique semble plus nocive que la quantité de cigarettes consommées (60). 50% des patients de la série française de Neuzillet, (27) et la majorité des patients de la série de Parabharasut (17 tumeurs de vessie après transplantation rénale) avait une intoxication tabagique (61).

52,4% des patients de notre étude présentaient un antécédent de tabagisme ancien ou actif. Il s'agissait du premier facteur de risque retrouvé chez nos patients. On notait 56% de tabagisme dans la population des TVNIM, 48,6% des TVIM et 50% des TVES et des tumeurs du transplant. Ces données s'inscrivent dans la lignée des chiffres de l'étude française de Neuzillet.

Il est important chez les patients transplantés de les encourager à arrêter leur intoxication tabagique. D'autant que le risque de cancers diminue de 60 à 70% après un arrêt du tabac de 10 ans (57).

5.4.3 : Les facteurs de risques iatrogènes :

Ils concernent essentiellement les chimiothérapies par cyclophosphamide. Le RR serait de 3.2 pour une exposition de plus de deux ans. Cela pose le problème de l'inscription de ces patients sur la liste de transplantation, mais il n'existe aucune recommandation dans ce sens.

D'autres facteurs de risques iatrogènes ont été évoqués.

- La radiothérapie externe pelvienne est un facteur de risque connu pour les tumeurs de vessie mais pas pour les TVES (62).
- Une étude Allemande a rapporté une augmentation du RR de TVES après l'utilisation au long cours (plus de 1 an) de certains laxatifs(63).
- La phénacétine est un facteur de risque établi (64). Le risque relatif (RR) varie de 2,3 à 11,2 selon les séries.

Dans notre série nous avons retrouvé un antécédent de radiothérapie pelvienne et 3 expositions au cyclophosphamide chez des patients présentant des tumeurs de vessie. Ces cas sont trop anecdotiques pour en tirer des conclusions sur la conduite à tenir chez ces patients.

5.4.4 : L'irritation chronique de l'urothélium :

Parmi les infections chroniques de l'urothélium la seule reconnue comme facteur de risque est la bilharziose et touche essentiellement la vessie avec une forte prédominance de carcinomes épidermoïdes (65). Deux processus sont mis en cause : une inflammation chronique intra vésicale par les œufs et une altération de la dynamique vésicale entraînant une stase urinaire lit d'infections chroniques favorisant la carcinogénèse. La plupart des séries sur ce sujet sont Africaines, ceci est expliqué par le fait que ce continent recense 90% des cas mondiaux de bilharziose (66). Sur une série Egyptienne de 1865 transplantations rénales il y a eu 7 TV (incidence 0.4%) et une forte corrélation avec une infection bilharzienne (5 cas sur les 7) (67).

Nous avons retrouvé dans notre série un cas de carcinome épidermoïde avec antécédent de bilharziose. Le patient était asymptomatique au moment du diagnostic et présentait une dysfonction chronique du transplant ayant nécessité un retour en dialyse. Le délai d'apparition de la tumeur après transplantation était de 142 mois. Une laparotomie exploratrice a retrouvé une tumeur inextirpable et le patient est décédé des suites de l'évolution tumorale 3 mois après le diagnostic.

Un autre facteur évoqué est l'irritation chronique due aux lithiases vésicales qui favoriseraient la prolifération tumorale (65).

5.4.5 : Les néphropathies endémiques :

Elles concernent trois entités épidémiologiques avec une très forte incidence de TVES. Ceux sont :

- L'intoxication à l'arsenic.
- La néphropathie des Balkans.
- La néphropathie aux herbes chinoises.

5.4.5.1 : Intoxication à l'arsenic (maladie du « pied noir ») :

Cette endémie se rencontre sur la côte sud-ouest de Taïwan où l'incidence des TVES est très élevée (20 à 26.6% de carcinomes urothéliaux). L'agent responsable est l'arsenic polluant l'eau. Mais cela ne semble pas être le seul agent responsable dans cette région à forte incidence de néphropathie à l'acide aristolochique (NeAA). Dans cette région les TVES concernent une population à prédominance féminine, plus jeune (55 - 60 ans) avec une prédominance de lésions urétérales (30). Pour Su l'intoxication à l'arsenic serait responsable de la forte incidence des TV et des cancers du poumon dans cette région (68). Dans l'étude épidémiologique de Chiang l'incidence des TV dans le sud de Taïwan était de 21,10/100000 avec une prédominance de femmes, contre 2,29/100000 dans le reste du pays (69). Wu a rapporté une série de 30 cas de tumeurs urothéliales sur 730 transplantations rénales avec une exposition chronique à l'arsenic dans l'eau retrouvée pour 11 cas (36,7%). Les taux d'arsenic mesurés dans l'eau étaient bien supérieurs aux limites autorisées aux Etats Unis et en Europe (15).

Aucun de nos patients ne présentait d'antécédent d'intoxication à l'arsenic ce qui est cohérent avec les études menées sur les populations occidentales.

5.4.5.2 : La néphropathie des Balkans et la néphropathie aux herbes chinoises :

Actuellement la néphropathie des Balkans (NeB) et la néphropathie aux herbes chinoises sont regroupées sous le même terme de néphropathie à l'acide aristolochique (NeAA). L'agent étiologique est une plante : l'Aristolochia Fangchi contaminant dans les Balkans et en Asie les champs de blé. Elle a été utilisée en Belgique dans la préparation de plantes médicinales ayant entraîné chez 43 patients une insuffisance rénale et l'acide aristolochique a été reconnu comme le facteur pathogène (70).

L'acide aristoloïque entraîne une néphropathie due à une fibrose interstitielle et une atrophie tubulaire corticale. Il est fréquemment associé à des carcinomes urothéliaux et a été classé comme carcinogène humain de classe I par l'organisation mondiale de la santé en 2002 (71).

Kanaan a publié une série de 20 transplantations rénales réalisées dans le cadre d'une NeAA. Tous les patients ont eu une bi néphro-urétérectomie prophylactique et une surveillance vésicale annuelle par cytologie et cystoscopie. L'âge médian de la NeAA était de 44 (26-67) ans, et l'âge médian à la transplantation était de 51 (26-67) ans. Le suivi médian post transplantation a été de 12.5 ans. Sur les pièces de binéphrectomie on retrouvait 11 TVES multifocales pour la majorité (10 pTis, 1 pT1). Une patiente a développé une TVNIM (pTa BG) 7 mois après la transplantation et a été traitée par RTUV. Une seconde patiente a fait une tumeur vésicale pTis + pT1 BG traitée par RTUV et chimiothérapie intra vésicale. Elle a eu une cystectomie 8 ans plus tard pour une récurrence multifocale (pTis + pTa HG). Tous les patients sont vivants au dernier suivi et les survies des greffons à 5, 10 et 15 ans sont de 95, 83 et 75%. La transplantation rénale associée à des mesures prophylactiques ne semble pas contre indiquée dans la NeAA (72). Dans une revue récente de la littérature, Boissier ne donne pas de recommandation sur le délai d'attente entre le traitement du carcinome urothélial et la transplantation rénale dans les NeAA (73). Kanaan soulève la question de l'intérêt de la binéphro-urétérectomie prophylactique associée à une surveillance vésicale régulière par cytologies urinaires et cystoscopie chez les patients transplantés rénaux pour NeAA (72).

Dans notre étude une seule patiente présentait une néphropathie des Balkans et a développé une TVNIM (pT1 HG) 246 mois après la transplantation rénale. On retrouvait également un tabagisme à 40PA. Elle a été traitée par RTUV. Des instillations de BCG étaient programmées mais la patiente est décédée d'une autre cause avant la suite de la prise en charge. Aucune étude occidentale ne statue sur l'intérêt de la binéphro urétérectomie en pré transplantation mais elle peut être proposée si le patient présente un risque majoré de TVES comme dans les néphropathies à l'acide aristoloïque (74).

5.4.6 : Les infections et cancers viro induits :

Chez le transplanté rénal sous immunosuppression de nombreux virus ont un rôle pathogène et oncogène pouvant être à l'origine de cancers spécifiques (Tableau 29).

Tableau 29 : Principales néoplasies viro induites chez le transplanté rénal, d'après Mourad G (3)

Virus	Néoplasie associée
HHV (EBV)	Lymphomes
HHV 8	Sarcome de Kaposi
HPV	Cancers basocellulaires et du col utérin
VHB et VHC	Hépatocarcinomes
HTLV	Leucémies

HHV : Human Herpes Virus, EBV : Epstein Barr Virus, HPV : Human Papilloma Virus, VHB VHC : Virus de l'hépatite B et C, HTLV : Virus T Lymphotrophique Humain.

Sous l'effet de l'IS, les virus oncogènes prolifèrent de façon non contrôlée. La relation entre infection virale et cancers est connue essentiellement pour l'EBV dans les syndromes lymphoprolifératifs. Chez le sujet immunocompétent, après la primo-infection par l'EBV, le virus persiste tout au long de la vie en phase de latence au sein des lymphocytes B mémoire, qui ne prolifèrent pas, « tenus sous contrôle » par une réponse cytokinique Th1 et une réponse cytotoxique médiée par les cellules NK et les lymphocytes T CD8⁺. L'immunodépression réduit la réponse lymphocytaire T spécifique contre les lymphocytes B infectés par l'EBV. Chez les transplantés atteints de syndrome lymphoprolifératifs post-transplantation, il existe donc une rupture d'équilibre et une dysrégulation cytokinique en faveur de la prolifération lymphocytaire B au détriment de la cytotoxicité CD8⁺(75).

Pour les carcinomes urothéliaux, les données sur une cause virale possible chez le transplanté rénal sont plus discutées, et concernent essentiellement un éventuel rôle oncogène du BK virus. Les BK virus humains sont des Polyomavirus (PyV) appartenant à la famille des Papovavirus. Chez le sujet immunodéprimé, le BK virus a été la cause de cystite hémorragique et de sténose urétérale, en particulier dans la greffe de moelle et le SIDA. Chez les transplantés rénaux, 1 à 10% des patients vont présenter une infection à PyV. Certains d'entre eux vont développer une néphropathie tubulo interstitielle au Polyomavirus pouvant entraîner une perte prématurée du greffon dans 60% des cas. (76)(77).

Le caractère oncogénique du BKPyV a été évoqué par Abend en 2009 (78). Chen et Wang ont retrouvé une forte incidence de cancers quand il y avait une réactivation du BKPyV après transplantation d'organe solide. Il y avait parmi ces cancers une forte proportion de

carcinomes urothéliaux (79)(80). Weinreb a montré une augmentation de l'incidence de tumeurs de vessie (15.8%) sur 133 patients sans déficit immunitaire avec infection à BKPyV. Cette augmentation semble évocatrice d'une relation de cause à effet entre l'infection à BKPyV et la survenue de néoplasie urothéliale (81). Pour Rollison sur 76 carcinomes urothéliaux de vessie seulement 5,5% étaient BKPyV $\oplus$ par PCR (Polymerase Chain Reaction) (82). Cette association entre BKPyV et cancer reste donc controversée mais les différentes méthodes de détection virale utilisées dans les études (cytologiques, anatomopathologiques, virologiques, immunologiques) peuvent expliquer cette controverse. Beaucoup de points restent encore à éclaircir dans l'oncogenèse liée au BKPyV. La période de latence entre l'infection à BKPyV et le développement du cancer est parfois très longue. Dans 2 cas de tumeurs de vessie rapportés par Alexiev la période de latence a été de 7 et 11 ans (83). Cela laisse supposer des mécanismes d'oncogenèse complexes et multifactoriels, rendant difficile l'établissement d'une relation entre l'infection virale et le développement de la tumeur.

De rares études ont exploré le rôle d'autres virus que le BKPyV dans les cancers urothéliaux et se sont révélées négatives. Dans une étude chinoise incluant 90 cancers urothéliaux chez 3780 transplantés, dans la recherche de HPV type 16 et 18 par PCR dans le tissu tumoral seuls 7/90 transplantés étaient HPV positifs, un pourcentage comparable aux non-transplantés (2/30) (84). Husain a rapporté 5 cas de CU chez le transplanté rénal dont 4 étaient positifs à l'HPV (3 HPV 16), mais cette association demande à être confirmée (84).

Dans notre série nous avons retrouvés 19 infections à BK virus dont 10 dans les TVNIM, 7 dans les TVIM, 1 dans les TVES et 1 dans les tumeurs du transplant. Une dysfonction chronique du transplant avec retour en dialyse sur néphropathie à BKPyV a été retrouvée chez un patient sur les 103. Le BKPyV est le deuxième facteur de risque en terme de fréquence retrouvé chez nos patients. En revanche nous n'avons pas étudié la relation entre l'infection à BKPyV et le diagnostic de tumeur.

5.4.7 : Cas particuliers de la transmission tumorale à partir du donneur :

L'origine des cellules urothéliales malignes chez le receveur est soit l'urothélium du receveur (cas le plus fréquent), soit une transmission à partir de l'urothélium du donneur. Depuis les débuts de la transplantation rénale, la transmission de cellules malignes à partir du donneur est toujours restée un problème important. L'OPTN (Organ Procurement and

Transplantation Network) évalue le risque de transmission à moins de 1% (85). Le risque de transmission tumorale à partir d'un donneur doit être balancé avec le risque de décès sur la liste d'attente. Ce risque se pose surtout pour la transplantation d'organes vitaux, mais moins pour la transplantation rénale ou pancréatique. Ce risque est difficile à évaluer et dépend du type tumoral, du stade et du grade (86) et il est par exemple très élevé pour certains tumeurs cérébrales, coliques et pulmonaires. Pour Conlon la transmission de cellules malignes du donneur au receveur peut se faire de trois façons :

1. La méconnaissance d'une tumeur sur le rein transplanté. Les moyens d'investigation chez le donneur et les progrès de l'imagerie ont rendu cette situation exceptionnelle.
2. Le rein transplanté peut contenir des cellules métastatiques provenant d'un primitif méconnu.
3. L'organe transplanté peut contenir des leucocytes qui ont déjà subi une transformation maligne.

L'âge de plus en plus élevé des donneurs pourra augmenter le risque d'exposition néoplasique.

Dans la base de l'OPTN il y a eu entre 2000 et 2005, 39.519 décès sur la liste d'attente de greffe et 3 décès par transmission tumorale d'un seul donneur décédé d'un glioblastome cérébral de grade 4 (87). Engels a compilé les donneurs porteurs de cancers à partir de la base Américaine SRTR (Scientific Registry of Transplant Recipients) couplée au registre des tumeurs. La SRTR recense les cancers chez les donneurs décédés depuis 1994 et les donneurs vivants depuis 2004. La SRTR ne collige pas les cancers chez les donneurs vivants après le don. La base SRTR a recensé 519 cancers parmi 52.599 donneurs dont 373 (0.9%) chez les donneurs décédés (50.7% avaient une tumeur cérébrale) et 146 (1.2%) chez les donneurs vivants dont la moitié après le don (registre des tumeurs). Il y a une disparité entre la base SRTR et le registre des cancers expliquant le nombre important de cancers manqués chez les donneurs (88).

Dans la revue de littérature de Xiao on retrouve 104 cas de transmission tumorale survenue dans les suites d'une transplantation rénale. Cependant aucun cas ne rapportait une transmission de carcinome urothélial (89). L'origine des cellules urothéliales malignes chez le receveur est soit l'urothélium du receveur (cas le plus fréquent), soit une transmission à partir de l'urothélium du donneur. Ferreira décrit le cas d'une donneuse de 37 ans sans antécédent. La première receveuse d'un rein âgée de 21 ans est rapidement

décédée de l'évolution d'un carcinome urothélial. Le receveur du rein adelphe n'a pas fait de carcinome urothélial. Par contre la receveuse du foie a fait des localisations hépatiques urothéliales (90). Ortega a rapporté un cas de transmission d'un carcinome urothélial. L'hybridation in situ et les tests génétiques ont confirmé que les cellules urothéliales tumorales avaient été transmises par le donneur (91). Parfois le diagnostic de l'origine des cellules néoplasiques est plus difficile et plusieurs techniques ont été développées pour déterminer l'origine de ces cellules néoplasiques. Yamamoto a utilisé les techniques d'analyse génétique moléculaire (92), Master, a utilisé une technique d'hybridation in situ par fluorescence portant sur le chromosome Y (93), et Conlon a identifié dans un cas l'origine des cellules malignes en utilisant une technique « d'empreinte digitale » de l'ADN (94). L'origine des cellules tumorales peut aussi être suspectée sur la cinétique d'apparition de la tumeur (plus tardive quand elle vient du receveur) ou sur la localisation (47).

Il n'existait pas de recommandations précises sur la gestion des donneurs ayant eu un cancer. Le problème a été abordé en 2008 par le comité DTAC (Disease Transmission Advisory Committee), l'OPTN (Organe Procurement and Transplantation Network) et l'UNOS (United Network for Organ Sharing). Six niveaux de risques ont été définis en fonction du type tumoral qu'il soit passé ou actif (tableau 32 et 33).

Tableau 32: D'après Nalesnik : Niveau de risque de transmission tumorale à partir du donneur (95)

Nalesnik et al.				
Risk categories for donor tumor transmission				
Risk category		Definition		Recommended clinical use ²
		Nominal	Frequency estimate (f) ¹	
0	No significant risk	No active malignant tumor or history of tumor found during evaluation	0%	Standard
1	Minimal	The literature suggests minimal risk of tumor transmission	$0% < f \leq 0.1\%$	Clinical judgment with informed consent ³
2	Low	The literature suggests low grade risk of tumor transmission	$0.1\% < f \leq 1\%$	Use in recipients at significant risk without transplant. Informed consent required ³
3	Intermediate	The literature suggests significant risk of tumor transmission	$1\% < f \leq 10\%$	Use of these donors is generally not recommended. On occasion, a lifesaving transplant may be acceptable in circumstances where recipient expected survival without transplantation is short (e.g. a few days or less). Informed consent required ³
4	High	The literature suggests high risk of tumor transmission	$> 10\%$	Use of these donors is discouraged except in rare and extreme circumstances. Informed consent required ³
U	Unknown risk	Evaluation for risk factors is incomplete or no literature exists to assess risk	N/A	Use should be based on clinical judgment with informed consent ³

¹Transmission events/organ transplants from donor with specific tumor.
²Recommended clinical use does not incorporate expected tumor behavior or available antitumor therapies in cases of transmission. However, these factors should be considered during the clinical decision-making process and may modify these recommendations in individual cases (e.g. indolent tumor behavior or effective antitumor therapy).
³Required as per OPTN policy 4.2.

Tableau 33: D'après Nalesnik: Niveau de risque de transmission en fonction du type tumoral (95).

Suggested risk categorizations for specific tumor types ¹	
Risk category	Tumors
No significant risk	Benign tumors in which malignancy is excluded (see Table 3 and Supporting Table S4)
Minimal risk (<0.1% transmission)	Basal cell carcinoma, skin
	Squamous cell carcinoma, skin without metastases
Low risk (0.1–1% transmission)	Carcinoma <i>in situ</i> , skin (nonmelanoma)
	<i>In situ</i> cervical carcinoma
	<i>In situ</i> vocal cord carcinoma
	Superficial (noninvasive) papillary carcinoma of bladder (TONOM0 by TNM stage) (nonrenal transplant only) ⁵
	Solitary papillary thyroid carcinoma, ≤0.5 cm
	Minimally invasive follicular carcinoma, thyroid, ≤ 1.0 cm
	(Resected) solitary renal cell carcinoma, ≤1.0 cm, well differentiated (Fuhrman 1–2) ⁴
	(Resected) solitary renal cell carcinoma, >1.0 cm ≤2.5 cm, well differentiated (Fuhrman 1–2) ⁴
	Low grade CNS tumor (WHO grade I or II)
	Primary CNS mature teratoma
Intermediate risk (1–10% transmission)	Solitary papillary thyroid carcinoma, 0.5–2.0 cm
	Minimally invasive follicular carcinoma, thyroid, 1.0–2.0 cm
	History of treated non-CNS malignancy (≥5 years prior) with >99% probability of cure
	Breast carcinoma (stage 0 i.e. carcinoma <i>in situ</i>)
High risk (>10% transmission)	Colon carcinoma (stage 0 i.e. carcinoma <i>in situ</i>)
	(Resected) solitary renal cell carcinoma T1b (4–7 cm) well differentiated (Fuhrman 1–2) stage I ^{4,6}
	History of treated non-CNS malignancy (≥5 years prior) with probability of cure between 90–99%
	Malignant melanoma
	Breast carcinoma >stage 0 (active) ²
	Colon carcinoma >stage 0 (active) ²
	Choriocarcinoma
	CNS tumor (any) with ventriculoperitoneal or ventriculoatrial shunt, surgery (other than uncomplicated biopsy), irradiation or extra-CNS metastasis
	CNS Tumor WHO grade III or IV (see Supporting Table S3) ⁷
	Leukemia or lymphoma
	History of melanoma, leukemia or lymphoma, small cell lung/neuroendocrine carcinoma
	Any other history of treated non-CNS malignancy either (a) insufficient follow-up to predict behavior, (b) considered incurable or (c) with probability of cure <90%
	Metastatic carcinoma
	Sarcoma
	Lung cancer (stages I–IV) ⁶
	Renal cell carcinoma >7 cm or stage II–IV ⁶
	Small cell/neuroendocrine carcinoma, any site of origin
	Active cancer not listed elsewhere ³

Concernant les tumeurs urologiques :

- Les TVNIM Ta N0 M0 (carcinome papillaire non invasif) et les tumeurs du rein ≤ 1.0 cm de grade de Fuhrman 1-2 sont considérées à risque minime de transmission tumorale (<0.1%).
- Les tumeurs du rein de 1 à 2.5 cm de Fuhrman 1-2 sont considérées à faible risque de transmission tumorale (0.1 à 1%).
- Les tumeurs du rein T1b (de 4 à 7 cm) de Fuhrman 1-2 sont de risque intermédiaire de transmission tumorale (1 à 10%).
- Les tumeurs du rein de plus de 7 cm sont considérées à haut risque de transmission (> 10%).
- L'angiomyolipome du rein est considéré comme bénin. L'oncocytome est rarement associé à un cancer du rein mais il faut exclure du don les formes chromophobes et donc réaliser une analyse extemporanée lors du prélèvement d'organe (95).

Pour Takahara, les carcinomes urothéliaux doivent être exclus du don (96).

Il n'y avait aucun cas mis en évidence, de transmission tumorale par le donneur dans notre série.

En résumé la décision se fait entre le risque de transmission de cancers, et le risque de décès sur la liste d'attente pour les organes vitaux. Pour l'acceptation du greffon la décision finale se fera sur le jugement clinique en fonction de l'urgence de la transplantation après consentement éclairé du receveur.

5.5 : Prévention et dépistage tumoral chez le transplanté rénal.

5.5.1 : Prévention primaire :

La prévention primaire des cancers chez le transplanté rénal est identique à celle de la population générale et concerne l'alimentation, le tabac et l'exposition aux UV. Des programmes d'aide à l'arrêt du tabac doivent être proposés mais aucun délai d'arrêt n'est spécifié pour l'inscription sur liste d'attente (74).

Le contrôle des infections virales se fait par la vaccination. Chez les patients en IRC il y a une réduction de la réponse à la vaccination avec une difficulté à maintenir le taux d'anticorps dans le temps. Chez le transplanté rénal la réponse à la vaccination est diminuée surtout la première année, période pendant laquelle l'immunosuppression est la plus forte (8).

5.5.2 : Dépistage :

D'après les recommandations nord-américaines pour les transplantés rénaux jeunes le risque de développer un cancer est de 15 à 30 fois supérieur par rapport à la population du même âge non transplantée et 2 fois supérieur pour la population des transplantés rénaux de plus de 65 ans (97).

Il y a cependant peu de données sur les avantages et les inconvénients du dépistage dans cette population.

Pour de nombreux auteurs un dépistage semble indispensable mais les modalités ne sont pas validées (27)(98)(99). Dans la base de données Australienne et de Nouvelle Zélande la survie à 5 ans tous cancers confondus chez les transplantés rénaux est inférieure à 10% (100). Le diagnostic précoce des cancers est donc un objectif important pour améliorer le

pronostic de ces patients. Il faut donc établir un compromis entre le risque tumoral et les avantages et inconvénients du dépistage. Les outils du dépistage doivent être simples, peu coûteux et performants avec une bonne spécificité et sensibilité.

Les recommandations européennes proposent pour les patients en attente de transplantation rénale de réaliser les dépistages recommandés dans la population générale à savoir en France celui du cancer du col de l'utérus, du sein et du colon. Ils proposent de réaliser une échographie rénale afin de dépister une tumeur des reins propres, et pour les patients présentant une néphropathie associée à un risque accru de cancer urothélial, de réaliser une cystoscopie et des cytologies urinaires. La fréquence des examens n'est pas précisée (74). L'AFU ne propose pas de recommandations spécifiques sur le dépistage par bandelette urinaire, cystoscopie et cytologies urinaires des carcinomes urothéliaux en pré transplantation rénale. Néanmoins la pratique d'une échographie rénale annuelle dans la maladie kystique acquise rénale de l'IRC reste une pratique courante.

La majorité des données concernant le dépistage d'un carcinome urothélial par la détection d'une hématurie viennent d'Asie où il existe des zones d'endémie de carcinomes urothéliaux. Lin a analysé une série Taïwanaise. Entre 2005 et 2012, 128 patients avec IRC ont fait un carcinome urothélial de la VES traité par néphro-urétérectomie. 28 patients transplantés rénaux ont fait secondairement un carcinome urothélial. Le groupe de transplantés avait moins d'hématuries macro ou microscopique. Pour les patients transplantés avec hématurie macroscopique les carcinomes urothéliaux étaient localement avancés. Pour les patients avec hématurie microscopique le nombre de carcinomes urothéliaux localement avancés était plus important dans le groupe transplanté (33% vs 16%). Les auteurs concluent que l'utilisation de l'hématurie micro ou macroscopique dans la détection des carcinomes urothéliaux du transplanté rénal est un mauvais outil de dépistage (101). Pour ces auteurs, étant donné la forte endémie des carcinomes urothéliaux dans leur pays le suivi des transplantés rénaux comprends une cytologie urinaire, une cystoscopie et une échographie de l'appareil urinaire tous les 3 mois pendant 2 ans puis tous les 6 mois de la 3ème à la 6ème année. Dans les pays de l'Ouest les carcinomes urothéliaux de la VES sont rares dans la population des IRC et des transplantés et une telle surveillance ne paraît pas justifiée.

Kato au Japon a étudié l'efficacité du dépistage sur une série de 750 transplantations rénales réalisées entre 1972 et 2013. Les moyens de dépistage étaient la réalisation annuelle d'un scanner AP, une gastroscopie, une mammographie, et tous les 3 à 6 mois un

dosage des marqueurs tumoraux, une cytologie urinaire et un test Hemoccult. 77 patients ont développé un cancer : le délai entre la transplantation et diagnostic de cancer a été de 124.5 ± 11.3 mois et 46.8% des cancers ont été diagnostiqués par le dépistage. Cependant avec le dépistage par cytologies urinaires aucun cas de carcinome urothélial n'a été détecté mettant en évidence la faible spécificité de celle-ci dans cette utilisation (99). Les résultats de la cytologie urinaire dans les CU des reins propres chez le transplanté sont affectés par la faible fonction des reins propres, la diurèse dépendant du greffon.

En résumé, si pour les carcinomes urothéliaux il n'existe aucune recommandation de dépistage. Celui-ci paraît pourtant logique chez les patients avec antécédents de tumeurs des voies urinaires et pour ceux exposés à des facteurs de risques spécifiques (néphropathies des Balkans, herbes chinoises, analgésiques...). Concernant les patients ayant déjà présenté une tumeur urothéliale l'AFU préconise un délai de carence avant transplantation rénale de 2 ans pour les TVIM et les TVES. A priori aucun délai n'est proposé pour les TVNIM mais le CTAFU préconise un délai de plusieurs mois après la RTUV (47).

Pour la majorité des patients de notre série l'hématurie macroscopique était la première manifestation clinique au diagnostic de tumeur.

5.6 : Age au diagnostic, délai de carence, sexe ratio:

5.6.1 L'âge au diagnostic des tumeurs de vessie après transplantation rénale (Tableau 34) :

L'âge au diagnostic des tumeurs de vessie est variable selon les séries. D'une façon générale l'âge au diagnostic des tumeurs vésicales chez le transplanté est plus jeune que dans la population générale. Dans la série de Neuzillet (27) (32 tumeurs de vessie chez 24 patients sur 9410 transplantations rénales), l'âge moyen au diagnostic des tumeurs vésicales a été de 63.2 ± 10.1 ans contre 69 ans dans la population générale en France (102). Dans la série de Master (6288 transplantations rénales) 5 patients ont développé une tumeur de vessie après transplantation rénale. L'âge moyen au diagnostic était de 42 ans (23 à 42 ans). Dans la série de Bordeaux (26) (5 tumeurs de vessie sur 1350 transplantations rénales) l'âge au diagnostic a été de 61 ± 7 ans. Dans la série de Prabharasuth, 17 patients ont développé une tumeur vésicale après transplantation rénale. L'âge médian au diagnostic a été de 62.4 ans (26.5 à 88.8 ans) (61). Dans la série de l'UAB, Cox a rapporté 11 carcinomes urothéliaux dont 8 tumeurs de vessie sur 5920 transplantations rénales. L'âge moyen au diagnostic a été de 55 ans (24). Ehdaie dans l'analyse de la base SEER (97.942 tumeurs vésicales), 58

patients étaient des transplantés rénaux. L'âge moyen au diagnostic de TV était de 54.6 ans (11). Dans les pays Asiatiques (Taïwan) fortement influencés par des facteurs de risques, Wu, sur une série de 730 transplantations rénales, 30 patients (4.1%) ont développé une tumeur de vessie. L'âge moyen au diagnostic a été 49.7 ± 8.6 ans (26 à 67 ans)(15).

Dans notre série l'âge moyen au moment du diagnostic était de 63,7 ($\pm 8,02$) ans pour les TVNIM et de 63,3 ($\pm 10,58$) pour les TVIM contre 70 ans dans la population générale (32). Nos chiffres sont en accord avec les données de la littérature : les patients développant une tumeur de vessie après transplantation rénale sont plus jeunes que dans la population générale.

5.6.2 : Le délai entre la transplantation et le diagnostic de tumeur de vessie (Tableau 34) :

Si le délai entre la transplantation rénale et le diagnostic de tumeur de vessie est variable, il semble que ce délai soit relativement court. Dans la série de Neuzillet le délai médian entre transplantation rénale et tumeur de vessie a été de 60 mois (5 à 259) (27). Dans la série de Master le délai moyen a été de 8.9 ans, et le délai médian de 48 mois (22). Dans la série de Prabharasut le délai a été de 88.1 mois. Il a été de 48.2 ± 49.6 mois dans la série de Wu (15). Dans la base de données UNOS (United Net Work for Organ Sharing) 31 tumeurs vésicales ont été enregistrées. Le délai moyen entre la transplantation rénale et le diagnostic de tumeur vésicale a été de 5.2 ans (0,4 à 11 ans), il en était de même pour le délai médian (22). Ce délai a été de 5.2 ans dans la série d'Ehdaie (11), et de 39 mois (35-76 mois) dans la série de Tomaszewski (28).

Dans notre série le délai médian était de 64 mois (2-306) pour les TVNIM, de 80 mois (4 - 480) pour les TVIM, de 59 mois (22 - 194) pour les TVES et de 107 mois (7 - 202) pour les tumeurs du transplant.

5.6.3 : Le sexe ratio (Tableau 34) :

Le sexe ratio semble influencé par les zones géographiques. Dans les pays Asiatiques il y a une prédominance de femmes qui développent une tumeur de vessie après transplantation rénale. Dans la série de Wu (30 tumeurs de vessie) il y avait 19 femmes pour 11 hommes (15). Cela n'est pas retrouvé dans les pays de l'Ouest. Dans la base de données UNOS(22) (31 tumeurs vésicales) 65% étaient des hommes. Dans la série Française sur les 24 patients qui présentaient des tumeurs vésicales il y avait 21 hommes pour 3 femmes (27). Le sexe

ratio dans la série de Cox (24) a été de 9 hommes pour 2 femmes, et de 40 hommes pour 18 femmes dans la série d'Ehdaie (11). Il y a donc en général dans les pays de l'Ouest une forte proportion d'hommes qui développent une tumeur de vessie après transplantation rénale, ce qui correspond aux données de la population générale.

Dans notre série le sex ratio est également en faveur d'une nette prédominance masculine que ce soit pour les TVNIM (41 hommes pour 9 femmes) que pour les TVIM (29 hommes pour 8 femmes). Ceci est en accord avec les données de la littérature à l'exception des séries Taiwanaïses.

Tableau 34 : Revue de la littérature sur l'âge au diagnostic, le délai transplantation tumeur et le sexe ratio dans les TV.

Auteur année	Age au diagnostic (Années)	Délai médian transplantation-tumeur (mois)	Sexe ratio (Homme /femme)
Neuzillet 2006	63.2	76	21/3
Elkantaoui 2010	61.7	ND	5/0
Prabharasut 2013	62.4	88.1	15/2
Cox 2011	55	84	9/2
Ehdaie 2009	54.6	62.4	40/18
Wu 2004	49.7	48.2	11/19
Tomaszewski 2011	65.5	39	11/11
Notre série TVNIM 2019	63,7	64	41/9
Notre série TVIM 2019	63,3	80	29/8

5.7 Aspect histo pathologique et agressivité des carcinomes urothéliaux chez le patient transplanté :

5.7.1 Vessie :

Dans la série Française rapportée par Neuzillet (32 tumeurs de vessie chez 24 patients sur 9410 transplantations rénales) il y avait après résection de vessie 72% de stades $\geq$ pT1 et 63% de grade 3 (haut grade OMS 2016). Dans 21% des cas il y avait du CIS associé et 25% (6 patients) présentaient des métastases ganglionnaires (N+) (27).

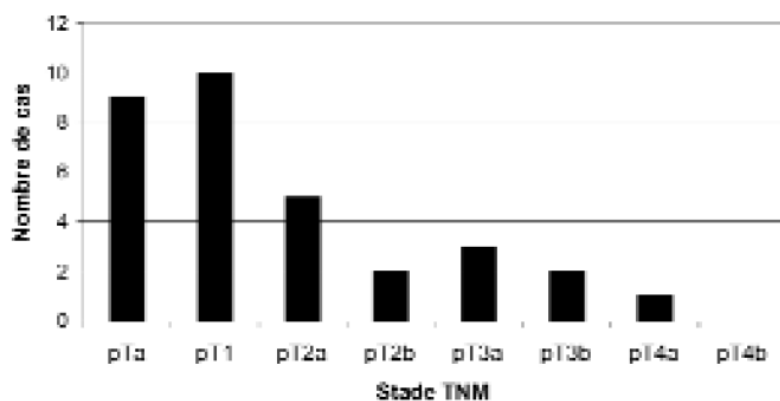


Figure 21: D'après Neuzillet: Répartition des TV par stade tumoral (selon la classification TNM) (27).

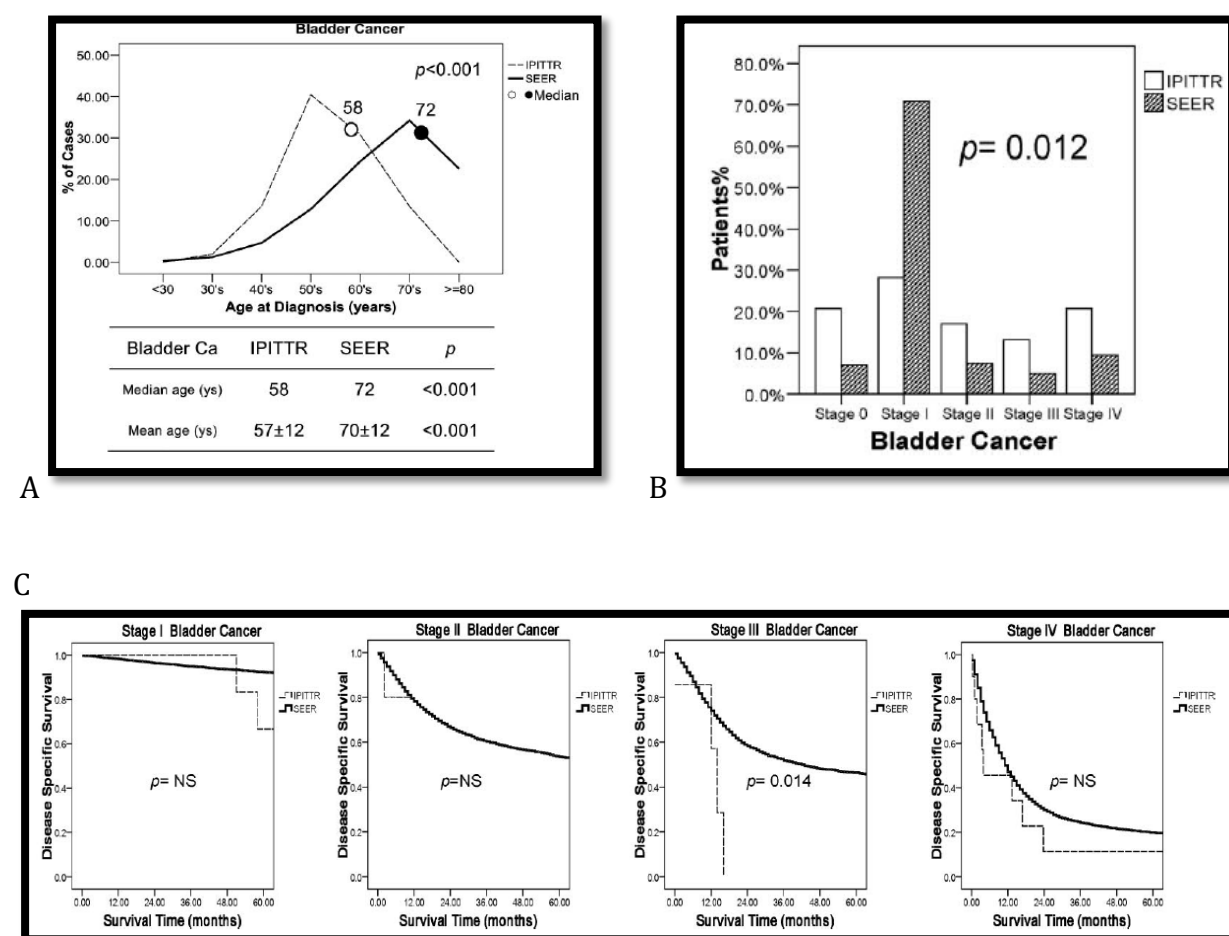
Dans la série de Cox portant sur 5920 transplantations, il y a eu 11 carcinomes urothéliaux dont 8 tumeurs de vessie après transplantation rénale (une avant la transplantation, et une découverte fortuite au moment de la transplantation). 9 patients présentaient une tumeur de haut grade à la résection de vessie, 7 avaient un stade $\geq$ pT2a, 3 une atteinte ganglionnaire, et 2 étaient métastatiques (24).

Dans la série d'Ehdaie portant sur 97.942 tumeurs de vessie de la base SEER, 58 étaient des transplantés rénaux. Dans ce groupe 36.7% avaient un stade $\geq$ pT2 contre 24,2% dans la population générale. La majorité de ces tumeurs était des carcinomes urothéliaux mais il y avait dans cette série (transplantation rénale et IRC) 17.2% de carcinomes épidermoïdes, et 11.8% d'adénocarcinomes et autres types cellulaires. Il n'y a pas d'explication à cette forte proportion de variant histologique agressif dans cette série. Concernant le grade tumoral il n'y avait pas de différence entre la population transplantée, les IRC et la population générale (11).

Dans la série de l'UCSF rapportée par Master, sur 6288 transplantations rénales 5 patients ont fait une tumeur vésicale après transplantation. Dans 4 cas il s'agissait d'un stade $\geq$ pT2 post résection de vessie, et un patient avait des métastases ganglionnaires multiples (22). Sur la recherche MEDLINE effectuée par Master entre 1966 et 2002, 17 cas de tumeurs de vessie ont été identifiés. Le stade pathologique était pTa dans 2 cas (12%), et $\geq$ pT1 dans les 15 autres cas. Tous les patients avaient une tumeur de haut grade et 71% étaient des carcinomes urothéliaux. Dans la série de l'UNOS (31 tumeurs vésicales) et celle de Penn (135 tumeurs vésicales) il n'y a pas de donnée histo-pathologique.

Chez le transplanté rénal la majorité des tumeurs ont une progression rapide. Cela a été confirmé dans l'étude de Barrett (103). Dans la série ANZDATA de Ranasinghe la survie

des patients avec CU a été à 5 et 10 ans de 50% (95% CI, 15.5-94.2) et de 0% (31). Miao a comparé la survenue de cancers (poumon, colon, sein, prostate, vessie, rein, mélanomes) chez les transplantés d'organes solides par rapport à ces cancers dans la population générale. Il y avait 635 cancers chez les transplantés (Base IPITTR) et 1.282.984 cancers issus de patients de la population générale (Base SEER). Par rapport à la population générale les cancers de vessie étaient plus avancés au diagnostic (AJCC > II), et de plus mauvais pronostic. La transplantation apparaissait comme un facteur de risque négatif et les cancers de vessie étaient plus agressifs au diagnostic (104).



A : Age au diagnostic. B : Stade au diagnostic. C : Survies spécifiques en fonction du stade tumoral (classification AJCC)

Figure 22 : D'après Miao : Comparaison et caractéristiques histo pathologiques des tumeurs de vessie dans la population des transplantés rénaux par rapport à la population générale (104).

Dans notre série on avait 87 tumeurs vésicales dont 50 TVNIM et 37 TVIM. Parmi les TVNIM il y avait 98% de carcinomes urothéliaux avec une majorité de pTa (62%). 54% des

patients présentaient des lésions de haut grade et 18% des lésions de CIS. Aucun de ces patients ne présentait d'atteinte ganglionnaire ou métastatique au moment du diagnostic. Les taux de survie globale des TVNIM étaient de 91,86% [IC95% : 79,7-96,8], 84,1% [IC95% : 69,2-89,1] et 80,87% [IC95% : 64,8-90,1] à 12, 24 et 36 mois respectivement.

Pour les TVIM, il y avait 89,2% de carcinomes urothéliaux. Les autres cas étaient un carcinome épidermoïde dans un contexte de bilharziose, deux adénocarcinome et un sarcome de Kaposi. Le stade pT2 était majoritaire (63,9%). 11% des patients avaient des lésions de CIS. 4 patients présentaient une atteinte ganglionnaire et 4 une atteinte métastatique d'emblée au diagnostic. Les taux de survie globale des TVIM sont de 62,72% [IC95% : 44,3-76,5], 52,4% [IC95% : 34,1- 67,8] et 52,4% [IC95% : 34,1- 67,8] à 12, 24 et 36 mois respectivement.

Les tumeurs de vessie chez le transplanté rénal sont plus agressives que dans la population générale avec des taux de mortalité supérieurs (54% à 5 ans dans la population française entre 1989 et 2010 (105)). Cependant nos données n'étaient pas pertinentes statistiquement au delà de 36 mois car le suivi médian était trop faible. Ce suivi trop faible s'explique par une difficulté à inclure les données des dossiers anciens qui étaient souvent sur papier, incomplets ou non retrouvés. Les dossiers récents étaient informatisés et plus complets mais avec un suivi médian plus faible de part leur date d'inclusion. Afin de pouvoir statuer à plus long terme il faudrait réaliser une actualisation régulière des données.

5.7.2 : Les tumeurs de la voie excrétrice supérieure :

Pour les TVES la majorité des séries viennent d'Asie, pays à forte endémie d'intoxication à l'arsenic et aux herbes chinoises.

Dans la série de Kao (98) sur 670 transplantations rénales il y a eu 55 cancers chez 52 patients. 24 patients avaient un carcinome urothélial. Tous les patients avaient une TVES et 4 patients avaient une tumeur vésicale associée $\geq$ pT1. Parmi ces 24 patients 15 (54%), il y avait au diagnostic 4 pT2, 6 pT3, 2 pT4 et 3 étaient métastatiques. 8 sont décédés de l'évolution de leur carcinome urothélial.

Dans la série de Chiang (106) sur 770 transplantations rénales réalisées entre 1981 et 2011, 35 carcinomes urothéliaux ont été diagnostiqués. Il y avait une forte prédominance de TVES avec seulement 7 (20%) tumeurs vésicales isolées. La majorité des tumeurs

étaient de haut grade mais le stade n'a pas été précisé. 36,4% des TVES étaient bilatérales et 12 patients sont décédés de leur tumeur.

Dans la série de Wu (15) sur 730 transplantations rénales, 30 patients (4.1%) ont fait un carcinome urothélial du haut appareil. Il y a eu : 5 pT2, 9 pT3, 2 pT4, et 3 étaient métastatiques. Les patients avec une TVES invasive ont eu une survie de 47,4% à 37,4 mois.

Ces données sont très différentes de celles des pays de l'ouest où les TVES restent rares et dont l'incidence après transplantation rénale est identique à celle de la population générale. L'incidence en France est de 1 pour 100 000 par an (30).

Malgré un faible taux de TVES (n= 8), notre série est à ce jour la plus importante sur une population caucasienne. Sur les 8 TVES 4 présentaient une tumeur vésicale concomitante au diagnostic.

Il y avait 87,5% de carcinomes urothéliaux. On retrouvait 2 pTa, 1 pT1, et 2 pT3. 50% étaient des tumeurs de haut grade et 62,5% étaient classés à haut risque selon la classification AFU 2018-2020. Un patient présentait une extension ganglionnaire initiale mais aucun patient n'était métastatique. Au terme du suivi 4 patients sont décédés de l'évolution tumorale, 3 d'entre eux avait une TVIM associée. Les taux de survie globale des TVES sont de 87,5% [IC95% : 38,7-98,1] à 12 mois, 75% [IC95% : 31,4- 93,1] à 24mois et 52,4% [IC95% : 34,1- 67,8] à 36 mois.

5.8 : les problèmes thérapeutiques :

5.8.1 : Traitements médicaux des carcinomes urothéliaux :

5.8.1.1 : Traitement local : Instillations endovésicale de Mitomycine C et problématique de la BCG thérapie endovésicale chez les transplantés sous IS :

Dans la population générale la prise en charge des tumeurs de vessie n'infiltrant pas le muscle (TVNIM) est bien codifiée (107). Le CCAFU a stratifié les TVNIM en 4 groupes en fonction du risque de récurrence et/ou de progression :

- Le groupe à faible risque : Stade pTa de bas grade, uni focale, de moins de 3 cm et sans antécédent de TV.
- Le groupe à risque intermédiaire : stade pTa de bas grade sans critères de risque élevé ou très élevé.
- Le groupe à haut risque : les TV présentant au moins un des critères suivants :

- pT1.
- haut grade (G3).
- présence de carcinome in situ (CIS).
- Le groupe à très haut risque :
 - pT1HG + CIS.
 - pT1HG multifocal.
 - pT1HG > 3 cm.
 - pT1HG + invasion lymphovasculaire.
 - pT1HG prostatique.

Il existe d'autre part des formes histopathologiques agressives :

- Les carcinomes urothéliaux micro papillaires, micro kystiques, et à différenciation trophoblastique.
- Les carcinomes épidermoïdes et les composantes adénocarcinomateuses.
- Les formes en nids, plasmocytoïdes, sarcomatoïdes, rhabdoïdes, lymphoépithéliomatoïdes, à grandes cellules, indifférenciées.
- Les carcinomes neuroendocrines, à petites cellules et les carcinoïdes.

Nous ne parlerons pas de la prise en charge endoscopique des TVNIM qui sont bien détaillées dans les recommandations du CCAFU et qui sont identiques pour les TVNIM chez les sujets transplantés.

En ce qui concerne la chimiothérapie et la BCG thérapie endovésicale le CCAFU a fait pour la population générale les recommandations suivantes :

- Ne pas faire d'instillation endovésicale de mitomycine C (MMC) en cas de TVNIM de risque élevé.
- Les instillations endovésicale de MMC avec entretien de 1 an sont plus efficaces que les instillations de BCG sans entretien pour réduire le risque de récurrence des TVNIM de risque intermédiaire.
- Faire les instillations de BCG avec un schéma d'entretien de 1 an pour les TVNIM de risque intermédiaire et de 3 ans pour les TVNIM de risque élevé.
- La cystectomie peut être proposée en première intention pour les TVNIM de très haut risque.

Les contre-indications formelles de la BCG thérapie endovésicale sont :

- Les réactions systémiques au BCG.

- Les déficits immunitaires sévères.
- Les cystites radiques.
- Les tuberculoses actives.

Chimiothérapie endovésicale :

Chez les transplantés d'organes solides les TVNIM sont plus agressives que dans la population générale(23)(22). Chez les patients transplantés le traitement des TVNIM n'est pas bien codifié car les séries sont très courtes et ne permettent pas de proposer des recommandations. Le traitement local par résection trans-urétrale est identique à celui de la population générale.

Il n'y a pas de données sur l'utilisation de la MMC endovésicale dans la population des transplantés. Dans cette population, la majorité des TVNIM sont de haut grade et il n'y a pas d'indication de chimiothérapie endovésicale. Il n'y a pas à priori de contre-indication à son utilisation à condition de respecter les indications et les schémas d'instillation. Dans la série française de Neuzillet 3 patients ont reçu 6 à 8 instillations de MMC sans effets secondaires, 1 patient a récidivé et a bénéficié d'une cystectomie (27). Roumeguère a rapporté une série de 24 patients transplantés rénaux avec TVNIM dans un contexte d'exposition à l'acide aristoloquique (108). Il y avait 15 CIS, 5 pTa/ T1 de bas grade et 4 pTa/T1 de haut grade. Avant 2007 les patients avec CIS et tumeur Ta/T1 de haut grade ont été traités par endoscopie (RTUV) et MMC endovésicale : 40 à 60 mg par semaine pendant 6 semaines et 40 à 60 mg par mois pendant 1 an. Parmi les 9 patients suivis dans leur centre 2 ont développé une TVIM, 2 ont récidivé leur CIS et ont eu une 2ème ligne de MMC, les 5 autres patients ont récidivé leur TVNIM et ont reçu du BCG. Palou a décrit le cas d'un patient présentant un carcinome urothélial de vessie pTa HG découvert lors de la transplantation rénale. Il a été traité par 6 instillations de MMC : 40mg par semaine. Il a récidivé 10 mois plus tard une TVNIM pTaG2 associée à du CIS pour lequel il a été traité par BCG (109). Tillou a décrit un cas similaire de carcinome urothélial pTa G2 avec CIS ayant récidivé sous forme de CIS après 6 mois d'instillations de MMC réalisés tous les 15 jours (110).

Dans notre série de 50 TVNIM 11 patients ont eu des instillations de MMC sous la forme d'un traitement d'induction de 6 à 8 instillations. 1 patient avait eu au préalable une IPOP (instillation précoce post opératoire de MMC) et 1 patient avait eu une cure de BCG avec complications avant la MMC. 2 patients ont eu des instillations d'entretien sans que le schéma soit précisé. 4 patients n'ont jamais récidivé et sont en rémission aux dernières

nouvelles, 4 patients ont récidivé et 3 ont progressés en TVIM ou tumeur urothéliale du transplant.

La chimiothérapie endovésicale ne donne pas comme l'on pouvait s'y attendre de bons résultats dans le traitement des TVNIM de haut grade et des CIS chez le patient transplanté rénal. Cela a posé la question de l'utilisation comme primo traitement adjuvant du BCG chez le transplanté.

Immunothérapie endovésicale :

Après transplantation d'organes l'utilisation de la BCG thérapie endovésicale est restée controversée et peu utilisée pour trois raisons :

- La première est liée aux risques infectieux et allergiques de l'utilisation d'un vaccin vivant atténué (*mycobacterium bovis*) chez des sujets sous immunosuppression les exposant à des sepsis graves voir mortels (111)(110). Si la BCG thérapie endovésicale est bien tolérée dans la majorité des cas, elle expose à des complications parfois sévères dans 5% des cas (112)(113). Les complications mineures peuvent être locales à type de cystites ou générales sous forme d'un syndrome pseudo grippal avec fièvre modérée (< 38°5) de moins de 48 heures. Les réactions allergiques se manifestent par des rashes cutanés et des arthralgies. Les complications majeures sont liées soit à une diffusion du BCG soit à une tempête cytokinique avec septicémie, infections d'organes, détresse respiratoire, insuffisance hépatique (Annexe 2, Classification des complications après BCG)
- La deuxième raison est la diminution de l'efficacité du BCG intra vésical par les traitements immunosuppresseurs qui bloquent la réponse pro inflammatoire. Le BCG adhère à l'urothélium et entraîne une production d'IL (interleukines) et de TNF (Tumor Necrosis Factor) (114)(115). Cela produit le recrutement local de cytokines et une action cytotoxique par les cellules NK (Natural Killer) après activation des lymphocytes T (LT) (116). L'IS entraîne une déplétion des LT et perturbe leur mode d'action cytotoxique (117). Cette déplétion des LT est aggravée par l'utilisation des corticoïdes qui favorise l'apoptose des LT (118). Les ICN, les anticorps monoclonaux, les inhibiteurs de mTOR et le mycophénolate mofétil entravent l'action de l'IL2 pouvant rendre le BCG inefficace.
- La troisième raison est le risque de rejet du greffon favorisé par la réaction inflammatoire créée par les cytokines. Les cellules Th1 (T helper) jouent un rôle

important avec l'IL2, l'IFN γ et les TNF dans la sécrétion de cytokines. Ces cytokines créent une réaction pro inflammatoire pouvant favoriser le rejet de greffe.

Dans la littérature plusieurs auteurs évoquent la question de la BCG thérapie chez le patient transplanté rénal mais peu de cas sont répertoriés.

En 2006 Neuzillet (116) a fait une revue de la littérature sur l'utilisation de la BCG thérapie intra vésicale après transplantation rénale. Il a rapporté la série de Palou (3 cas) (109) et de Wang (1 cas) (119). Dans les 3 cas rapportés par Palou (pT1G3, pTaG3, pTa + CIS) le BCG endovésical a été utilisé pour un cas après échec d'un traitement endovésical par MMC. Après BCG endovésical un patient a récidivé à 14 mois sous forme de CIS et a eu une cystectomie. Dans le cas rapporté par Wang, il s'agissait d'une récidive après chimiothérapie endovésicale par épirubicine et le patient a récidivé 4 mois après la BCG thérapie. Dans la série multicentrique française décrite par Neuzillet (21 patients), seul un patient a eu 4 instillations de BCG (27)

En 2011, Tomaszewski a rapporté une série de 11 tumeurs de vessie sur 2925 transplantations rénales et 2761 transplantations hépatiques (28). Parmi eux trois patients avaient du CIS et un une tumeur de stade pT1 de haut grade. Ils ont tous été traités par résection endoscopique et BCG endovésical selon le schéma de Lamm (120). Le patient avec la tumeur pT1 a récidivé à 7 mois et a été traité par une deuxième série de BCG. Sur les 3 patients avec CIS, 2 ont récidivé à 12 et 18 mois. Le premier a eu une 2^{ème} série de BCG (6 instillations), le second a été traité par MMC (6 instillations). Tous les patients traités par BCG n'ont pas eu de récidive avec un suivi de 51 ± 22 mois. Il n'y pas eu de mauvaise tolérance de la BCG thérapie dans cette série.

En 2013 Swietek a rapporté une série de 4 patients transplantés qui ont développé une TVNIM traitée par BCG endovésicale (121). Sur une revue de la littérature portant sur 16 patients, 14 patients avaient eu une transplantation rénale, 1 une transplantation cardiaque et 1 une transplantation hépatique. Il n'y a pas de donnée sur le traitement d'entretien par BCG. 10 (63%) ont récidivé après un délai de 14 mois. Une progression locale ou métastatique est survenue dans 2 cas. 4 patients (25%) ont eu une cystectomie et 2 sont décédés de leur tumeur (Tableau 35).

Tableau 35 : D'après Swietek : Revue de littérature sur la BCG thérapie chez le patient transplanté d'organes solides (121)

Authors	Age (years), sex	Transplant	Months between transplantation and diagnosis	Stage	Grade	BCG cycles	Side effects	Immunosuppression	Prophylactic antibiotics	Recurrence/progression	Time to recurrence/progression (months)	Treatment following recurrence/progression
Wang et al. [7]	52, M	Renal	48	T1	NA	NA	None	Cyclosporine to azathioprine	NA	No		
Palou et al. [8]	65, M	Renal	73	T1	3	6	None	Unchanged	None	No		
Palou et al. [8]	54, M	Renal	11	Tis		6	None	Tacrolimus increased	Isoniazid, rifampicin	No		
Palou et al. [8]	52, M	Renal	7	Ta, Tis	2	6	None	Tacrolimus increased	Isoniazid, rifampicin	Yes	10	Cystectomy
Kamal et al. [10]	48, NA	Renal	228	Tis		NA	NA	Unchanged	NA	Yes	7	TURBT, BCG
Kamal et al. [10]	47, NA	Renal	108	T1	3	NA	NA	Unchanged	NA	No		
Elkentaoui et al. [9]	69, M	Renal	109	T1a	Low	NA	None	Unchanged	NA	Yes	14	TURBT
Tomaszewski et al. [5]	79, NA	Renal	24	T1	Low	NA	NA	Unchanged	Ciprofloxacin	Yes	7	TURBT, BCG
Tomaszewski et al. [5]	83, NA	Renal	12	Tis		NA	NA	Unchanged	Ciprofloxacin	Yes	18	TURBT, MMC
Tomaszewski et al. [5]	72, NA	Renal	72	Tis		NA	NA	Unchanged	Ciprofloxacin	No		
Tomaszewski et al. [5]	65, NA	Liver	24	Tis		NA	NA	Unchanged	Ciprofloxacin	Yes	12	TURBT, BCG
Tillou et al. [19]	67, M	Renal	24	Tis		9	UTI	Cyclosporine reduced	Ofloxacin	Yes	2	Died of disease
Current report	66, M	Renal	11	T1, Tis	High	6	UTI	Unchanged	None	Yes	7	Cystectomy
Current report	65, M	Heart	155	T1	High	6	Hematuria	Unchanged	None	No		
Current report	63, F	Renal	178	Ta, Tis	High	6	None	Unchanged	None	Yes	14	Cystectomy
Current report	43, M	Renal	131	Tis		6	None	Unchanged	None	Yes	39	TURBT, cystectomy

BCG bacillus Calmette-Guérin, F female, M male, MMC mitomycin C, NA not available/not reported, TURBT transurethral resection of bladder tumor, UTI urinary tract infection

Dans la série de Rouméguère, 8 patients transplantés rénaux avec TVNIM ont été traités par BCG. Tous avaient eu une NUT bilatérale prophylactique dans le cadre d'une exposition à l'acide aristolochique. Le délai moyen entre la NUT et la TVNIM a été de 8 ans. Tous les patients avaient une tumeur pTa / pT1 de haut grade ou du CIS. 5 patients avaient déjà eu de la MMC et 3 ont eu du BCG en première intention. Le schéma thérapeutique a été un traitement d'induction par BCG et un traitement d'entretien (3 instillations par semaine à 3 mois, 6 mois puis tous les 6 mois pendant 18 mois). Avec un recul de 50 mois (25 à 80 mois), un patient a récidivé (CIS) et a reçu un 2ème traitement d'induction par BCG puis une cystectomie à 36 mois. Un deuxième patient a récidivé (CIS) et a bien répondu à un traitement de rattrapage par BCG. La tolérance du traitement a été bonne avec une seule interruption de traitement pour intolérance vésicale à la 5ème instillation du traitement d'induction mais sans récurrence. Il n'y a pas eu d'altération de la fonction du greffon. Il suggère que d'autres facteurs tels que l'existence d'une prédisposition génétique et la dose initiale d'acide aristolochique peuvent être à l'origine des récurrences après BCG thérapie (108).

Tableau 36 : d'après Rouméguère (108) : Caractéristiques histologiques et thérapeutiques des patients présentant une TVNIM traité par BCG thérapie.

Table 2. Histological findings and therapeutic strategies in kidney transplant recipients diagnosed with non-muscle-invasive bladder cancer 8–20 years after aristolochic acid (AA) exposure.

Patient number	1	2	3	4	5	6	7	8
Age at diagnosis of 1st bladder cancer	59 years	71 years	55 years	67 years	54 years	60 years	72 years	60 years
Immunosuppression	AZA + MPDS	CsA + MMF	CsA + MPDS	CsA + MPDS	CsA + MPDS	TRL + AZA	TRL + MMF	CsA + AZA + MPDS
Time period from start AA to 1st abnormal bladder biopsy	100 months	120 months	96 months	154 months	127 months	242 months	121 months	104 months
Histology	pTa + CIS	PTa HG	CIS	pT ₁ LG	pTa + CIS	CIS	pT ₁ HG	PTa HG
Treatment	TURBT	TURBT	TURBT	TURBT	TURBT	TURBT	TURBT	TURBT
Adjuvant therapy	Mitomycin C	Mitomycin C	Mitomycin C Gemcitabine	Mitomycin C	Mitomycin C	BCG	BCG	BCG
Age at bladder cancer relapse	59 years	73 years	61 years	72 years	57 years	61 years	—	61 years
Immunosuppression	SRL + MPDS	ERL + MPDS	SRL + MPDS	TRL + AZA	SRL + MPDS	TRL + AZA	—	ERL + AZA + MPDS
Histology	CIS	pT ₁ HG	CIS	pT ₁ HG	pTa + CIS	CIS	—	CIS
Treatment	TURBT	TURBT	TURBT	TURBT	TURBT	TURBT	—	TURBT
Adjuvant therapy	BCG	BCG	BCG	BCG	BCG	BCG	—	BCG
Follow-up (months)	80	47	25	61	61	36	43	38
Recurrence	None	None	None	None	None	Local*	None	None

BCG, bacillus Calmette-Guerin; CsA, cyclosporin A; TRL, tacrolimus; MMF, mycophenolate mofetil; MPDS, methylprednisolone; SRL, sirolimus; ERL, everolimus; CIS, carcinoma *in situ*; TURBT, transurethral resection of bladder tumor; LG, low-grade; HG, high-grade.

*Multifocal lesions of CIS found in the specimen of cystectomy.

Dans notre série 10 patients ont eu une BCG thérapie pour des TVNIM (5 pTa HG, 4 pT1HG et 1 pT1HG + CIS). Tous les patients ont eu un traitement d'induction par 6 instillations de BCG sauf deux patients qui ont eu une complication imposant l'arrêt du BCG après 1 et 3 instillations. 5 patients ont eu un traitement d'entretien. Après un suivi de 39,09 mois 5 patients ont récidivé, dont 4 traités par BCG, et 3 ont un traitement chirurgical par CPT pour des récidives après BCG. 2 patients sont décédés des suites de l'évolution tumorale. Les instillations ont été bien tolérées sauf pour 3 patients qui ont présentés une complication de type IIIA (n=2) et IIIB (n=1) (Annexe 2)

Si ces séries sont trop courtes pour donner des recommandations un certain nombre de questions restent posées :

- Dans la BCG thérapie endovésicale faut-il modifier le traitement IS ?
- Si la BCG thérapie est envisagée, faut-il faire une antibioprophylaxie, et si oui laquelle ?
- Après le traitement d'induction faut-il faire un traitement d'entretien?
- En cas d'échec d'une première série de BCG peut-on réaliser une 2ème série ou passer à un traitement radical ?

➤ **Faut-il modifier le traitement immunosuppresseur quand on envisage une BCG thérapie endovésicale chez le transplanté?**

Comme on l'a vu les traitements IS peuvent théoriquement diminuer l'efficacité de la BCG thérapie endovésicale et favoriser le rejet du transplant, mais il y a trop peu de cas rapportés dans la littérature et il n'existe aucun facteur d'efficacité ou de risque de complication identifié pour répondre à cette question. Nous verrons dans le chapitre 5.8.3 la gestion de l'immunosuppression en cas de cancer après transplantation rénale. La BCG thérapie par voie générale modifie le métabolisme des ICN. Neuzillet préconise une adaptation du traitement immunosuppresseur avec baisse des ICN et introduction des inhibiteurs de mTOR (116). Dans la série de Palou un doublement de la posologie des ICN a été fait dans deux cas sur les 3 décrits (109). Dans la série de Tomaszewski il n'y a eu aucune modification de l'IS (28). Dans la série de Swietek, il n'y a pas eu de modification de l'IS chez 12 patients sur 16 (75%) (121). Dans la série de Roumeguère (9 patients) le traitement immunosuppresseur a été modifié et la majorité des patients ont été mis sous inhibiteurs de mTOR ou doublement des doses d'ICN et l'IS a été réduite dès que possible sans plus de précisions (108). Aucun cas de rejet du transplant n'a été décrit dans les suites d'une BCG thérapie dans la littérature. Pour les TVNIM il n'y a aucune recommandation sur la gestion de l'immunosuppression mais il faut tenir compte des facteurs de risque. Faut-il après transplantation rénale réserver la BCG thérapie aux patients à haut risque de récurrence ou de progression (CIS, pT1, haut grade) comme le recommande Tomaszewski? Probablement oui et il n'y a pas de données assez robustes pour préconiser une modification de l'IS surtout dans les premiers mois post transplantation. Pour l'utilisation du BCG endovésical il y a un compromis à établir entre le contrôle de la maladie néoplasique, l'inefficacité possible du BCG et le risque potentiel de rejet.

Chez nos 10 patients traités par BCG, l'immunosuppression a été modifiée chez 4 patients et 2 patients étaient déjà hors IS au diagnostic. Les AINS ont été diminués pour un patient, les ICN ont été remplacés par les inhibiteurs de mTOR pour un patient, le MMF a été remplacé par les inhibiteurs de mTOR pour un et arrêté sans relai pour un patient. Aucun rejet du transplant n'a été décrit. Notre série ne permet pas de statuer sur l'intérêt de la modification de l'IS chez un patient traité par BCG.

➤ **Faut-il faire une antibioprophylaxie lors de la BCG thérapie endovésicale ?**

Dans la population générale le CCAFU propose une prise d'Ofloxacin 200 mg 6 heures après l'instillation du BCG pour améliorer la tolérance du BCG et réduire les effets secondaires de classe II et III mais cela reste à l'appréciation de l'urologue (122). Dans la population des transplantés il n'existe aucun consensus sur l'utilisation d'une antibioprophylaxie ni sur le type d'antibiotique à utiliser.

Pour Neuzillet il paraît logique d'appliquer pour la population des transplantés, les recommandations faites pour la population générale et d'utiliser une antibioprophylaxie par fluoroquinolones. Selon lui il n'existe aucun facteur de risque prédictif de toxicité du BCG intra vésical chez les patients transplantés rénaux (116). Palou dans sa série historique a utilisé pour ses 3 patients une antibioprophylaxie par isoniazide (150 mg) et Rifampicine (300mg) pendant les 3 jours encadrant l'instillation de BCG (109). Dans la série de Tomaszewski la majorité des patients ont eu une antibiothérapie par Ciprofloxacine avec une très bonne tolérance de la BCG thérapie. Dans la série complétée de Swietek les données sur l'antibioprophylaxie ont été disponibles chez 12 patients dont 5 (42%) n'ont pas eu d'antibioprophylaxie, 4 ont eu de la ciprofloxacine, 1 de l'ofloxacin et 2 de l'isoniazide et de la rifampicine. Pour Swietek il n'y a aucun argument pour recommander une antibioprophylaxie. Certaines complications seraient en effet plus liées à une réponse inflammatoire du BCG qu'à une dissémination du BCG (121). Roumeguère dans sa série (5 patients) a utilisé pour diminuer la toxicité du BCG le nicotibine (150 mg/j), la rifampicine (300 mg/j) et la ciprofloxacine (250 mg 2 fois / jour). Il ne décrit qu'un seul cas de fièvre et d'inconfort lors des instillations (123). Dans la série de Sun (5 patients) une prophylaxie par isoniazide et rifampicine a été utilisée chez 2 patients (124).

Nous n'avons pas étudié ce paramètre dans notre étude.

Il n'y a donc à ce jour aucune recommandation possible sur l'utilisation et le schéma d'une antibioprophylaxie lors d'une BCG thérapie chez les transplantés.

➤ **Faut-il faire un traitement d'entretien après traitement d'induction par le BCG ?**

Dans les différentes séries le schéma d'utilisation du BCG a été très variable. Si le traitement d'induction a été le schéma habituel (1 instillation de BCG une fois par semaine pour 6 semaines) le traitement d'entretien a rarement été réalisé. Dans la population générale le CCAFU recommande un traitement d'entretien de 1 an pour les TVNIM de

risque intermédiaire et de 3 ans pour les TVNIM de risque élevé (125). Dans la série de Swietek (121) 4 à 6 semaines après le traitement d'induction une cytologie et des biopsies de vessie ont été réalisées. Il ne semble pas y avoir eu de traitement d'entretien. Dans la série de Tomaszewski tous les patients ont eu un traitement d'entretien (schéma de Lamm) (28). Dans la série de Roumeguère (108) un traitement d'entretien a toujours été réalisé (3 instillations de BCG par semaine à 3 et 6 mois puis tous les 6 mois pendant 18 mois). Sun (124) dans sa série ne parle pas de traitement d'entretien.

Dans notre série 5 patients sur 10 ont eu un traitement d'entretien sans information sur le schéma de celui-ci. 3 patients sur les 5 ont récidivé et un a été cystectomisé. Ils sont tous vivants aux dernières nouvelles.

Dans la population des transplantés il n'y a aucune donnée sur la pertinence du traitement d'entretien. Il paraît néanmoins recommandé d'appliquer les propositions des sociétés savantes pour la population générale et de faire un traitement d'entretien d'au minimum de 1 an.

➤ **Faut-il chez les transplantés, après échec d'un primo traitement par BCG, proposer une deuxième série de BCG et dans quels cas faut-il proposer la cystectomie ?**

Il est rapporté dans différentes séries des cas anecdotiques d'une deuxième série d'induction après échec d'un primo traitement endovésical par BCG. Dans la série de Roumeguère (8 patients), un patient a eu une 2^{ème} série de BCG pour récurrence (CIS) et une cystectomie 36 mois plus tard pour récurrence. Un deuxième patient (pTa HG) a récidivé (CIS) après un premier cycle de BCG et a bien répondu à un traitement de rattrapage par BCG (108). Dans la série de Tomaszewski un patient (pT1) a récidivé à 7 mois et a été traité par une deuxième série de BCG (6 semaines), deux patients avec CIS ont récidivé après BCG, l'un a été traité par MMC (6 semaines), l'autre par BCG (6 semaines). Tous les patients sont vivants sans récurrence à 51±22 mois (36-84 mois) (28). Dans la série de Kamal en 2007 (7 patients dont 2 TVNIM), deux patients ont été traités initialement par RTUV et BCG thérapeutique. Le patient présentant un CIS initial a récidivé 7 mois après et a reçu un deuxième cycle de BCG associée à une RTUV. Il est décédé 24 mois après d'une dysfonction du transplant sans récurrence tumorale (67).

Dans notre série de 10 patients, 3 patients ont eu une deuxième série de BCG pour récurrence. Un patient (pT1HG + CIS) a récidivé deux fois tardivement (pT1a HG +CIS puis pTa) traité

par BCG, il a ensuite été perdu de vue. Un patient (pTa HG) a récidivé en pTa avec traitement par BCG d'induction et d'entretien. Un autre patient (pT1 HG) a récidivé tardivement (CIS) traité par BCG. Il a ensuite eu un traitement chirurgical par CPT puis est décédé des suites de l'évolution tumorale.

Il est difficile de répondre globalement à cette question car cela va dépendre de plusieurs facteurs :

- Le délai de survenue de la récidive précoce (<12 mois) ou tardive (>12 mois).
- Le stade à la récidive : pTa, pT1, CIS.
- Le grade tumoral : bas grade ou haut grade.
- La taille et le caractère uni ou multifocal de la récidive.

Dans la population générale pour les récidives précoces (<12 mois) de bas grade et de stade pTa le risque de progression est faible et un nouveau traitement d'induction par BCG ou MMC peut être proposé (CCAFU). Pour les récidives de haut grade la cystectomie doit être envisagée. Pour les récidives tardives (> 12 mois) de bas grade un traitement de rattrapage endovésical par BCG peut être proposé. Pour les récidives tardives de haut grade la cystectomie est recommandée. Concernant le CIS isolé, une récidive sous forme de CIS sur les biopsies multifocales à 3 mois impose la réalisation d'un nouveau cycle de BCG. Une cystectomie est proposée dans les 3 mois si échec du deuxième cycle de BCG (125). Ces recommandations sont de grade B et C.

Dans la population des transplantés il n'existe pas de recommandation claire sur l'indication de la cystectomie devant une récidive post BCG car aucune étude ne permet de trancher (47). Pour Wallerand (126) dans la population des transplantés il n'y a pas d'indication d'une 2ème série de BCG après échec d'un primo traitement et les patients doivent être informés de la possibilité d'une cystectomie.

Concernant la cystectomie d'emblée dans les cas de formes agressives, Denziger la conseille dans la population générale vierge d'immunosuppression lorsque 2 facteurs sur 3 sont présents : tumeur multifocale, supérieure à 3cm, présence de CIS associé (127). Pour Fritsche les critères sont identiques (128). Aucune étude n'a été réalisée dans la population des transplantés rénaux. Cependant, devant l'agressivité tumorale des TV chez les transplantés, on doit évoquer la cystectomie.

Dans notre série 7 patients répondaient à ces critères mais seul 1 a été cystectomisé d'emblée pour une TVNIM multifocale avec CIS. Parmi les 3 patients qui ont bénéficié d'une cystectomie d'emblée pour une TVNIM on retrouvait:

- un patient avec un CU pT1b HG sans CIS qui est vivant sans récurrence ni progression à la fin du suivi. Des critères de malignité anatomopathologiques ont motivé la chirurgie.
- un patient avec un CU pT1b et CIS a eu une cystectomie avec NUT bilatérale. Il est vivant sans récurrence ni progression à la fin du suivi.
- un patient avec un CU pTaHG multifocale avec CIS qui a progressé en TVES 9 mois après.

En résumé :

Dans la population des transplantés si une chimiothérapie endovésicale (MMC) est envisagée elle doit se faire selon le même protocole que celui recommandé pour la population générale et il n'y a pas lieu de modifier l'IS.

Pour la BCG thérapie endovésicale elle est réalisable chez les patients transplantés et doit se faire selon le schéma traitement d'induction plus traitement d'entretien d'au minimum 1 an. Il n'y a pas lieu a priori de modifier l'IS.

L'antibioprophylaxie doit se faire par fluoroquinolones selon le protocole du CCAFU.

Après échec d'un primo traitement par BCG un traitement conservateur peut se discuter au cas par cas, mais la cystectomie doit être envisagée.

5.8.1.2 : Traitement systémique : Place de la chimiothérapie néo adjuvante et adjuvante dans les TVIM :

➤ Quelle est la place de la chimiothérapie néo adjuvante dans les TVIM chez le transplanté rénal ?

Dans la population générale la chimiothérapie néoadjuvante est actuellement le standard chez les patients avec TVIM dont la fonction rénale et l'état général permet une chimiothérapie à base de cisplatine. La méta-analyse de Yin portant sur 15 études randomisées (3285 patients) a confirmé l'intérêt de la chimiothérapie néoadjuvante quel que soit le stade (129). Les deux protocoles validés sont le MVAC (méthotrexate, vinblastine, doxorubicine, cisplatine) et le MVAC intensifié, mais le nombre de cycles reste variable (3 à 4). Il n'existe pas à ce jour de biomarqueurs prédictifs de la chimio sensibilité

tumorale (107) .Par contre il n'y a pas de place pour le carboplatine et la combinaison Gemcitabine Cisplatine est à l'étude dans l'essai VESPER. Pour les TVIM de stade T4 Zagar-Shoshtari recommande néanmoins 4 cycles de chimiothérapie par Gemcitabine et cisplatine quand cela est possible (130)

Dans la population des transplantés rénaux porteurs d'une TVIM et candidats à une cystectomie il n'existe aucune donnée sur la chimiothérapie néoadjuvante. La problématique posée par cette thérapeutique chez les transplantés concerne les risques liés aux produits utilisés (notamment la toxicité rénale) et la gestion du traitement immunosuppresseurs avec les risques d'interactions médicamenteuses.

L'utilisation du cisplatine nécessite une clairance de la créatinine > 60 ml / mn. Il existe une adaptation possible de la posologie des drogues de chimiothérapie selon la fonction rénale données par les sociétés savantes de néphrologie ([site GPR](#)) mais il n'y a pas de données disponibles chez le transplanté rénal.

Dans la série Française multicentrique de Neuzillet portant sur 32 cas de TV chez 24 patients, aucun des patients n'a bénéficié de chimiothérapie néo adjuvante (27). Cox insiste plus sur la nécessité d'un diagnostic précoce que sur la chimiothérapie néoadjuvante (24). Pour Tomaszewski et Benisovich la chimiothérapie néo adjuvante est à considérer chez les transplantés rénaux mais les modalités ne sont pas précisées (28)(131). L'IS est néphrotoxique (Cyclosporine) et elle a aussi un effet suppressif sur la moelle osseuse (Cyclophosphamide, Mycophenolate). Pour Master et Tomaszewski les agents cytotoxiques de chimiothérapie ont une action immunosuppressive ce qui permettrait de ne pas modifier l'IS (28)(28).

Dans notre série 2 patients ont bénéficié d'une chimiothérapie néo adjuvante de type MVAC. Un patient a ensuite refusé la chirurgie et reste vivant avec un transplant fonctionnel 5 ans après le diagnostic. L'autre patient a eu une cystoprostatectomie associée à une NUT bilatérale avec dérivation non continente trans iléale du transplant. Il a récidivé 4 mois après la chirurgie sous la forme de métastase osseuse. Il est vivant aux dernières nouvelles avec un transplant fonctionnel.

➤ **Quelle est la place de la chimiothérapie adjuvante dans la prise en charge des TVIM chez les transplantés rénaux :**

Dans la population générale, l'utilisation de la chimiothérapie adjuvante est débattue. Elle peut être indiquée dans les cas de tumeurs à haut risque de récurrence (pT3, pT4, pN+,

marges positives) après évaluation au cas par cas mais aucun essai n'a prouvé son intérêt (107).

Dans la série française de Neuzillet le problème de la chimiothérapie adjuvante n'est pas abordé dans la discussion. Pourtant dans cette étude 25% des patients étaient N+ et 7 ont eu une cystectomie dont 42% étaient palliatives (27). Dans la série de Cox, 7 patients sur 11 avaient une TVIM dont 2 N+ et 2 M+ (1 des cas était une tumeur du transplante). 5 des 7 TVIM ont eu un traitement conservateur par radio chimiothérapie dont les modalités ne sont pas précisées et 2 ont eu une cystectomie avec dérivation iléale sans chimiothérapie néoadjuvante. Aucun patient n'a eu de traitement adjuvant. (24). Dans la série de Kao 5 patients sur 24 ont reçu une chimiothérapie adjuvante à base de cisplatine (2 patients étaient métastatiques d'emblée) et aucun n'a développé une dysfonction du greffon après chimiothérapie (98). Deux études venues de Chine ont apporté quelques données sur la chimiothérapie adjuvante chez le transplanté rénal. Sur une série de 12 patients transplantés rénaux avec CU localement avancé ou métastatique Zhu a montré la faisabilité d'une chimiothérapie par Gemcitabine plus Cisplatine ou Carboplatine. 10 patients ont reçus tous les cycles de chimiothérapie sans toxicité sur la fonction du greffon rénal. 5 patients sont décédés de l'évolution tumorale. La toxicité la plus importante a été hématologique et gastro intestinale (132). Wang a rapporté une série de 11 CU chez le transplanté rénal (7 CU de la VES et 4 CU de vessie). L'âge moyen était de 59.6 ± 6.1 ans. Tous les patients ont eu une NUT ou une cystectomie pour des stades allant de pT3 N0 M0 à pT4 N1 M0. Tous les patients ont eu une chimiothérapie adjuvante par Gemcitabine plus Cisplatine sans modification de l'immunosuppression mais avec ajustement des doses de chimiothérapie en fonction de la toxicité. Ce groupe a été comparé à un groupe de 11 patients avec CU (8 CU de la VES et 3 CU de vessie) opérés mais sans chimiothérapie adjuvante. Dans le groupe avec chimiothérapie adjuvante, 45.5% des patients ont eu un ajustement des doses de chimiothérapie pour toxicité hématologique. La toxicité rénale sur le greffon a été très faible. La toxicité non hématologique a été surtout gastro-intestinale (nausées et vomissements). Avec un suivi moyen de 21.0 ± 7.3 mois 16 patients sont décédés, 7 dans le groupe chimiothérapie et 9 dans le groupe sans chimiothérapie. Les auteurs concluent que la chimiothérapie adjuvante par Gemcitabine et Cisplatine pour CU chez le transplanté rénal est faisable et améliore la survie globale avec une toxicité acceptable (133).

Dans notre série de TVIM, 2 patients fragiles (pT2 HG), ont eu une radio-chimiothérapie à visée curative (type Gemcitabine Cisplatine). 4 patients ont eu une chimiothérapie

palliative (dont 2 Gemcitabine Cisplatine) pour des formes métastatiques d'emblée : une localisation métastatique non précisée, deux formes ganglionnaires (pT2HG N2M0 et pT2HG N3M0) et un sarcome de Kaposi multi-métastatique qui a eu une radio chimiothérapie. 4 patients ont eu une chimiothérapie adjuvante palliative (dont 1 Gemcitabine Cisplatine) pour des progressions métastatiques. L'un d'entre eux a eu une récurrence métastatique osseuse à 4 mois d'une cystoprostatectomie, il a eu une chimiothérapie dite de « rattrapage » associée à une radiothérapie antalgique. Il est décédé 2 mois après. Seul deux patients sur les 12 sont retournés en dialyse, les autres transplants étaient tous fonctionnels après le traitement par chimiothérapie. La chimiothérapie semble faisable chez les patients transplantés avec une toxicité faible pour les transplants mais nos données ne permettent pas de statuer sur son impact sur la survie des patients.

Au total n'y a aucune recommandation ni aucune donnée concernant la chimiothérapie néoadjuvante ou adjuvante et les traitements par radio chimiothérapie dans la population des transplantés rénaux avec TVIM. Pour clarifier ce problème un essai prospectif randomisé serait souhaitable (22).

5.8.2 : Traitements chirurgicaux des carcinomes urothéliaux :

La prise en charge chirurgicale des carcinomes urothéliaux chez le dialysé et le transplanté d'organes solides est similaire à celle de la population générale. Il existe des particularités chez les transplantés rénaux et les patients candidats à une transplantation. Nous aborderons dans ce chapitre le traitement chirurgical des TVIM et des TVES. La prise en charge des CU du greffon sera abordée dans un chapitre à part.

5.8.2.1 : TVIM : Problématiques concernant l'exérèse tumorale :

Pour les TVIM les cas rapportés dans la littérature sont rares. Tomaszewski a donné en 2011 les cas rapportés de cystectomies chez le transplanté rénal (28) .

Tableau 37 : d'après Tomaszewski. Revue de la littérature des cas de cystectomie chez le transplanté rénal.

TABLE 3: Summarized data on all cases of radical cystectomy and urinary diversion performed for postrenal transplant bladder cancer [3].

Study	Number of radical cystectomies	Type of urinary diversion (n)	Followup (months)	Oncologic outcome (n)	Graft function (n)
Present	3	Neobladder (1) Allograft nephrostomy (1) Cutaneous ureterostomies (1)	24–98	NED (3)	Stable (3)
Kamal et al. [3]	5	Neobladder (5)	3–24	NED (3) Mets (2)	Stable (5)
Lang et al. [25]	4	Neobladder (4)	11–118	NED (3) Local recurrence (1)	Stable (3) Chronic allograft nephropathy (1)
Master et al. [7]	3	Neobladder (2) IC (1)	10–105	NED (1) Ureteric recurrence (1) Paravaginal recurrence (1)	Stable (3)
Kao et al. [26]	4	IC (4)	4–39	NED (3) Mets (1)	Unknown
Palou et al. [27]	1	IC (1)	10	NED (1)	Stable (1)
Wang et al. [28]	0				
Giessing et al. [29]	1	Neobladder (1)	20	NED (1)	Stable (1)
Perabo and Schultze-Seemann [30]	1	Neobladder (1)	8	NED (1)	Stable (1)
Colombo et al. [31]	1	Neobladder (1)	8	NED (1)	Stable (1)
Schmidt et al. [32]	1	Unknown	Unknown	Unknown	Unknown
Lam et al. [33]	1	IC (1)	Unknown	Unknown	Unknown
Lemmers and Barry [34]	2	IC (2)	6–24	NED (2)	Stable (2)
Tuttle et al. [35]	1	IC (1)	14	NED (1)	Stable (2)

NED, no evidence of disease; IC, ileal conduit; Mets, metastases.

Dans la population générale pour les TVIM cT2 cN0, la cystectomie peut être réalisée par voie ouverte, coelioscopique ou coelioscopique robot assistée. Pour les TVIM cT3 et/ou cN+ le CCAFU recommande la voie ouverte (125). Il n'y a pas de données sur les résultats à long terme des différentes voies d'abord. Chez le transplanté rénal la présence du greffon peut compliquer la technique de la cystectomie surtout si le greffon a été médialisé. En effet cela peut poser des problèmes de dissection entre le greffon et la vessie. La réalisation des curages ganglionnaires pelviens n'est le plus souvent pas réalisable du côté du greffon rénal.

Le bilan néphrologique et urologique avant cystectomie comporte :

Un bilan médical qui doit évaluer :

- Les données démographiques.
- L'intoxication tabagique ou autres facteurs de risque.
- Le type d'immunosuppression et les modifications éventuelles.
- Le délai entre la transplantation et le diagnostic de cancer de vessie.
- Le score ASA et les risques opératoires.
- La fonction rénale par le DFG.

- Toute autre condition pouvant impacter la morbi-mortalité post opératoire.

Un bilan urologique par TDM TAP ou IRM a pour but :

- D'éliminer toute lésion métastatique.
- D'évaluer la réponse tumorale à la chimiothérapie néo adjuvante si réalisée.
- D'évaluer la taille du greffon rénal et sa position.
- En cas de transplantation antérieure et si le greffon n'a pas été explanté, quelle est sa position et sa taille et peut-il compliquer la cystectomie ?

Avant la cystectomie deux décisions doivent être discutées (en dehors de modifications de l'IS) :

- Décision d'une chimiothérapie néoadjuvante dont il faudra discuter le type et les modalités (cf. 5.8.1.3). Dans la population générale la cystectomie doit être réalisé dans les 5 mois qui suivent la chimiothérapie (125).
- Quel type de dérivation urinaire ou de remplacement vésical réaliser?

La prise en charge des TVIM chez le transplanté rénal est identique à celle recommandée pour la population générale. Le traitement de référence est la cysto-prostatectomie totale chez l'homme et la pelvectomie antérieure chez la femme. . Chez la femme jeune une cystectomie isolée peut être réalisée avec conservation vaginale et utérine si les conditions carcinologiques le permettent.

Dans notre série de TVIM sur 25 patients pris en charge chirurgicalement, 60% ont eu une cystoprostatectomie (48%) ou pelvectomie antérieure (12%).

Chez le transplanté rénal pour les TVIM et les TVNIM ayant progressés après primo traitement certaines questions restent posées :

- Quels sont les aspects techniques de la cystectomie chez le transplanté rénal ?
- En cas de cystectomie faut-il faire chez le patient dialysé ou transplanté rénal une extirpation complète de l'appareil urinaire ?
- Si une extirpation complète de l'appareil urinaire est envisagée, quelle est la gestion de l'urètre ?
- Quelle est la place de la transplantectomie précoce dans le traitement chirurgical des TVIM ?

➤ **Quels sont les aspects techniques de la cystectomie chez la transplanté rénal ?**

- La voie d'abord.

La majorité des séries sont très courtes (moins de 10 patients). La cystectomie a toujours été réalisée par voie ouverte. Il n'y a pas à notre connaissance chez le transplanté rénal de cystectomie par voie laparoscopique robot assistée ou non. Aucune cystectomie laparoscopique robot assistée n'a été retrouvée dans notre série.

- L'identification du greffon et de son uretère.

L'identification du greffon ne pose pas de problème. Par contre il existe toujours du côté du greffon une fibrose importante rendant le repérage et la dissection de l'uretère du greffon difficile avec un risque de dévascularisation de celui-ci. La position de l'uretère du greffon est variable. Il peut être médialisé proche de la vessie ou latéralisé proche des vaisseaux iliaques externes. Les difficultés sont variables selon que le rétablissement de la continuité urinaire a été une réimplantation urétéro vésicale ou une anastomose urétéro urétérale. La dissection de la vessie du côté du greffon doit se faire de bas en haut. L'identification de l'uretère du greffon se fait en mobilisant la vessie de dehors en dedans en cas d'anastomose urétéro-vésicale, ou par repérage de l'uretère propre en cas d'anastomose urétéro-urétérale. Le repérage de l'uretère du greffon peut être facilité par l'injection intra veineuse d'indigo carmin ou de bleu de méthylène permettant d'identifier l'uretère (134)(135).

- La technique de cystectomie.

Après laparotomie médiane transpéritonéale et mise en place des écarteurs la dissection doit commencer très bas du côté opposé au greffon. Dans notre expérience l'exposition se fait en positionnant en haut un écarteur d'Olivier et en bas un écarteur de Ricard en prenant soin que la valve du Ricard reste en dehors du greffon. Cette exposition peut être difficile s'il a eu une autre greffe antérieure que le greffon ait été explanté ou non. A droite il faut faire un décollement du caecum, à gauche le sigmoïde doit être mobilisé. Après refoulement intestinal et dissection controlatérale au greffon il faut se porter sur l'identification de l'uretère du greffon. Une fois l'uretère du greffon repéré et séparé de la vessie, il doit être disséqué en respectant sa vascularisation. Sa dissection est limitée par le pédicule du greffon pour un rein droit placé à droite et un rein gauche placé à gauche. Dans ces cas le pédicule du greffon croise en avant l'uretère. La cystectomie est ensuite poursuivie de façon habituelle en débutant chez l'homme le décollement prostatorectal du côté opposé au greffon.

- Le curage ganglionnaire pelvien.

Si dans la population générale un curage ganglionnaire pelvien étendu est recommandé, cela est rarement réalisable du côté du transplant chez le transplanté rénal. Dans la majorité des courtes séries il n'y a pas eu de curage ganglionnaire pelvien du côté du transplant afin de limiter le risque vasculaire (136)(137)(138). Certaine équipe propose de limiter le curage à la région obturatrice du côté du transplant (135). En cas de ganglions macroscopiquement suspects du côté du transplant et si leur exérèse est impossible, il faut faire des biopsies. Du côté opposé au greffon il faut faire un curage étendu.

Dans notre série un curage ilio obturateur bilatéral a été réalisé dans 24% des cas et unilatéral dans 16% des cas.

➤ **En cas de cystectomie faut-il faire chez le patient dialysé ou transplanté rénal une extirpation complète de l'appareil urinaire ?**

La question qui se pose est la gestion du haut appareil urinaire propre en cas de cystectomie chez le patient dialysé ou transplanté rénal. Dans la population générale 12 à 30% des patients avec TVES ont un antécédent de tumeur de vessie mais l'incidence des TVES est très faible (2 à 3%) après tumeur vésicale (139). La NUT bilatérale a été proposée chez les transplantés rénaux candidats à une cystectomie pour TVIM mais les données de la littérature restent très parcellaires.

Pour Ketsuwan l'ablation complète de l'appareil urinaire reste le standard après cystectomie pour les TVIM et les TVES synchrones bilatérales chez les patients dialysés et transplantés rénaux (140). Holton (141) a rapporté une étude monocentrique de 9 patients qui ont eu une extirpation complète de l'appareil urinaire. 6 patients avaient un CU vésical dont 3 une TVES associée. 4 patients avaient eu une transplantation rénale et 3 ont été secondairement transplantés avec un délai moyen de 17 mois après la chirurgie extirpative. La justification d'une telle attitude est pour Holton liée au risque élevé de faire secondairement un CU de la VES propre chez les patients urémiques et transplantés.

Dans la série de Wu 18 patients sur 30 ont bénéficié d'une NUT bilatérale associée à la cystectomie et une TVES bilatérale synchrone a été retrouvé sur les pièces chez 11 patients. Pour Wu le risque de TVES et la difficulté de surveillance du haut appareil après cystectomie chez le transplanté et le dialysé justifie une attitude extirpative de l'appareil urinaire dans sa totalité de manière prophylactique (15). Lang a rapporté une série de 4

chirurgies extirpatives de l'appareil urinaire avec remplacement vésical chez 4 transplantés rénaux. Il justifie cette chirurgie par le risque de TVES secondaire après cystectomie pour TVIM (surtout en cas de multifocalité) mais aussi par le risque de complications infectieuses sur les reins propres exclus (137). Manassero a présenté une série de 4 transplantés rénaux dont deux seulement ont bénéficié d'une NUT bilatérale associée à la cystectomie. Pour lui le rôle de la NUT bilatérale est controversé avec d'un côté le maintien d'une diurèse résiduelle éventuelle et de l'autre la problématique des infections et de la surveillance carcinologique du haut appareil (136). Cooke a décrit un cas de réimplantation des uretères natifs et de l'uretère du transplant sur remplacement vésical iléal en W après cysto prostatectomie chez un homme de 77 ans qui avait une diurèse résiduelle(142).

Dans notre série de TVIM 7 patients ont eu une extirpation complète de l'appareil urinaire avec dérivation urinaire non continente trans iléale pour 2 patients et urétérostomie cutanée du transplant pour 1 patient. 4 patients ont été transplantectomisés dont un avant la chirurgie. Aucun patient n'a eu de remplacement vésical. Un patient est décédé dans les suites et un autre a eu une transfusion pour hémorragie digestive en post opératoire. Après analyse de nos données l'extirpation complète de l'appareil urinaire ne semble pas associée à une morbi-mortalité plus élevée que la cystectomie seule mais son impact sur l'amélioration de la survie globale n'est pas démontrée ($p=0,2667$).

Dans la population des transplantés rénaux, après cystectomie pour TV avec dérivation urinaire ou remplacement vésical il n'y a aucun intérêt à conserver le haut appareil d'autant que sa surveillance devient problématique. Dans cette situation une NUT bilatérale paraît logique après cystectomie mais doit être discuté au cas par cas. Contrairement aux données de Kang ce geste ne semble pas associé à une plus grande morbi mortalité post opératoire car il n'a pas d'effet majeur sur la durée opératoire (137)(136)(47). Chez les patients IRC avec diurèse résiduelle une dérivation urinaire ou un remplacement de vessie peut être envisagé avec réimplantation urétérale pour conserver la diurèse.

➤ **Si une extirpation complète de l'appareil urinaire est envisagée, quelle est la gestion de l'urètre ?**

Dans la population générale après cystectomie pour TVIM le risque de récurrence urétrale est de 5.9% (143). Le CCAFU recommande un examen extemporané de l'urètre proximal

quand un remplacement de vessie doit être réalisé. Une urétrectomie concomitante à la cystectomie ou différée doit être réalisée dans les cas suivants :

En cas de marges positives à l'extemporanée (concomitante).

En cas d'envahissement stromal prostatique.

En cas d'envahissement du col vésical chez l'homme (concomitant).

En cas d'envahissement de l'urètre chez la femme (concomitant).

Dans la population des dialysés et des transplantés il n'y a aucune donnée disponible sur le risque de récurrence urétrale après cystectomie. Dans la série de Holton (141) (9 extirpations complètes de l'appareil urinaire) tous les patients ont eu un examen extemporané de l'urètre proximal. Il y a eu une seule néo vessie (type Hautmann). Il y a eu dans cette série 1 CU de l'urètre pénien traité secondairement par urétrectomie.

La gestion de l'urètre dans la cystectomie pour TVNIM chez le transplanté rénal doit être conforme aux recommandations faites pour la population générale. Nous n'avons pas étudié ce paramètre dans notre étude.

➤ **Quelle est la place de la transplantection précoce dans le traitement chirurgical des TVIM ?**

Il n'existe pas à notre connaissance dans la littérature d'études analysant la place de la transplantection précoce chez le transplanté rénal présentant une tumeur urothéliale. Les études retrouvées concernaient les patients présentant des tumeurs du parenchyme rénal du transplant (144) ou des tumeurs urothéliales du transplant (cf chapitre 5.9.5) mais ne parlent pas des localisations urothéliales du reste de l'appareil urinaire.

Dans notre série un centre préconisait la réalisation d'une transplantection pour tous les patients atteints de tumeurs urothéliales. Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les taux de survie globale sans et avec transplantection de principe ($p=0,053$) mais il existait tout de même une forte tendance à la différence significative en faveur de la transplantection précoce. Une actualisation des données est nécessaire pour confirmer cette tendance.

La place de la transplantection de principe chez le transplanté rénal présentant un CU agressif n'est à ce jour pas définie. Le choix doit s'effectuer après une discussion conjointe avec l'équipe de néphrologie et analyse de la balance bénéfice risque entre l'impact de la reprise de la dialyse et de l'évolution tumorale.

5.8.2.2 : TVES : Problématique concernant l'exérèse tumorale :

Pour les TVES le traitement de référence est la néphro-urétérectomie totale (NUT) avec collerette vésicale quel que soit la voie d'abord utilisée. Chez le patient dialysé ou chez le transplanté rénal il n'y a pas d'indication d'un traitement conservateur.

Dans la population des dialysés et des transplantés un certain nombre de questions restent posées.

- A quels patients faut-il proposer une NUT bilatérale prophylactique avant transplantation rénale ?
- Quels sont les aspects techniques et les complications de la NUT bilatérale et de l'extirpation complète de l'appareil urinaire ?

➤ **A quels patients faut-il proposer une NUT bilatérale prophylactique avant transplantation rénale ?**

La question se pose chez les patients exposés à des facteurs de risque et en particulier l'exposition à l'arsenic et à l'acide aristolochique fréquente en Asie. Dans la série de Kao (22 patients avec exposition à l'arsenic ou l'acide aristolochique) 14 patients (64%) ont eu une NUT bilatérale simultanément ou non. Une TVES bilatérale synchrone a été retrouvée chez 9 patients (41%). Il propose de réaliser une NUT bilatérale prophylactique avec excision de la collerette vésicale à tous les patients candidats à une transplantation rénale (98). Dans la série de Rouméguère (108) 51 patients avec néphropathie à l'acide aristolochique ont été transplantés dans les 2 à 3 ans suivant la prise en charge en dialyse. Après 1997 tous les patients candidats à la transplantation rénale ont eu une NUT bilatérale prophylactique. En France et en Europe l'incidence des TVES est faible (1/100 000 habitants par an) et elle ne représente que 5% des carcinomes urothéliaux (30). Dans la série Française rapportée par Neuzillet il n'y a eu aucun cas d'exposition à l'acide aristolochique. Un cas d'exposition à l'acide aristolochique était retrouvé dans notre série mais aucun patient n'a eu de NUT bilatérale prophylactique.

Il n'y a pas lieu en Europe de proposer une NUT prophylactique bilatérale avant transplantation rénale en dehors d'un contexte d'exposition à l'arsenic ou à l'acide aristolochique.

Concernant l'intérêt de réaliser une NUT controlatérale prophylactique si découverte d'une TVES unilatérale il n'y a pas de recommandations claires. La question se pose chez les patients présentant des facteurs de risques tels que l'exposition à l'acide aristolochique. Dans la série de Chiang (106) (35 patients) 7 (20%) avaient un CU vésical isolé. 13 patients avaient une TVES bilatérale et chez 11 (36.4%) une TVES controlatérale infra clinique a été une découverte fortuite lors de la NUT bilatérale. Sur les 15 patients qui ont eu une NUT unilatérale, 2 (13.3%) ont secondairement eu une NUT controlatérale pour TVES. Dans cette série venant de Chine l'incidence des TVES chez le transplanté rénal est très élevée (4.55%). Pour Wu J-T (145) si la transplantation rénale a été réalisée et en l'absence de facteurs de risques il propose de faire en cas de TVES unilatérale une NUT homolatérale à la tumeur et une surveillance controlatérale dont il ne précise pas les modalités.

➤ **Quels sont les aspects techniques et les complications de la NUT bilatérale et de l'extirpation complète de l'appareil urinaire ?**

Quel que soit la topographie de la tumeur sur le haut appareil urinaire le traitement de référence est la NUT par voie ouverte avec collerette vésicale (CCAFU). La fréquence des récidives sur un moignon urétéral laissé en place est élevée (16 à 28%) (146). La voie laparoscopique robot assistée ou non peut être réalisée sans preuve d'équivalence avec la voie ouverte et avec un niveau de preuve de grade 4. La réalisation de la collerette vésicale peut se faire par voie ouverte trans ou extra vésicale, par voie laparoscopique ou par voie endoscopique. Pour le curage ganglionnaire ses indications et ses limites ne sont pas clairement définies.

Chez le transplanté rénal la NUT uni ou bilatérale a quelques particularités.

- Par voie laparoscopique robot assistée ou non la dissection de l'uretère pelvien homolatéral au greffon rénal est parfois difficile.
- Le curage ganglionnaire pelvien du côté du greffon rénal est le plus souvent impossible à réaliser.

Dans sa série Ye présente les cas de 13 patients transplantés rénaux avec une TVES du côté homolatéral au transplant, tous ont été traités par NUT avec premier temps laparoscopique transpéritonéale puis temps de résection cystoscopique et mini laparotomie pour le temps urétéral distal. 6 patients ont eu une NUT bilatérale et 5 ont

bénéficié d'une RTUV dans le même temps opératoire. La jonction urétéro vésicale était disséquée avec une marge de sécurité de 1 et 2 cm. La durée opératoire a été de 263min (105-480) les pertes sanguines ont été de 265,2 ml (30-1200 ml). Il n'y a pas eu de conversion par laparotomie, ni de reprises pour complications chirurgicales. Il n'y a pas eu de rejet post opératoire du transplant. Les exérèses étaient toutes en marges saines. Dans les suites deux patients ont présentés une récurrence vésicale et deux une récurrences de TVES controlatérales (147).

Wu J-T dans sa série de 11 patients transplantés rénaux avec TVES, tous ont été traités par NUT laparoscopique. 5 NUT étaient homolatérales au greffon rénal, 4 étaient controlatérales et il y a eu 2 NUT bilatérales. Deux patients avec NUT unilatérale ont secondairement fait une TVES controlatérale à 16 et 27 mois et ont été traités par NUT laparoscopique (84). La NUT a été réalisée par voie laparoscopique transpéritonéale par 4 points d'accès. La voie laparoscopique sous péritonéale est possible mais le champ opératoire est plus restreint exposant davantage le greffon dans la dissection de l'uretère pelvien. Pour les tumeurs pyélocalicielles l'uretère est clippé en sous pyélique pour éviter toute dissémination tumorale endoluminale. La jonction urétéro-vésicale est disséquée avec une marge de 1.5 cm. L'extraction de la pièce a été faite en monobloc dans un sac d'extraction. Deux patients avec une tumeur de l'uretère pelvien homolatérale au greffon ont eu une conversion sous ombilicale pour faciliter la dissection de l'uretère. Un curage ganglionnaire hilaire limité a été réalisé sans plus de précision. La durée opératoire a été de 184.2 mn (105-305), les pertes sanguines de 182.3 ml (20-500 ml). La durée d'hospitalisation a été de 6.7 jours (5-9 jours). Il n'y a eu aucune complication per opératoire. Avec un recul de 21.7 mois (9-34 mois) un patient est décédé d'évolution métastatique. Les 10 autres sont vivants sans maladie. Deux patients ont fait une TVNIM traitée par résection sans récurrence.

Dans notre série de TVES 2 patients ont eu une extirpation complète de l'appareil urinaire. Un patient a eu une complication de grade IV puis est décédé 4 ans après d'une récurrence métastatique.

Dans les différentes séries retrouvées l'extirpation complète de l'appareil urinaire n'est pas associées à une morbi mortalité plus importante que la cystectomie seule (136)(137).

5.8.2.3 : Problématiques concernant le rétablissement de la continuité urinaire.

➤ **Le choix de la dérivation urinaire ou du remplacement de vessie.**

Après cystectomie chez le transplanté rénal toutes les options sont possibles.

- Dérivation urinaire externe incontinente.
- Dérivation urinaire externe continente.
- Remplacement de vessie.

Toutes ces options doivent être discutées avec le patient en fonction des possibilités techniques de leur réalisation.

- Les dérivations urinaires externes incontinentes type Bricker.

Il y a peu de données techniques sur la réalisation d'une dérivation urinaire incontinente après cystectomie chez le transplanté rénal. Les premières transplantations sur conduit iléal ont été rapportées par Tunner et concernent la population pédiatrique (148). Demirdag a rapporté 2 cas de dérivation incontinente iléale après cystectomie chez le transplanté rénal (les 2 greffons étaient en fosse iliaque droite) mais ne donne pas de précision sur la technique opératoire, comme dans les rares autres cas rapportés dans la littérature. Aucun des deux patients n'a eu de complications post opératoires (135). La série la plus importante a été rapportée par Surange (149). 59 greffons rénaux ont été drainés dans un conduit iléal incontinente chez 54 patients. Il s'agit de patients jeunes (âge médian : 28 ans), et dans 41% des cas l'insuffisance rénale était liée à un spina bifida et le plus souvent la dérivation urinaire a été réalisée avant la transplantation. La survie des greffons à 5 et 10 ans a été de 63% et 52%. Dans la série Française rapportée par Marchal (29 transplantations sur dérivation incontinente chez 28 patients). L'âge moyen était de 40.5 ans (± 11.3). La survie des greffons à 5 et 10 ans a été de 88.2% (150).

La réalisation d'une dérivation urinaire iléale incontinente après cystectomie chez le transplanté rénal pose 2 problèmes :

- Le premier problème est la présence d'un uretère du greffon très court car la dissection de l'uretère du greffon est souvent difficile.
- Le deuxième problème est de prioriser une anse iléale la plus courte possible pour diminuer le contact entre l'urine du greffon et la muqueuse iléale et minimiser les

phénomènes de réabsorption. Ces difficultés sont variables selon que le greffon a été placé en fosse iliaque droite ou gauche.

- Greffon en fosse iliaque droite.

C'est le cas le plus simple. Sur le plan technique nous priorisons la technique de Turnbull (151). La partie proximale de l'anse iléale est descendue sur l'uretère du greffon. L'anastomose urétéro iléale est faite en termino latérale avec mise en place d'une sonde urétérale extériorisée par la stomie. La technique de Turnbull permet de raccourcir au maximum la partie de l'anse iléale au contact avec l'urine. Elle a l'inconvénient de nécessiter une stomie plus large.

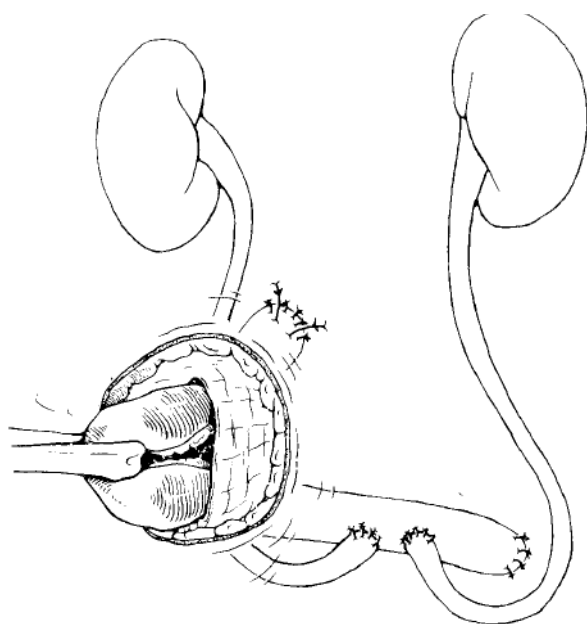


Schéma 3 : Conduit iléal selon Turnbull.

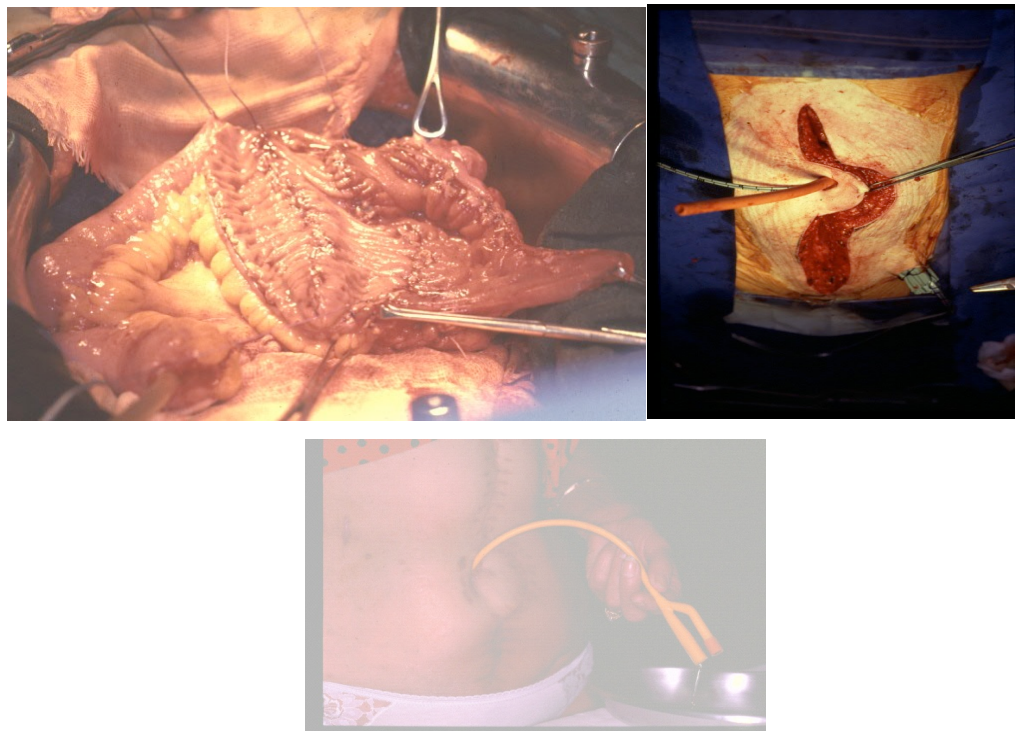
- Greffon en fosse iliaque gauche.

Dans le cas d'un greffon en fosse iliaque gauche la stomie urinaire doit être positionnée à gauche. L'anse iléale doit être passée à travers le méso colon gauche. L'anse iléale sera plus longue même en utilisant la technique de Turnbull.

Dans notre série on retrouvait 14 dérivations cutanées incontinentes type Bricker (12 pour des TVIM et 2 pour des TVNIM) et 4 urétérostomies cutanées du transplant (2 pour des TVIM et 2 pour des TVES avec TVIM associée).

- Les dérivations urinaires externes continentes.

La série la plus importante rapportée est celle de Lyon (152). Cette série rapporte 16 cas de transplantations rénales sur dérivations continentes (2 dérivations continentes après cystectomie). Même si les transplantations rénales ont été réalisées après la dérivation continente cette série reste riche en enseignements. Il y avait 9 poches de Kock, 5 poches de Mainz et 2 néo vessies orthotopiques (1 type Mainz, et 1 type Hautmann). Il y a peu de détails techniques sur la chirurgie. La brièveté de l'uretère du greffon ne pose en général pas de problèmes. Il faut privilégier dans la réalisation de la poche qu'elle soit iléale ou iléo-colique la possibilité de conserver un segment iléal non détubularisé d'au moins 10 cm pour la réimplantation de l'uretère du greffon (153).



Icône 1 : Dérivation urinaire continente iléo colique (d'après F.Iborra, CHU Lapeyronie Montpellier).

La réimplantation de l'uretère du greffon peut être directe dans l'anse non détubularisée. Si la réimplantation est faite dans la poche il faut réaliser un trajet anti reflux sous muqueux. Ce trajet sous muqueux est simple à réaliser dans la partie caecale d'une poche iléo-colique. Il est plus difficile à faire dans un segment iléal détubularisé et nous privilégions dans ces cas la technique de Camey Le Duc.

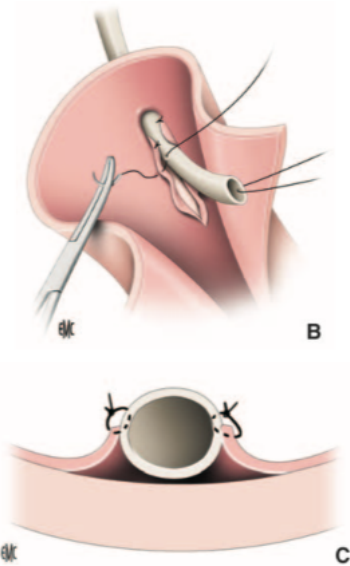


Schéma 4: Technique de réimplantation urétéro iléale selon Camey Le Duc.

Aucun patient n'a eu de dérivation cutanée continente dans notre série.

- Les remplacements de vessie :

La problématique technique est similaire à celle des dérivations continentales après cystectomie chez le transplanté rénal avec un soin particulier dans la réalisation de la plastie anti reflux. Le principe admis était la réalisation d'un réservoir sphérique par détubularisation des anses intestinales pour diminuer les pressions et la surface de réabsorption dans la poche.

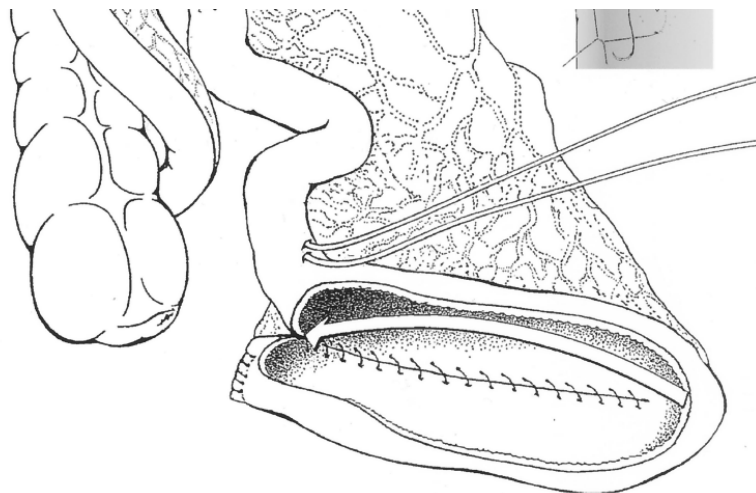


Schéma 5: Technique de la néo vessie iléale.

C'est la raison pour laquelle les vessies orthotopiques type Camey II ont été abandonnées car du fait de leur configuration non sphérique elles exposaient à des acidoses métaboliques parfois graves(154).

Les contre-indications à la réalisation d'un remplacement vésical sont les mêmes que dans la population générale à savoir l'absence de déficit mental ou physique, l'absence de volonté du patient, une fonction rénale stable avec un DFG >50ml/min et l'absence d'insuffisance hépatique (125). Pour Lang les dérivations continentes et les vessies orthotopiques peuvent être réalisées chez les patients avec une DFG > 40 ml/mn (137). Après cystectomie chez le transplanté rénal Il était admis que la réalisation d'une dérivation continente ou d'une vessie orthotopique n'était envisageable que pour les patients avec un DFG > 50 ml/mn. En dessous de ces valeurs le risque de détérioration de la fonction du greffon était élevé (155).

Nous donnons dans le tableau N° ... les cas de remplacements vésicaux chez le transplanté rénal après cystectomie retrouvés dans la littérature. Les séries rapportées ont peu de patients (≤ 5 cas). La plupart de ces cas sont rapportés dans la revue de littérature réalisée en 2011 par Manassero (136).

Nous rapportons dans notre série 7 cas de remplacement vésical sans précision sur la technique : 3 pour une TVNIM, 3 pour une TVIM, 1 pour une TVES associée à une TVIM.

Tableau 38 : D'après Manassero. Revue de littérature des remplacements vésicaux chez le transplanté rénal et chiffres de notre série.

Auteurs	Année	Nombre	Type de néo-vessie
Lang (137)	2005	4	Hautmann
Kamal (67)	2007	5	1 hémi Kock 4 Ghoneim (en W)
Manassero (136)	2011	4	Studer
Moses (134)	2013	5	Hautmann Studer
Wang (156)	2009	2	1 Remplacement vésical iléal en T 1 remplacement vésical iléal en W
Perabo (157)	1998	1	Hautmann
Notre série	2019	7	DM

DM : Données manquantes

➤ **Les résultats fonctionnels, les complications, la morbidité, la mortalité et la survie des transplants dans les dérivations (continentes et incontinentes) et les remplacements de vessie chez le transplanté rénal.**

- Les dérivations iléales incontinentes chez le transplanté rénal.

Dans la série de Surange (149), 2 greffons ont été perdus par thrombose veineuse et 2 par sténose de l'artère du greffon. Un patient est décédé de septicémie sur une nécrose du Bricker de diagnostic tardif. 7 patients ont fait une fistule urinaire dans les 2 semaines suivant la greffe ayant nécessité une réimplantation urétérale et 2 patients ont perdu leur greffon sur sténose de la réimplantation urétéro-iléale. 65% des patients ont fait au moins un épisode d'infection urinaire fébrile et 50% plus d'un épisode. Il n'y a pas eu de perte de greffon due à des pyélonéphrites. La survie des greffons et des patients à 10 et 15 ans a été de 52% et 52% donc identique à la population contrôle.

Tableau 39 : D'après Surange. Comparatif de la survie des transplants dans la population générale et les transplantés porteurs d'une dérivation urinaire incontinente iléale (149).

<i>Actuarial graft survival of transplants in ileal conduit and other transplant population</i>		
Graft Survival (yrs)	% Transplants Into Ileal Conduit (59)	% Other Transplant Population (2,579)
1	89.7	83.9
5	63	69.6
10	52	51.8
15	52	40.1
20	—	33.2

Dans notre série toutes localisations confondues, 14 patients ont eu une dérivation urinaire cutanée iléale non continente. Un patient est décédé des suites de la chirurgie, un patient a eu une fistule urinaire nécessitant la mise en place d'une mono J. Aux dernières nouvelles 6 patients sur 14 sont décédés dont 5 suite à l'évolution tumorale. La totalité des transplants étaient fonctionnels.

4 patients ont eu une dérivation cutanée non continente de type urétérostomie cutanée du transplant. 2 patients sont décédés dans les suites opératoires immédiates, un patient est décédé d'une évolution métastatique. Le dernier reste vivant avec un transplant fonctionnel à 13 ans de la prise en charge.

Le nombre de pyélonéphrite du transplant après dérivations urinaires n'a pas été évalué dans notre étude.

Même si la fréquence des pyélonéphrites du greffon et des complications chirurgicales reste élevée, le rétablissement de la continuité urinaire après transplantation sur conduit iléal incontinent donne de bons résultats.

- Transplantation rénale sur remplacement vésical :

Jusqu'à peu la dérivation iléale incontinente restait la technique de choix après cystectomie chez le transplanté rénal et cela en raison des complications décrites du remplacement vésical. Depuis les premiers descriptions de dérivations continentes et de remplacements de vessie après cystectomie chez le transplanté rénal, des séries ont été rapportées, mais elles restent néanmoins très courtes (moins de 5 patients). Sur les 24 cas de la littérature rapportés par Manassero il y a peu de données sur les complications post opératoires en dehors des pyélonéphrites du greffon pouvant conduire à sa perte (136). Notamment il n'y a pas eu de complications post opératoires majeures, pas de rejet du transplant et pas de dysfonction du greffon post opératoire rapportées chez ces patients (137)(136)(142).

Kamal a décrit deux cas de patients ayant bénéficié d'un remplacement vésical iléal en W, ayant présenté une tendance à l'acidose hyperchlorémique en post opératoire (158). Lang décrit 3 cas d'acidose hyperchlorémique post opératoire ayant nécessité une substitution orale par bicarbonates (137). Les causes des acidoses métaboliques sont liées à la néo vessie et au transplant. Dans la population des transplantés rénaux (en l'absence de néo vessie) une acidose métabolique modérée est retrouvée dans 30% des cas. En cas de dérivation continente ou de vessie orthotopique, le contact prolongé entre l'urine et la muqueuse digestive peut, par des phénomènes de réabsorption, aggraver l'acidose et exposer à des complications graves notamment respiratoires (159).

Perabo a décrit le cas d'une patiente de 52 ans transplantée rénale avec remplacement vésical ayant nécessité des auto sondages intermittents 2 fois par jour pendant 8 mois post transplantation pour des résidus post mictionnels évalué à 150-200cc sur une capacité vésicale allant de 350cc à 500cc (157). Les résultats concernant la continence post remplacement vésical chez le transplanté rénal restent satisfaisants avec la quasi-totalité des sujets présentant une continence diurne et nocturne à 3 mois de la greffe (158)(156).

Un cas de sténose urétéro iléale puis de sténose urétéro- néo vésicale traité avec succès par endoscopie a été décrit par Manassero (136).

Dans notre série toutes localisations confondues 7 patients ont bénéficiés d'un remplacement vésical. Les suites étaient simples à l'exception d'un patient qui a eu une complication de grade IV. Aux dernières nouvelles 2 sur 7 patients étaient décédés d'une évolution tumorale, 1 patient sur 7 était retourné en dialyse.

Au total les complications décrites restent, pour la plupart, spécifiques de la chirurgie vésicale et non de son association à la transplantation rénale.

- Transplantation rénale sur dérivations continentes :

L'équipe de Lyon a rapporté récemment une des plus importantes séries de transplantation rénale sur dérivations continentes (14 patients) (152). Toutes les dérivations ont été réalisées avant la transplantation. 2 patients avaient eu une cystectomie et néo vessie pour carcinome urothélial. Avec un recul moyen de 171 mois (30-298 mois), 9 patients (56.2%) sont vivants avec un greffon fonctionnel. La survie des greffons a été de 73.3% à 10 ans et de 66.6% à 15 ans.

Tableau 40 : D'après Fournier, Caractéristiques des patients ayant bénéficiés d'une transplantation rénale sur une dérivation urinaire cutanée continente (152).

Recipient and donor characteristics													
Recipient	Age (years)	Sex	Underlying condition	Urinary diversion	Transplantation year	Dialysis period (months)	Delay between UD and transplantation (months)	Donor type	Age (years)	Body mass index (kg/m ²)	Cold ischemia (min)	Serum creatinine (μmol/L)	MDRD (mL/min)
1	60	Male	Urothelial carcinoma	Mainz pouch	1995	33	72	Cadaveric	58	26.8	1500	84	96
2	56	Female	Urothelial carcinoma	Hautmann neobladder	2002	38	66	Cadaveric	49	21.3	1005	144	54
3	50	Male	Sacral agenesis	Kock pouch	2001	0	152	Living donor identical HLA	46	23	25	118	61
4	50	Male	Bladder extrophy	Mainz pouch	1991	110	6	Cadaveric	47	24.8	1230	102	85
5	40	Female	Post-traumatic neurogenic bladder dysfunction	Kock pouch	2010	80	240	Cadaveric	49	24.7	1174	66	136
6	39	Female	Spina bifida	Kock pouch	2004	103	74	Cadaveric	24	25.3	645	120	97
7	37	Female	Spina bifida	Kock pouch	1997	84	10	Living donor identical HLA	46	22	20	90	90
8	36	Male	Spina bifida	Mainz pouch neobladder	1991	60	12	Cadaveric	30	26	1040	110	110
9	34	Male	Spina bifida	Kock pouch	1987	168	3	Cadaveric	17	22	990	72	133
10	34	Male	Spina bifida	Mainz pouch	1990	112	15	Cadaveric	15	19.5	780	113	68
11	33	Female	Spina bifida	Kock pouch	1987	34	3	Cadaveric	32	24	1120	100	106
12	29	Male	Sacral agenesis	Kock pouch	1990	0	3	Cadaveric	28	23.5	1055	95	97
13	27	Female	Bladder extrophy	Mainz pouch	1993	55	3	Cadaveric	22	19.5	1555	46.9	155
14	22	Female	Spina bifida	Kock pouch	1990	0	36	Cadaveric	19	21.6	1295	106	98
15	21	Male	Spina bifida	Kock pouch	1996	5	3	Cadaveric	39	22.5	1070	88.5	91
16	21	Female	Spina bifida	Kock pouch	1993	22	13	Cadaveric	22	25.5	1260	148	73

Un patient a fait une sténose de la réimplantation urétéro-iléale sur une poche de Kock traitée par incision endoscopique. Ce même patient a fait une sténose de l'anastomose artérielle 17 ans après la transplantation traitée par angioplastie endoluminale. Un autre patient a fait une sténose artérielle 23 ans après la transplantation sans nécessité de traitement. Un patient a fait un lymphocèle compressif traité par marsupialisation 43 mois après la transplantation. Tous les patients avaient une bactériurie asymptomatique et 8 ont

fait au moins un épisode de pyélonéphrite aiguë du transplant. Un patient a eu une transplantectomie pour pyonéphrose du transplant. Les autres complications sont liées au type de dérivation. Elles restent classiques et sans rapport avec la transplantation.

En 2010 Kocot (160) a réactualisé la série de Riedmiller (161). Il a rapporté une série de 18 patients qui ont eu une transplantation rénale sur dérivation continente (16) et sur vessie orthotopique (2). Il y avait 6 enfants (âge moyen : 12 ans) et 11 adultes (âge moyen : 38 ans). Toutes les dérivation ont été faites en préparation à la greffe : 15 poches iléo-coliques avec stomie à l'ombilic, 1 poche colique transverse et 2 vessies orthotopiques. Parmi les complications liées à la transplantation il y a eu une thrombose veineuse avec transplantectomie à J1, une réimplantation urétérale à 12 mois pour coudure et un lymphocèle pelvien a été drainé par voie ouverte. Tous les patients avaient une colonisation bactérienne de leur réservoir et 5 ont fait des pyélonéphrites aiguës du transplant sans perte de transplant. Deux patients ont perdu leur transplant par complications métaboliques mal corrigées du fait d'une mauvaise compliance. Il n'y a eu aucun second cancer sur un suivi moyen de 89.2 mois. Sur ce suivi 15 patients ont été sevrés de dialyse. 13 ont une créatininémie moyenne de 1.49 mg/dl. Deux patients ont été retransplantés à 12 et 122 mois après la première transplantation. Dans la série de Marchal (15 transplantations rénales sur 14 dérivation continentales) les survies des greffons à 10,15 et 20 ans a été de 83%,75% et 75% (150).

Aucun patient de notre série n'était porteur avant transplantation ou n'a eu de dérivation cutanée continente.

5.8.3 : Gestion de l'immunosuppression chez les patients présentant un CU de voies urinaires après transplantation rénale :

L'incidence cumulée des cancers chez le transplanté rénal augmente dans le temps. Cela est lié à une meilleure survie des patients et des greffons, à un âge plus avancé des receveurs et à une diminution des rejets aigus. Concernant les cancers cutanés spinocellulaires, les sarcomes de Kaposi et les syndromes lymphoprolifératifs, la réduction ou modification de l'IS reste un standard. En revanche les données sont moins robustes pour les cancers solides non cutanés.

Si la durée de l'IS (dose cumulée) semble plus importante que le type d'immunosuppresseur, la décision de modifier ou de réduire l'IS est toujours difficile en l'absence de recommandations claires. Dans les recommandations nord-américaines

(KDIGO) pour les patients transplantés rénaux développant un cancer lié à l'immunosuppression ($SIR \geq 3.0$) [SIR : Standardized Incidence Ratio: grandeur qui exprime la fréquence d'un phénomène dans 2 populations comparées] une réduction de l'immunosuppression paraît logique. Pour les cancers probablement non liés à l'immunosuppression ($SIR \leq 1.5$) il est peu probable que la réduction de l'immunosuppression ait un impact sur l'évolution du cancer mais exposerait au rejet. En particulier il n'y a pas de données pour ou contre une modification de l'immunosuppression dans les cancers de la prostate, du sein, de l'ovaire, de l'utérus, du pancréas, du testicule et des gliomes cérébraux (97).

Actuellement, nous pouvons dire que les modifications de l'IS dépendent de trois facteurs :

1 : la tumeur, son type histologique, son stade, son grade, son agressivité et son pronostic (162)

2 : les traitements anti tumoraux envisagés, chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie. Ces traitements pouvant être isolés ou combinés.

En effet si une chimiothérapie est envisagée et que le pronostic oncologique est bon, on peut être amené à réduire l'IS afin de limiter les complications (en particulier hématologiques) liées à la chimiothérapie. Selon Horn la toxicité de la chimiothérapie associée à l'IS reste acceptable mais l'étude porte sur une population pédiatrique avec moins de comorbidités (163).

3 : le greffon rénal. L'évaluation de la fonction du greffon par le DFG est importante dans la gestion de l'IS. Il faut également rechercher une protéinurie, l'existence ou non de DSA (Donor Specific Antibodies), l'existence d'un rejet chronique actif qui pose le problème de la biopsie du greffon avant traitement anti cancéreux.

Les inhibiteurs de mTOR (Sirolimus et Everolimus) sont déjà utilisés dans le traitement du cancer du rein métastatique (164). Ils ont été plus récemment introduits en transplantation (Rapamune), et leur utilisation pourrait réduire l'incidence des cancers après transplantation. D'après une méta analyse de Knoll le Sirolimus serait associé à une réduction du risque de cancers après transplantation de 40% mais cette réduction du risque de cancers est associée à une augmentation du risque de décès de 43% de causes cardiovasculaires et infectieuses (165). Dans certaines études sur les cancers cutanés (hors mélanomes) post transplantation rénale l'utilisation des inhibiteurs de mTOR a entraîné

une diminution de l'incidence de ces cancers, mais il y a eu 20 à 35% d'interruption des traitements par inhibiteurs de mTOR liée à la toxicité (166). Dans d'autres études la réduction de l'incidence des cancers solides serait marginale en dehors des cancers cutanés (167). La mauvaise tolérance des inhibiteurs de mTOR et le risque augmenté de décès de causes cardiovasculaires et infectieuses doivent être pris en compte dans la prévention des cancers post transplantation. L'association des inhibiteurs de mTOR et des ICN a donné une réduction du risque de cancers. Cette association pourrait être intéressante mais avec une majoration du risque de rejet (168).

Pour les tumeurs solides (non cutanées) en l'absence de recommandations, plusieurs questions restent posées, mais tout va dépendre du pronostic du cancer, des traitements envisagés et de la fonction du greffon. Faut-il attendre la fin du traitement anti cancéreux pour modifier l'immunosuppression ? Si le cancer est de mauvais pronostic Morelon recommande de ne pas modifier le traitement immuno supprimeur pour éviter le retour en dialyse du patient. Si le cancer est de bon pronostic et en l'absence de chimiothérapie il propose de continuer l'immunosuppression en cours jusqu'à la fin du traitement anti cancéreux et réévaluer la fonction du greffon par histologie (voir figure 20) (162) .

Trois situations sont alors identifiées :

1. Bonne fonction du greffon (DFG > 40 ml/Mn), protéinurie < 0.8 g/l, pas de rejet chronique actif et pas de DSA. On propose un arrêt progressif des ICN sur 4 semaines, maintenir ou réduire le MMF (mycophenolate mofetil) et introduire un inhibiteur de mTOR. L'introduction du mTOR n'est pas une attitude partagée par tous (169). Certains préfèrent l'association d'un inhibiteur de mTOR avec une dose réduite d'ICN.
2. Si la fonction du greffon est bonne (DFG > 40 ml/Mn) avec une protéinurie < 0.8 g/l mais un rejet chronique actif avec ou sans DSA, on préférera maintenir un ICN à dose réduite de 50%, et introduire un inhibiteur de mTOR.
3. Si le DFG est < 40 ml/Mn, si la protéinurie est > 0.80 g/l, sans rejet chronique et sans DSA il n'y a pas d'attitude tranchée : maintenir le MMF ? arrêt progressif des ICN sur 4 semaines ? et introduire ou non un inhibiteur de mTOR ?

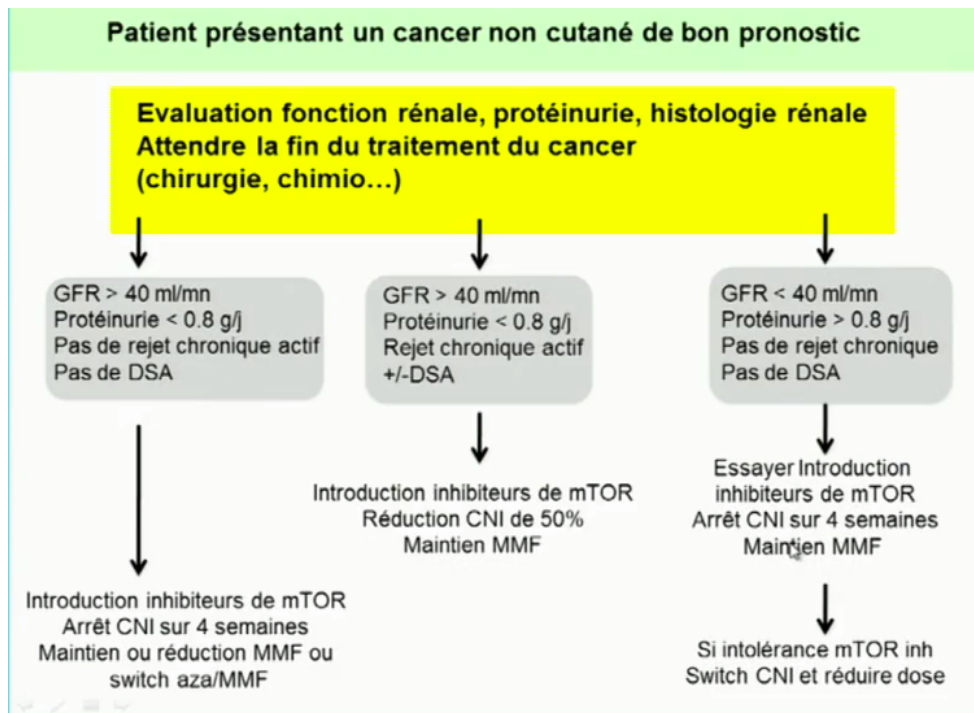


Figure 23 : D'après Morelon. E : Arbre décisionnel, conduite à tenir devant un cancer de bon pronostic chez un patient transplanté (162).

Nous donnons à titre informatif l'arbre décisionnel de l'équipe de néphrologie de Montpellier.

G. Mourad et al./Néphrologie & Thérapeutique 12 (2016) 468–487

481

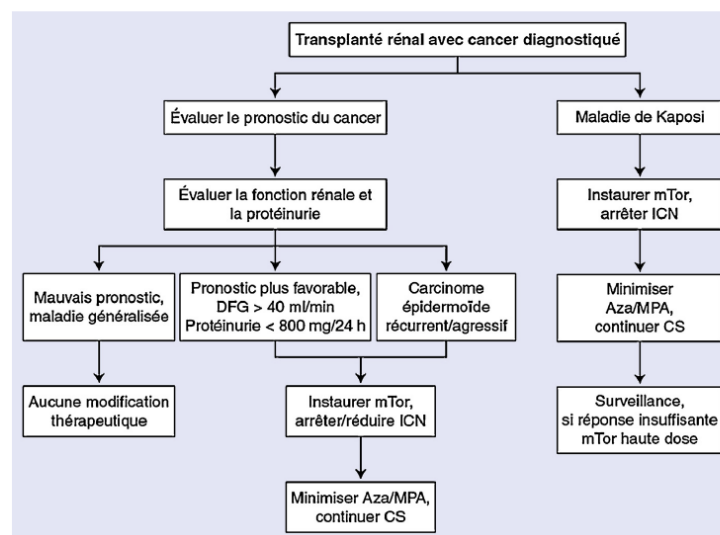


Fig. 5. Arbre décisionnel. Conduite à tenir devant un cancer chez un patient greffé. Aza : azathioprine ; MPA : acide mycophénolique ; CS : corticostéroïdes ; ICN : inhibiteurs de la calcineurine ; DFG : débit de filtration glomérulaire.

Figure 24 : D'après G.Mourad : Arbre décisionnel, conduite à tenir devant un cancer chez un patient greffé (CHU Lapeyronie, Montpellier).

Dans notre série toutes localisations confondues le traitement IS a été modifié pour 55,3% (n=57) des patients. 33,3% ont eu une diminution ou un arrêt des AINS, 63,1% des ICN, 59,6% des inhibiteurs de l'IMDPH et 12,3% des inhibiteurs de mTOR.

Les inhibiteurs de mTOR ont été introduit chez 29,8% (n=7) de nos patients : en remplacement des ICN pour 7 patients, en remplacement des inhibiteurs de l'IMDPH pour 8 patients, sans modifications pour 2 patients.

5.9 : Les carcinomes urothéliaux du transplant :

5.9.1 : Incidence des tumeurs urothéliales du transplant chez le transplanté rénal :

Comme nous l'avons vu il est difficile de donner une incidence des tumeurs urothéliales du transplant car il y a très peu de cas rapportés dans la littérature pour en faire une analyse précise.

Le plus souvent ces présentations sont sous forme de « case Reports ». Le registre des tumeurs nord-américaine (Israel Penn International Tumor Registry) a rapporté 31 tumeurs rénales sur 9000 transplantations rénales dont 7 carcinomes urothéliaux en 1996 (170). La plupart des séries ont rapporté une incidence des tumeurs à cellules rénales du transplant qui serait 10 à 20 fois supérieure à l'incidence des tumeurs à cellules rénales sur reins natifs, mais les tumeurs urothéliales du greffon restent anecdotiques.

Nous rapportons dans notre étude 8 cas de tumeurs du transplant de novo sur 31534 transplantations, soit une incidence de 25 pour 100 000 sur 21 ans. Il s'agit à ce jour de la plus importante série décrite dans la littérature. Nous avons également retrouvé 2 récurrences de carcinomes urothéliaux sur transplant.

Nous donnons dans le tableau 38 les cas que nous avons retrouvé dans la littérature et apparemment non liés à une infection à BK Polyoma virus. Nous verrons dans le chapitre suivant la corrélation entre les carcinomes urothéliaux du transplant et les infections à BK Polyoma virus.

Tableau 41 : Revue de littérature des cas de carcinomes urothéliaux du transplant.

Auteur Année	Résumé	Nombre de TR	Nombre CU transplant	Age au diagnostic années	Délai moyen	Traitement
Kao YL (98) 2003	Métastase sur transplant d'un CU rein natif + vessie	670	1	26	13 mois	ND
Mokos I (171) 2006	TVES rein natif puis récidive sur transplant	ND	1	55	6 ans	NUT rein natif restant NP transplant
Hevia V (172) 2013	Tumeur du transplant de novo	1365	2	59	14 mois	NUT transplant
				61	12ans	NUT transplant
Cox J (24) 2011	Tumeur du transplant de novo	5920	1	67	ND	CT + RT
Gökçe ML (173) 2016	Tumeur du transplant de novo	ND	1	30	7 ans	NUT Transplant
Hong YA (174) 2017	Tumeur du transplant de novo	ND	1	40	12 mois	NUT Transplant + CT + RT
Ranasinghe WK (31) 2016	Tumeur du transplant de novo	8850	1	63	6.9 ans	ND
WU (15) 2004	Tumeur du transplant de novo	730	1	ND	ND	ND
Apel H (175) 2013	Tumeur du transplant de novo	1882	2	ND	ND	ND
Notre série	Tumeur du transplant de novo	2019	8	60	112 mois	NUT transplant (4), Urétérectomie segmentaire (2), vaporisation laser (1)

ND : non disponible, CU : carcinome urothélial, TV : tumeur vessie, NUT : néphro urétérectomie, CT : chimiothérapie, RT : radiothérapie, NP : néphrectomie partielle

5.9.2 Relations entre carcinome urothélial du transplant et infections à BK Polyoma virus (BKPyV) :

Nous avons déjà abordé le problème des infections à BKPyV qui reste un problème important après transplantation d'organes solides. Si l'infection à BKPyV est impliquée

dans le développement d'une néphropathie du transplant diminuant sa survie, son rôle oncogénique reste controversé. 1 à 10% des transplantés rénaux vont faire une infection à Polyoma virus et vont développer une néphropathie (176). Dans une revue de la littérature réalisée en 2016 Papadimitriou a rapporté les cas de carcinomes urothéliaux du greffon rénal liés avec une forte probabilité à une infection à BKPyV (177).

Tableau 42 : D'après Papadimitriou, Revue de littérature des carcinomes urothéliaux du transplant lié au BK Polyomavirus.

Auteur	Année	Age	Sexe	Temps PolyV-greffe	Temps PolyV- CU	donneur
Saquib (178)	2009	57	H	2 ans	5.5 ans	DD
Li (179)	2013	59	H	0.5 ans	4.5 ans	DD
Mc Daid (180)	2013	64	F	5mois	6 ans	DD
Oikawa(181)	2014	47	H	1 an	4.5 ans	DV
Saleeb (182)	2015	66	F	3 ans	9 ans	ND
Ortega (91)	2016	69	H	6 ans	3 ans : CU vessie 5 ans : récurrence CU greffon	DV
Notre série	2019	60	H	ND	ND	DV

PolyV : polyoma virus, CU : carcinome urothélial, H : homme, F : femme, DD : donneur décédé, DV : donneur vivant

Ces cas de carcinomes urothéliaux du transplant rapportés par Papadimitriou sont extraits d'une série de 20 patients qui ont développé une tumeur des voies urinaires liées à une infection à BKPyV bien documentée. Il y avait dans cette série 11 carcinomes urothéliaux de vessie, 2 cancers à cellules rénales du transplant, 4 carcinomes urothéliaux de haut grade du transplant, 1 carcinome urothélial de haut grade de l'uretère du transplant et 1 carcinome des tubes collecteurs du rein propre Dans cette série les patients avaient eu soit une néphropathie à PolyV ou une infection à BKPyV. Cependant il y avait un intervalle très long entre la néphropathie à PolyV ou l'infection à BKPyV et le développement du carcinome urothélial. Cela laisserait supposer l'implication d'autres facteurs dans la genèse du cancer.

La corrélation entre infection à BKPyV et cancers reste encore mal comprise mais pose problème dans la communauté de transplantation et l'implication du BK virus dans la carcinogénèse reste débattu (183). Après transplantation d'organes solides le risque de cancers est plus élevé que dans la population générale et cela est lié au risque de cancers viro-induits. Après transplantation 1 à 10% des patients vont faire une néphropathie à

PolyV avec perte prématurée du transplant (176). Il y aurait 5 fois plus de carcinomes urothéliaux après transplantation d'organes solides chez les patients avec infection à BKPyV (184). Des études contradictoires ont analysé l'implication du BKPyV dans la genèse des cancers surtout de vessie (185) (186). Dans le cas rapporté par McDaid (180) après NUT les marqueurs du BKPyV étaient positifs au niveau tumoral mais négatifs dans le tissu péri tumoral. Cela confirmerait le rôle du BKPyV dans la genèse du cancer. Néanmoins l'implication du BKPyV dans les cancers urothéliaux reste débattue et l'agence de l'organisation mondiale de la santé (WHO) a classé le BKPyV comme un carcinogène possible chez l'homme (187).

5.9.3 : Aspect clinique et bilan des CU du greffon rénal :

Dans la majorité des cas rapportés le signe révélateur du CU du greffon a été une hématurie macroscopique. Dans certains cas la découverte du CU a été une hydronéphrose, une insuffisance rénale aigüe, ou une découverte fortuite sur l'échographie de surveillance du greffon. Le mode de révélation a parfois été une hématurie microscopique ou des infections urinaires récidivantes. Dans ces cas le diagnostic a souvent été retardé.

Dans la population générale le CCAFU recommande pour le bilan :

- Une cytologie urinaire (recommandation grade A)
- Une cystoscopie (recommandation grade A)
- Une Uro TDM (recommandation grade A)
- Une urétéro-rénoscopie plus ou moins biopsies (recommandation grade C)
- Une urétéro pyelographie rétrograde si imagerie insuffisante (recommandation grade C)

Les résultats de la cytologie urinaire doivent être donnés selon la classification 2015 (188).

L'urétéroscopie souple n'est pas toujours réalisable après transplantation rénale quand le rétablissement de la continuité urinaire a été une réimplantation urétéro vésicale. Dans quelques cas une néphrostomie a été mise en place avec urétéro-rénoscopie antégrade (173). Cela s'intégrait dans le cadre d'une IRA obstructive majeure sur le transplant mais cela n'est pas classique surtout chez un patient sous IS avec un risque de dissémination intra et extra luminal tumorale.

Plusieurs cas de biopsies tumorales sous échographie ou TDM sont rapportés dans la littérature (174) (171)(91)(178). Cette pratique n'est pas recommandée dans la population générale en raison du risque de dissémination tumorale. Pour cette raison et pour les complications hémorragiques que peut impliquer ce geste, il ne paraît pas licite de le réaliser chez un patient dont la fonction rénale repose sur le seul transplant.

Pour le CCAFU la réalisation d'un PET FDG (Fluo Désoxy Glucose) n'est pas recommandée.

Dans notre série les tumeurs du transplant étaient découvertes suite à une hématurie macroscopique dans la majorité des cas (37,5%).

L'urétéroscopie du transplant était réalisée dans 75% des cas mais n'était contributive que pour 25% des patients. 75% des patients ont eu un uroscanner, 75% des cytologies urinaires et 50% une échographie.

Aucun patient n'a eu de biopsie par voie transcutanée.

5.9.4 : Aspect histo pathologique des CU du transplant :

On a vu que chez le transplanté rénal sous IS les cancers de vessie et de la voie excrétrice supérieure propre étaient le plus souvent agressives et survenaient à un âge plus jeune que dans la population générale.

Nous avons rapporté les données anatomopathologiques après NUT de CU du transplant rénal de novo des rares cas retrouvés dans la littérature et dans notre série (Tableau 43). Comme pour les CU de vessie et de la voie excrétrice supérieure les CU du transplant sont le plus souvent agressifs et surviennent chez des patients jeunes (31).

Tableau 43: Revue de la littérature, données anatomopathologiques des CU du transplant après Néphro urétérectomie du transplant.

Auteur	Année	Nombre de cas	Stade pathologique
McDaid (180)	2013	1	pT4 HG
Oikawa (181)	2014	1	pT2 HG
Hevia (172)	2014	2	pT3 HG pT3 HG
Saleeb (182)	2015	1	pT3 HG
Gökçe (173)	2016	1	pT3 G2
Hong (174)	2017	1	pT3 HG
Notre série	2019	8	pT2 HG(1) pT2 HG(1) pT3N2 HG(1) DM(2)

HG : haut grade (Classification OMS 2016), G2 : Grade 2 (Classification OMS 1973), DM: Données manquantes

Cela souligne l'intérêt d'un diagnostic précoce, surtout chez les patients porteurs d'une infection ou néphropathie à BKPyV, notamment par la détection d'hématurie qui reste le symptôme le plus fréquent mais il n'existe pas de recommandation pour le dépistage des CU du greffon rénal.

5.9.5 : La prise en charge thérapeutique des CU du greffon :

Dans les formes métastatiques le pronostic est très sombre. Un cas a été rapporté par Cox (24) de CU du greffon de stade clinique cT2 cN3 M1. Le patient a été traité par chimio-radiothérapie et est décédé 1.9 mois après la prise en charge. Cela confirme le fait que la chimiothérapie et l'arrêt de l'IS sont d'un bénéfice marginal dans ces formes évoluées (189).

Dans les formes localisées le traitement de référence a été la NUT avec collerette vésicale par voie ouverte (172)(174)(182)(173) ce qui implique le retour en dialyse pour ces patients. Les résultats de la NUT sont bons avec de bonnes survies des patients. Il n'est pas précisé dans ces cas si un curage ganglionnaire pelvien a été réalisé.

A notre connaissance un seul cas de chirurgie partielle du greffon pour CU a été rapporté par Mokos (171). Il s'agissait d'un patient de 52 ans porteur d'une néphropathie des Balkans greffé en 1998. 3 ans après il a eu une NUT gauche pour CU de bas grade de son rein natif. Le diagnostic de CU du greffon a été fait suite à une hématurie macroscopique en 2004 soit 6 ans après la transplantation. Une biopsie per cutanée a confirmé le CU de bas

grade du calice supérieur. Il a eu une NUT droite et une néphrectomie polaire supérieure du greffon. Le rapport anatomo-pathologique a confirmé un CU de bas grade de stade pT1 avec marges négatives. A un an il n'y a pas de récurrence tumorale et la fonction rénale est normale. Ce cas reste trop anecdotique pour valider la néphrectomie partielle dans les CU du greffon. On peut se poser la question de savoir si un traitement endoscopique n'aurait pas donné le même résultat. Mokos a justifié son attitude par le risque de dissémination endo luminale des manœuvres endoscopique chez un patient sous IS. Cependant on peut se demander si la biopsie n'est pas plus risquée concernant le risque de dissémination ainsi que le risque hémorragique par rapport aux manœuvres endoscopiques.

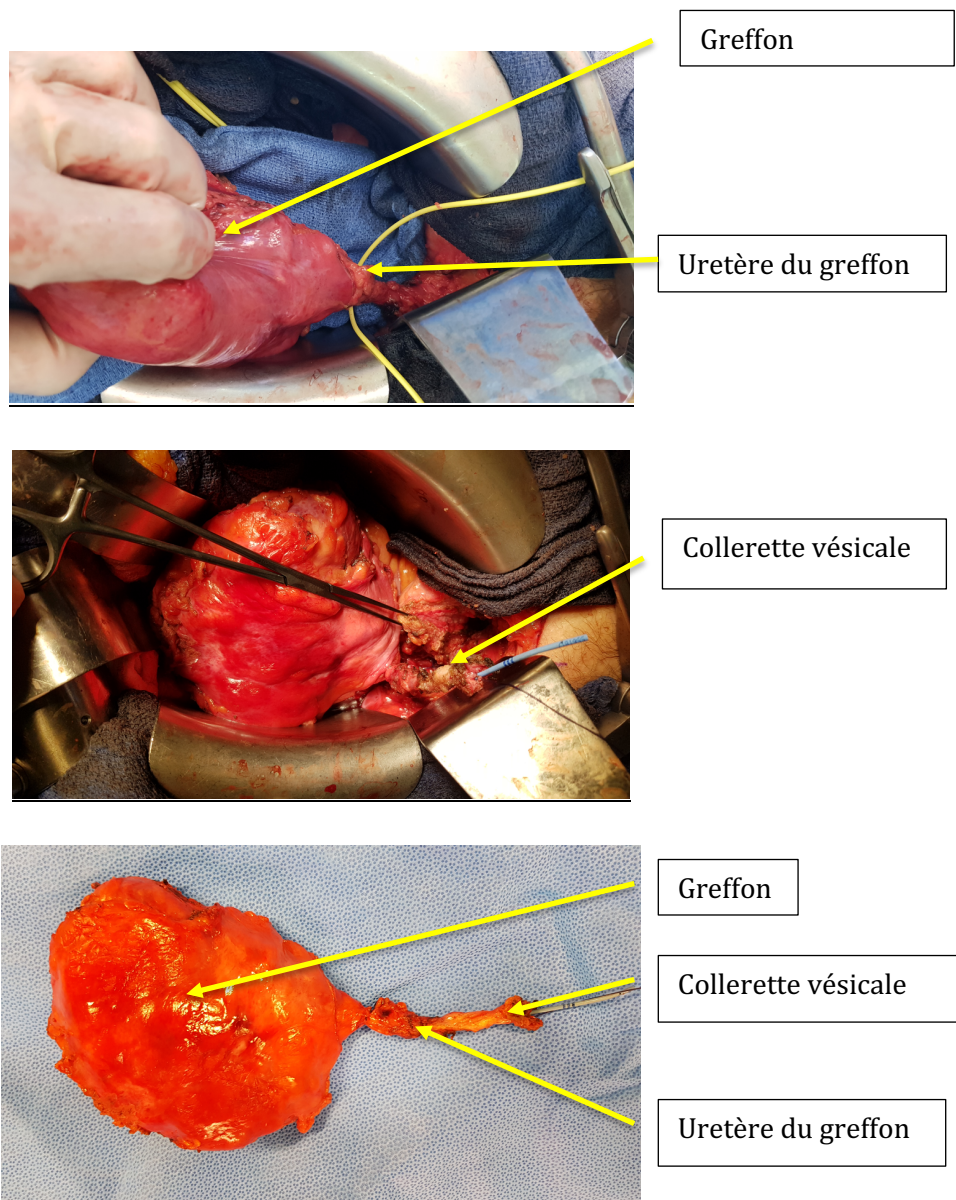
Dans notre série 7 patients ont bénéficié d'un traitement chirurgical :

- 1 traitement par vaporisation laser endoscopique.
- 1 urétérectomie isolée.
- 5 NUT avec collerette vésicale et arrêt du traitement IS.

1 patient a eu une chimiothérapie pour une forme métastatique d'emblée et reste vivant 64 mois après le diagnostic.

Aucun patient n'est décédé des suites de la prise en charge chirurgicale.

Avec un suivi médian de 57,39 mois les taux de survie globale des patients porteurs d'une tumeur du transplant étaient de 85,7% [IC95% : 33,4-97,8] à 12, 24 et 36 mois.



Icone 2 : Transplantectomie pour carcinome urothélial du greffon (F.Iborra,N.Abdo, CHU Lapeyronie de Montpellier).

6 : CONCLUSION

Les objectifs de cette étude étaient d'évaluer dans la population française l'incidence des tumeurs urothéliales de vessie, des VES natives et du transplant ainsi que la morbi mortalité de la prise en charge.

Les taux d'incidence des TVNIM et TVIM retrouvés sont comparables aux données de la littérature. Nous rapportons la série la plus importante de TVES (8 cas) et de tumeurs tu transplant (8 cas) décrite à ce jour dans une population caucasienne.

Dans la population des transplantés les options thérapeutiques, face à une tumeur urothéliale, restent les mêmes que dans la population générale. La BCGthérapie qui a longtemps été contre indiquée chez ces patients est réalisable sans complications. La chirurgie fait également partie de l'arsenal thérapeutique sans qu'il existe une morbidité post opératoire spécifique liée à la transplantation.

L'immunosuppression chez les transplantés présentant une néoplasie reste une question sans recommandations claires mais nos données laissent la porte ouverte à la transplantectomie avec un arrêt des immunosuppresseurs.

Les limites de notre étude viennent du caractère rétrospectif de celle-ci avec un nombre important de données manquantes. Le suivi médian reste faible. Cela est expliqué par le caractère incomplet des dossiers anciens, les dossiers plus complets étant plus récents avec un suivi médian plus faible.

Une actualisation régulière des données de cette étude est nécessaire. Une base française voir européenne des tumeurs urothéliales chez le transplanté rénal pourrait être envisagée afin de pouvoir répondre à certaines interrogations restantes.

BIBLIOGRAPHIE

1. Tufaro AP, Azoury SC, Crompton JG, Straughan DM, Reddy S, Prasad NB, et al. Rising incidence and aggressive nature of cutaneous malignancies after transplantation: An update on epidemiology, risk factors, management and surveillance. *Surg Oncol.* déc 2015;24(4):345-52.
2. Engels EA, Pfeiffer RM, Fraumeni JF, Kasiske BL, Israni AK, Snyder JJ, et al. Spectrum of Cancer Risk among U.S. Solid Organ Transplant Recipients: The Transplant Cancer Match Study. *Jama.* 2 nov 2011;306(17):1891-901.
3. Mourad G, Serre JE, Alméras C, Basel O, Garrigue V, Pernin V, et al. [Infectious and neoplastic complications after kidney transplantation]. *Nephrol Ther.* nov 2016;12(6):468-87.
4. Saint F, Irani J, Patard JJ, Salomon L, Hoznek A, Zammattio S, et al. Tolerability of bacille Calmette-Guérin maintenance therapy for superficial bladder cancer. *Urology.* mai 2001;57(5):883-8.
5. Wong G, Hayen A, Chapman JR, Webster AC, Wang JJ, Mitchell P, et al. Association of CKD and cancer risk in older people. *J Am Soc Nephrol JASN.* juin 2009;20(6):1341-50.
6. Butler AM, Olshan AF, Kshirsagar AV, Edwards JK, Nielsen ME, Wheeler SB, et al. Cancer incidence among US Medicare ESRD patients receiving hemodialysis, 1996-2009. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* mai 2015;65(5):763-72.
7. Stewart JH, Vajdic CM, van Leeuwen MT, Amin J, Webster AC, Chapman JR, et al. The pattern of excess cancer in dialysis and transplantation. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* oct 2009;24(10):3225-31.
8. Vajdic CM, McDonald SP, McCredie MRE, van Leeuwen MT, Stewart JH, Law M, et al. Cancer incidence before and after kidney transplantation. *JAMA.* 20 déc 2006;296(23):2823-31.
9. Heidland A, Bahner U, Vamvakas S. Incidence and spectrum of dialysis-associated cancer in three continents. *Am J Kidney Dis.* 1 févr 2000;35(2):347-51.
10. Yossepowitch O, Sagy I, Margel D, Baniel J. Urothelial carcinoma of the bladder in patients on hemodialysis: clinical characteristics and oncological outcomes. *J Urol.* avr 2012;187(4):1215-9.
11. Ehdaie B, Stukenborg GJ, Theodorescu D. Renal Transplant Recipients and Patients With End Stage Renal Disease Present With More Advanced Bladder Cancer. *J Urol.* 1 oct 2009;182(4):1482-7.
12. Kang C-H, Chen C-H, Chiang P-H. Primary Urothelial Carcinoma of the Upper Urinary Tract in Dialysis Patients with 5-year Follow-up. *Jpn J Clin Oncol.* 1 mars 2010;40(3):241-6.
13. Chen K-S, Lai M-K, Huang C-C, Chu S-H, Leu M-L. Urologic cancers in Uremic patients.

Am J Kidney Dis. 1 mai 1995;25(5):694-700.

14. Ou JH, Pan CC, Lin JS, Tzai TS, Yang WH, Chang CC, et al. Transitional cell carcinoma in dialysis patients. Eur Urol. janv 2000;37(1):90-4.

15. Wu M-J, Lian J-D, Yang C-R, Cheng C-H, Chen C-H, Lee W-C, et al. High cumulative incidence of urinary tract transitional cell carcinoma after kidney transplantation in Taiwan. Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found. juin 2004;43(6):1091-7.

16. Herr HW, Engen DE, Hostetler J. Malignancy in uremia: dialysis versus transplantation. J Urol. mai 1979;121(5):584-6.

17. Stewart JH, Bucciante G, Agodoa L, Gellert R, McCredie MRE, Lowenfels AB, et al. Cancers of the kidney and urinary tract in patients on dialysis for end-stage renal disease: analysis of data from the United States, Europe, and Australia and New Zealand. J Am Soc Nephrol JASN. janv 2003;14(1):197-207.

18. Holmäng S, Johansson SL. Synchronous bilateral ureteral and renal pelvic carcinomas: incidence, etiology, treatment and outcome. Cancer. 15 août 2004;101(4):741-7.

19. Kang C-H, Yu T-J, Hsieh H-H, Yang JW, Shu K, Huang C-C, et al. The development of bladder tumors and contralateral upper urinary tract tumors after primary transitional cell carcinoma of the upper urinary tract. Cancer. 15 oct 2003;98(8):1620-6.

20. De Torres Mateos JA, Banús Gassol JM, Palou Redorta J, Morote Robles J. Vesicorenal reflux and upper urinary tract transitional cell carcinoma after transurethral resection of recurrent superficial bladder carcinoma. J Urol. juill 1987;138(1):49-51.

21. Hurst FP, Jindal RM, Fletcher JJ, Dharnidharka V, Gorman G, Lechner B, et al. Incidence, predictors and associated outcomes of renal cell carcinoma in long-term dialysis patients. Urology. juin 2011;77(6):1271-6.

22. Master VA, Meng MV, Grossfeld GD, Koppie TM, Hirose R, Carroll PR. Treatment and outcome of invasive bladder cancer in patients after renal transplantation. J Urol. mars 2004;171(3):1085-8.

23. Buzzeo BD, Heisey DM, Messing EM. Bladder cancer in renal transplant recipients. Urology. oct 1997;50(4):525-8.

24. Cox J, Colli JL. Urothelial cancers after renal transplantation. Int Urol Nephrol. sept 2011;43(3):681-6.

25. Diller R, Gruber A, Wolters H, Senninger N, Spiegel H-U. Therapy and prognosis of tumors of the genitourinary tract after kidney transplantation. Transplant Proc. juin 2005;37(5):2089-92.

26. Elkentaoui H, Robert G, Pasticier G, Bernhard J-C, Couzi L, Merville P, et al. Therapeutic management of de novo urological malignancy in renal transplant recipients: the experience of the French Department of Urology and Kidney Transplantation from Bordeaux. Urology. janv 2010;75(1):126-32.

27. Neuzillet Y, Cabaniols L, Karam G, Salomon L, Barrou B, Petit J, et al. [Study of urothelial bladder tumours in renal transplant recipients]. Progres En Urol J Assoc

Francaise Urol Soc Francaise Urol. juin 2006;16(3):343-6.

28. Tomaszewski JJ, Larson JA, Smaldone MC, Hayn MH, Jackman SV. Management of Bladder Cancer following Solid Organ Transplantation. *Adv Urol*. 2011;2011:256985.

29. Estimated number of new cases in 2018, Europe, France, both sexes, all ages. [Internet]. gco.iarc.fr. 2018 [cité 11 mai 2019]. Disponible sur: <http://gco.iarc.fr/today/home>

30. Ouzzane A, Rouprêt M, Leon P, Yates DR, Colin P. [Epidemiology and risk factors of upper urinary tract tumors: literature review for the yearly scientific report of the French National Association of Urology]. *Progres En Urol J Assoc Francaise Urol Soc Francaise Urol*. nov 2014;24(15):966-76.

31. Ranasinghe WKB, Suh N, Hughes PD. Survival Outcomes in Renal Transplant Recipients With Renal Cell Carcinoma or Transitional Cell Carcinoma From the ANZDATA Database. *Exp Clin Transplant Off J Middle East Soc Organ Transplant*. avr 2016;14(2):166-71.

32. InfoCancer - ARCAGY - GINECO - Localisations - REIN ET VOIES URINAIRES - Tumeurs de la vessie - Maladie - L'épidémiologie [Internet]. [cité 5 mai 2019]. Disponible sur: <http://www.arcagy.org/infocancer/localisations/rein-et-voies-urinaires/cancer-vessie/maladie/avant-propos.html/>

33. Tufaro AP, Azoury SC, Crompton JG, Straughan DM, Reddy S, Prasad NB, et al. Rising incidence and aggressive nature of cutaneous malignancies after transplantation: An update on epidemiology, risk factors, management and surveillance. *Surg Oncol*. déc 2015;24(4):345-52.

34. Jenannin-Ligier K, Dantony E, Bossard N, Molinié F, Defossez G, Daubisse-Marliac L, et al. Projection de l'incidence et de la mortalité en France métropolitaine en 2017 - Rapport technique [Internet]. 2018 [cité 25 sept 2018]. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Projection-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-en-France-metropolitaine-en-2017-Rapport-technique>

35. Wimmer CD, Rentsch M, Crispin A, Illner WD, Arbogast H, Graeb C, et al. The janus face of immunosuppression - de novo malignancy after renal transplantation: the experience of the Transplantation Center Munich. *Kidney Int*. juin 2007;71(12):1271-8.

36. Dantal J, Hourmant M, Cantarovich D, Giral M, Blancho G, Dreno B, et al. Effect of long-term immunosuppression in kidney-graft recipients on cancer incidence: randomised comparison of two cyclosporin regimens. *Lancet Lond Engl*. 28 févr 1998;351(9103):623-8.

37. Teng MWL, Galon J, Fridman W-H, Smyth MJ. From mice to humans: developments in cancer immunoediting. *J Clin Invest*. sept 2015;125(9):3338-46.

38. Smyth MJ, Dunn GP, Schreiber RD. Cancer immunosurveillance and immunoediting: the roles of immunity in suppressing tumor development and shaping tumor immunogenicity. *Adv Immunol*. 2006;90:1-50.

39. Faull RJ, Hollett P, McDonald SP. Lymphoproliferative disease after renal transplantation in Australia and New Zealand. *Transplantation*. 27 juill 2005;80(2):193-7.

40. Marcén R. Immunosuppressive drugs in kidney transplantation: impact on patient

survival, and incidence of cardiovascular disease, malignancy and infection. *Drugs*. 12 nov 2009;69(16):2227-43.

41. Morelon E. Effets pro et anti-tumoraux des immunosuppresseurs en transplantation [Internet]. DIU Transplantation présenté à; 2008 2009 [cité 30 sept 2018]; Lyon. Disponible sur: <https://docplayer.fr/68791646-Effets-pro-et-anti-tumoraux-des-immunosuppresseurs-en-transplantation.html>

42. Thaunat O, Morelon E. [Cancer and immunosuppression: pro- and antitumoral effects of immunosuppressive drugs]. *Nephrol Ther*. mars 2005;1(1):23-30.

43. Mathew T, Kreis H, Friend P. Two-year incidence of malignancy in sirolimus-treated renal transplant recipients: results from five multicenter studies. *Clin Transplant*. août 2004;18(4):446-9.

44. Campistol JM, Eris J, Oberbauer R, Friend P, Hutchison B, Morales JM, et al. Sirolimus therapy after early cyclosporine withdrawal reduces the risk for cancer in adult renal transplantation. *J Am Soc Nephrol JASN*. févr 2006;17(2):581-9.

45. Kleinclauss F, Frontczak A, Terrier N, Thuret R, Timsit M-O. [Immunology and immunosuppression in kidney transplantation. ABO and HLA incompatible kidney transplantation]. *Progres En Urol J Assoc Francaise Urol Soc Francaise Urol*. nov 2016;26(15):977-92.

46. Ekberg H, Tedesco-Silva H, Demirbas A, Vitko S, Nashan B, Gürkan A, et al. Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation. *N Engl J Med*. 20 déc 2007;357(25):2562-75.

47. Kleinclauss F, Thuret R, Murez T, Timsit MO. [Urologic malignancies in renal transplant candidates and recipients]. *Progres En Urol J Assoc Francaise Urol Soc Francaise Urol*. nov 2016;26(15):1094-113.

48. Grulich AE, van Leeuwen MT, Falster MO, Vajdic CM. Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis. *Lancet Lond Engl*. 7 juill 2007;370(9581):59-67.

49. Wong G, Turner RM, Chapman JR, Howell M, Lim WH, Webster AC, et al. Time on dialysis and cancer risk after kidney transplantation. *Transplantation*. 15 janv 2013;95(1):114-21.

50. Penn I, Starzl TE. Malignant tumors arising de novo in immunosuppressed organ transplant recipients. *Transplantation*. oct 1972;14(4):407-17.

51. Chen KS, Lai MK, Huang CC, Chu SH, Leu ML. Urologic cancers in uremic patients. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. mai 1995;25(5):694-700.

52. Matas AJ, Simmons RL, Kjellstrand CM, Buselmeier TJ, Najarian JS. Increased incidence of malignancy during chronic renal failure. *Lancet Lond Engl*. 19 avr 1975;1(7912):883-6.

53. Ou JH, Pan CC, Lin JS, Tzai TS, Yang WH, Chang CC, et al. Transitional cell carcinoma in dialysis patients. *Eur Urol*. janv 2000;37(1):90-4.

54. Ringoir S, Vanholder R. Phagocytic function in the uremic patient. *Contrib Nephrol*.

1992;100:15-24.

55. Cendoroglo M, Jaber BL, Balakrishnan VS, Perianayagam M, King AJ, Pereira BJ. Neutrophil apoptosis and dysfunction in uremia. *J Am Soc Nephrol JASN*. janv 1999;10(1):93-100.

56. SOCIETE FRANCAISE DE MEDECINE DU TRAVAIL RECOMMANDATIONS DE BONNE PRATIQUE - PDF [Internet]. [cité 30 déc 2017]. Disponible sur: <http://docplayer.fr/2618746-Societe-francaise-de-medecine-du-travail-recommandations-de-bonne-pratique.html>

57. McLaughlin JK, Silverman DT, Hsing AW, Ross RK, Schoenberg JB, Yu MC, et al. Cigarette smoking and cancers of the renal pelvis and ureter. *Cancer Res*. 15 janv 1992;52(2):254-7.

58. Danpanich E, Kasiske BL. Risk factors for cancer in renal transplant recipients. *Transplantation*. 27 déc 1999;68(12):1859-64.

59. Ehdaie B, Furberg H, Zabor EC, Ostroff JS, Shariat SF, Bochner BH, et al. Impact of smoking status at diagnosis on disease recurrence and death in upper tract urothelial carcinoma. *BJU Int*. avr 2013;111(4):589-95.

60. Baris D, Karagas MR, Verrill C, Johnson A, Andrew AS, Marsit CJ, et al. A case-control study of smoking and bladder cancer risk: emergent patterns over time. *J Natl Cancer Inst*. 18 nov 2009;101(22):1553-61.

61. Prabharasuth D, Moses KA, Bernstein M, Dalbagni G, Herr HW. Management of bladder cancer after renal transplantation. *Urology*. avr 2013;81(4):813-9.

62. Kaldor JM, Day NE, Kittelmann B, Pettersson F, Langmark F, Pedersen D, et al. Bladder tumours following chemotherapy and radiotherapy for ovarian cancer: a case-control study. *Int J Cancer*. 27 sept 1995;63(1):1-6.

63. Pommer W, Bronder E, Klimpel A, Helmert U, Greiser E, Molzahn M. Urothelial cancer at different tumour sites: role of smoking and habitual intake of analgesics and laxatives. Results of the Berlin Urothelial Cancer Study. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. déc 1999;14(12):2892-7.

64. Johansson S, Wahlqvist L. Tumours of urinary bladder and ureter associated with abuse of phenacetin-containing analgesics. *Acta Pathol Microbiol Scand [A]*. nov 1977;85(6):768-74.

65. Colin P, Koenig P, Ballereau C, Phé V, Berthon N, Villers A, et al. [Sporadic upper urinary tract urothelial cell carcinomas: identification of interaction between toxic carcinogens and individuals genetic susceptibility]. *Progres En Urol J Assoc Francaise Urol Soc Francaise Urol*. janv 2010;20(1):1-10.

66. Berry A, Iriart X, Fillaux J, Magnaval J-F. [Urinary schistosomiasis and cancer]. *Bull Soc Pathol Exot* 1990. févr 1991;110(1):68-75.

67. Kamal MM, Soliman SM, Shokeir AA, Abol-Enein H, Ghoneim MA. Bladder carcinoma among live-donor renal transplant recipients: a single-centre experience and a review of the literature. *BJU Int*. janv 2008;101(1):30-5.

68. Su C-C, Lu J-L, Tsai K-Y, Lian I-B. Reduction in arsenic intake from water has different impacts on lung cancer and bladder cancer in an arseniasis endemic area in Taiwan. *Cancer Causes Control CCC*. janv 2011;22(1):101-8.
69. Chiang HS, Guo HR, Hong CL, Lin SM, Lee EF. The incidence of bladder cancer in the black foot disease endemic area in Taiwan. *Br J Urol*. mars 1993;71(3):274-8.
70. Cosyns JP, Jadoul M, Squifflet JP, De Plaen JF, Ferluga D, van Ypersele de Strihou C. Chinese herbs nephropathy: a clue to Balkan endemic nephropathy? *Kidney Int*. juin 1994;45(6):1680-8.
71. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Some traditional herbal medicines, some mycotoxins, naphthalene and styrene. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum*. 2002;82:1-556.
72. Kanaan N, Hassoun Z, Raggi C, Jadoul M, Mourad M, De Meyer M, et al. Long-term Outcome of Kidney Recipients Transplanted for Aristolochic Acid Nephropathy. *Transplantation*. févr 2016;100(2):416-21.
73. Boissier R, Hevia V, Bruins HM, Budde K, Figueiredo A, Lledó-García E, et al. The Risk of Tumour Recurrence in Patients Undergoing Renal Transplantation for End-stage Renal Disease after Previous Treatment for a Urological Cancer: A Systematic Review. *Eur Urol*. janv 2018;73(1):94-108.
74. Abramowicz D, Cochat P, Claas FHJ, Heemann U, Pascual J, Dudley C, et al. European Renal Best Practice Guideline on kidney donor and recipient evaluation and perioperative care. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. nov 2015;30(11):1790-7.
75. Mathur A, Kamat DM, Filipovich AH, Steinbuch M, Shapiro RS. Immunoregulatory abnormalities in patients with Epstein-Barr virus-associated B cell lymphoproliferative disorders. *Transplantation*. 15 avr 1994;57(7):1042-5.
76. Dalianis T, Hirsch HH. Human polyomaviruses in disease and cancer. *Virology*. 15 mars 2013;437(2):63-72.
77. Almérás C, Foulongne V, Garrigue V, Szwarc I, Vetromile F, Segondy M, et al. Does reduction in immunosuppression in viremic patients prevent BK virus nephropathy in de novo renal transplant recipients? A prospective study. *Transplantation*. 27 avr 2008;85(8):1099-104.
78. Abend JR, Jiang M, Imperiale MJ. BK virus and human cancer: innocent until proven guilty. *Semin Cancer Biol*. août 2009;19(4):252-60.
79. Chen C-H, Wen M-C, Wang M, Lian J-D, Cheng C-H, Wu M-J, et al. High incidence of malignancy in polyomavirus-associated nephropathy in renal transplant recipients. *Transplant Proc*. avr 2010;42(3):817-8.
80. Wang H-H, Liu K-L, Chu S-H, Tian Y-C, Lai P-C, Chiang Y-J. BK virus infection in association with posttransplant urothelial carcinoma. *Transplant Proc*. févr 2009;41(1):165-6.
81. Weinreb DB, Desman GT, Amolat-Apiado MJM, Burstein DE, Godbold JH, Johnson EM.

Polyoma virus infection is a prominent risk factor for bladder carcinoma in immunocompetent individuals. *Diagn Cytopathol.* mars 2006;34(3):201-3.

82. Rollison DE, Sexton WJ, Rodriguez AR, Kang LC, Daniel R, Shah KV. Lack of BK virus DNA sequences in most transitional-cell carcinomas of the bladder. *Int J Cancer.* 15 mars 2007;120(6):1248-51.

83. Alexiev BA, Randhawa P, Vazquez Martul E, Zeng G, Luo C, Ramos E, et al. BK virus-associated urinary bladder carcinoma in transplant recipients: report of 2 cases, review of the literature, and proposed pathogenetic model. *Hum Pathol.* mai 2013;44(5):908-17.

84. Husain E, Prowse DM, Ktori E, Shaikh T, Yaqoob M, Junaid I, et al. Human papillomavirus is detected in transitional cell carcinoma arising in renal transplant recipients. *Pathology (Phila).* 2009;41(3):245-7.

85. Ison MG, Nalesnik MA. An update on donor-derived disease transmission in organ transplantation. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* juin 2011;11(6):1123-30.

86. Watson CJE, Bradley JA. Evaluating the risk of cancer transmission to optimize organ usage. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* juin 2011;11(6):1113-4.

87. Kauffman HM. The United Network for Organ Sharing position on using donors with primary central nervous system malignancies. *Transplantation.* 15 mars 2005;79(5):622-3.

88. Engels EA, Castenson D, Pfeiffer RM, Kahn A, Pawlish K, Goodman MT, et al. Cancers among US organ donors: a comparison of transplant and cancer registry diagnoses. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* juin 2014;14(6):1376-82.

89. Xiao D, Craig JC, Chapman JR, Dominguez-Gil B, Tong A, Wong G. Donor cancer transmission in kidney transplantation: a systematic review. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* oct 2013;13(10):2645-52.

90. Ferreira GF, de Oliveira RA, Jorge LB, Nahas WC, Saldanha LB, Ianhez LE, et al. Urothelial carcinoma transmission via kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* févr 2010;25(2):641-3.

91. Michel Ortega RM, Wolff DJ, Schandl CA, Drabkin HA. Urothelial carcinoma of donor origin in a kidney transplant patient. *J Immunother Cancer.* 2016;4:63.

92. Yamamoto N, Nagai A, Kuriyama M, Ishihara S, Ohya I, Deguchi T. Identification of the origin of a vesical mass occurring after cadaveric renal transplantation using short tandem repeat markers. *Urol Int.* 2000;64(3):159-61.

93. Master VA, Meng MV, Koppie TM, Carroll PR, Grossfeld GD. Origin of urothelial carcinoma after renal transplant determined by fluorescence in situ hybridization. *J Urol.* juin 2002;167(6):2521-2.

94. Conlon PJ, Smith SR. Transmission of cancer with cadaveric donor organs. *J Am Soc Nephrol JASN.* juill 1995;6(1):54-60.

95. Nalesnik MA, Woodle ES, Dimaio JM, Vasudev B, Teperman LW, Covington S, et al. Donor-transmitted malignancies in organ transplantation: assessment of clinical risk. *Am J*

Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg. juin 2011;11(6):1140-7.

96. Takahara S, Nakatani T, Yoshida K, Teraoka S. Living Unrelated Kidney Transplantation from a Donor with Ureteral Cancer Jeopardizes Survival of Donor and Recipient. *Am J Transplant*. 2008;8(11):2479-2479.

97. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. nov 2009;9 Suppl 3:S1-155.

98. Kao Y-L, Ou Y-C, Yang C-R, Ho H-C, Su C-K, Shu K-H. Transitional cell carcinoma in renal transplant recipients. *World J Surg*. août 2003;27(8):912-6.

99. Kato T, Kakuta Y, Abe T, Yamanaka K, Imamura R, Okumi M, et al. The benefits of cancer screening in kidney transplant recipients: a single-center experience. *Cancer Med*. févr 2016;5(2):153-8.

100. Wong G, Chapman JR, Craig JC. Cancer screening in renal transplant recipients: what is the evidence? *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*. mars 2008;3 Suppl 2:S87-100.

101. Lin SH, Luo HL, Chen YT, Cheng YT. Using Hematuria as Detection of Post-kidney Transplantation Upper Urinary Tract Urothelial Carcinoma Is Associated With Delayed Diagnosis of Cancer Occurrence. *Transplant Proc*. juin 2017;49(5):1061-3.

102. Gattegno B, Chopin D. [Diagnosis of superficial bladder tumors]. *Progres En Urol J Assoc Francaise Urol Soc Francaise Urol*. nov 2001;11(5):993-1019.

103. Barrett WL, First MR, Aron BS, Penn I. Clinical course of malignancies in renal transplant recipients. *Cancer*. 1 oct 1993;72(7):2186-9.

104. Miao Y, Everly JJ, Gross TG, Tevar AD, First MR, Alloway RR, et al. De novo cancers arising in organ transplant recipients are associated with adverse outcomes compared with the general population. *Transplantation*. 15 mai 2009;87(9):1347-59.

105. Cancer de la vessie / Données par localisation / Cancers / Maladies chroniques et traumatismes / Dossiers thématiques / Accueil [Internet]. [cité 17 mai 2019]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Cancers/Donnees-par-localisation/Cancer-de-la-vessie>

106. Chiang Y-J, Yang P-S, Wang H-H, Lin K-J, Liu K-L, Chu S-H, et al. Urothelial cancer after renal transplantation: an update. *Transplant Proc*. avr 2012;44(3):744-5.

107. Rouprêt M, Neuzillet Y, Masson-Lecomte A, Colin P, Compérat E, Dubosq F, et al. [CCAFU french national guidelines 2016-2018 on bladder cancer]. *Progres En Urol J Assoc Francaise Urol Soc Francaise Urol*. nov 2016;27 Suppl 1:S67-91.

108. Roumeguère T, Broeders N, Jayaswal A, Rorive S, Quackels T, Pozdizik A, et al. Bacillus Calmette-Guerin therapy in non-muscle-invasive bladder carcinoma after renal transplantation for end-stage aristolochic acid nephropathy. *Transpl Int Off J Eur Soc Organ Transplant*. févr 2015;28(2):199-205.

109. Palou J, Angerri O, Segarra J, Caparrós J, Guirado L, Diaz JM, et al. Intravesical bacillus Calmette-Guérin for the treatment of superficial bladder cancer in renal transplant patients. *Transplantation*. 27 nov 2003;76(10):1514-6.

110. Tillou X, Raynal G, Limani K, Saint F, Petit J. [Carcinoma in situ in bladder and urethra among renal transplanted patient: failure of BCG therapy]. *Progres En Urol J Assoc Francaise Urol Soc Francaise Urol*. déc 2008;18(13):1097-9.
111. Durek C, Rüsç-Gerdes S, Jocham D, Böhle A. Interference of modern antibacterials with bacillus Calmette-Guerin viability. *J Urol*. déc 1999;162(6):1959-62.
112. Lamm DL. Efficacy and safety of bacille Calmette-Guérin immunotherapy in superficial bladder cancer. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. sept 2000;31 Suppl 3:S86-90.
113. Lamm DL, van der Meijden PM, Morales A, Brosman SA, Catalona WJ, Herr HW, et al. Incidence and treatment of complications of bacillus Calmette-Guerin intravesical therapy in superficial bladder cancer. *J Urol*. mars 1992;147(3):596-600.
114. Becich MJ, Carroll S, Ratliff TL. Internalization of bacille Calmette-Guerin by bladder tumor cells. *J Urol*. juin 1991;145(6):1316-24.
115. Alexandroff AB, Jackson AM, O'Donnell MA, James K. BCG immunotherapy of bladder cancer: 20 years on. *Lancet Lond Engl*. 15 mai 1999;353(9165):1689-94.
116. Neuzillet Y, Davin J-L, Lechevallier E. [Intravesical BCG instillations for the treatment of superficial bladder tumours in renal transplant recipients]. *Progres En Urol J Assoc Francaise Urol Soc Francaise Urol*. févr 2006;16(1):32-5.
117. Halloran PF. Immunosuppressive drugs for kidney transplantation. *N Engl J Med*. 23 déc 2004;351(26):2715-29.
118. Jr CAJ, Travers P, Walport M, Shlomchik MJ, Jr CAJ, Travers P, et al. *Immunobiology*. 5th éd. Garland Science; 2001.
119. Wang H-B, Hsieh H-H, Chen Y-T, Chiang C-Y, Cheng Y-T. The outcome of post-transplant transitional cell carcinoma in 10 renal transplant recipients. *Clin Transplant*. déc 2002;16(6):410-3.
120. Lamm DL, Blumenstein BA, Crissman JD, Montie JE, Gottesman JE, Lowe BA, et al. Maintenance bacillus Calmette-Guerin immunotherapy for recurrent TA, T1 and carcinoma in situ transitional cell carcinoma of the bladder: a randomized Southwest Oncology Group Study. *J Urol*. avr 2000;163(4):1124-9.
121. Swietek N, Waldert M, Susani M, Schatzl G, Klatte T. Intravesical bacillus Calmette-Guérin instillation therapy for non-muscle-invasive bladder cancer following solid organ transplantation. *Wien Klin Wochenschr*. avr 2013;125(7-8):189-95.
122. Rouprêt M, Neuzillet Y, Larré S, Pignot G, Coloby P, Rébillard X, et al. [Guidelines for good practice of intravesical instillations of BCG and mitomycin C from the French national cancer committee (CC-AFU) for non-muscle invasive bladder cancer]. *Progres En Urol J Assoc Francaise Urol Soc Francaise Urol*. nov 2012;22(15):920-31.
123. Vegt PD, van der Meijden AP, Sylvester R, Brausi M, Hörtl W, de Balincourt C. Does isoniazid reduce side effects of intravesical bacillus Calmette-Guerin therapy in superficial bladder cancer? Interim results of European Organization for Research and Treatment of Cancer Protocol 30911. *J Urol*. avr 1997;157(4):1246-9.

124. Sun H-Y, Singh N. Should intravesical Bacillus Calmette-Guérin be employed in transplant recipients with bladder carcinoma? *Transpl Infect Dis Off J Transplant Soc.* 1 août 2010;12(4):358-62.
125. Rouprêt M, Neuzillet Y, Masson-Lecomte A, Colin P, Compérat E, Dubosq F, et al. [CCAFU french national guidelines 2016-2018 on bladder cancer]. *Progres En Urol J Assoc Francaise Urol Soc Francaise Urol.* nov 2016;27 Suppl 1:S67-91.
126. Wallerand H, Ravaud A, Ferrière J-M. Bladder cancer in patients after organ transplantation. *Curr Opin Urol.* sept 2010;20(5):432-6.
127. Denzinger S, Fritsche H-M, Otto W, Blana A, Wieland W-F, Burger M. Early versus deferred cystectomy for initial high-risk pT1G3 urothelial carcinoma of the bladder: do risk factors define feasibility of bladder-sparing approach? *Eur Urol.* janv 2008;53(1):146-52.
128. Fritsche H-M, Burger M, Svatek RS, Jeldres C, Karakiewicz PI, Novara G, et al. Characteristics and outcomes of patients with clinical T1 grade 3 urothelial carcinoma treated with radical cystectomy: results from an international cohort. *Eur Urol.* févr 2010;57(2):300-9.
129. Yin M, Joshi M, Meijer RP, Glantz M, Holder S, Harvey HA, et al. Neoadjuvant Chemotherapy for Muscle-Invasive Bladder Cancer: A Systematic Review and Two-Step Meta-Analysis. *The Oncologist.* 2016;21(6):708-15.
130. Zargar-Shoshtari K, Zargar H, Dinney CP, Ercole CE, Sharma P, Kovac E, et al. Clinical and therapeutic factors associated with adverse pathological outcomes in clinically node-negative patients treated with neoadjuvant cisplatin-based chemotherapy and radical cystectomy. *World J Urol.* mai 2016;34(5):695-701.
131. Benisovich VI, Silverman L, Slifkin R, Stone N, Cohen E. Cisplatin-based chemotherapy in renal transplant recipients. A case report and a review of the literature. *Cancer.* 1 janv 1996;77(1):160-3.
132. Zhu Y, Xiao J, Guo Y, Lin J, Zhang L, Tian YE. Chemotherapy for urothelial carcinoma in renal transplantation patients: Initial results from a single center. *Mol Clin Oncol.* nov 2015;3(6):1387-91.
133. Wang ZP, Wang WY, Zhu YC, Xiao J, Lin J, Guo YW, et al. Adjuvant Chemotherapy With Gemcitabine Plus Cisplatin for Kidney Transplant Patients With Locally Advanced Transitional Cell Carcinoma: A Single-center Experience. *Transplant Proc.* août 2016;48(6):2076-9.
134. Moses KA, Bochner BH, Prabharasuth D, Sfakianos JP, Bernstein M, Herr HW, et al. Radical cystectomy and orthotopic urinary reconstruction in patients with bladder cancer after renal transplantation: clinical outcomes and description of technique. *Transplant Proc.* mai 2013;45(4):1661-6.
135. Demirdag C, Citgez S, Talat Z, Onal B. Management of Bladder Cancer After Renal Transplantation. *Transplant Proc.* mars 2017;49(2):293-6.
136. Manassero F, Di Paola G, Mogorovich A, Giannarini G, Boggi U, Selli C. Orthotopic bladder substitute in renal transplant recipients: experience with Studer technique and literature review. *Transpl Int Off J Eur Soc Organ Transplant.* sept 2011;24(9):943-8.

137. Lang H, de Petriconi R, Wenderoth U, Volkmer BG, Hautmann RE, Gschwend JE. Orthotopic ileal neobladder reconstruction in patients with bladder cancer following renal transplantation. *J Urol.* mars 2005;173(3):881-4.
138. Koutani A, Lechevallier E, Coulange C. [Infiltrating bladder tumor in a renal transplant patient: cystectomy with prostatic conservation and enterocystoplasty]. *Progres En Urol J Assoc Francaise Urol Soc Francaise Urol.* avr 1997;7(2):277-80.
139. Seisen T, Granger B, Colin P, Léon P, Utard G, Renard-Penna R, et al. A Systematic Review and Meta-analysis of Clinicopathologic Factors Linked to Intravesical Recurrence After Radical Nephroureterectomy to Treat Upper Tract Urothelial Carcinoma. *Eur Urol.* juin 2015;67(6):1122-33.
140. Ketsuwan C, Sangkum P, Sirisreetreerux P, Viseshsindh W, Patcharatrakul S, Kongcharoensombat W. Laparoscopic Bilateral Nephro-Ureterectomy Approach for Complete Urinary Tract Extirpation for the Treatment of Multifocal Urothelial Carcinoma in a Kidney Transplant Patient: A Case Report and Literature Review. *Transplant Proc.* sept 2015;47(7):2265-9.
141. Holton MR, Van Zijl PS, Oberle WT, Jacobs SC, Sklar GN. Complete urinary tract extirpation: the University of Maryland experience. *Urology.* juill 2006;68(1):65-9.
142. Cooke T, Ciancio G, Burke GW, Soloway MS, Manoharan M. Orthotopic ileal neobladder reconstruction after renal transplant. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* nov 2007;7(11):2630-3.
143. Clark PE, Stein JP, Groshen SG, Miranda G, Cai J, Lieskovsky G, et al. The management of urethral transitional cell carcinoma after radical cystectomy for invasive bladder cancer. *J Urol.* oct 2004;172(4 Pt 1):1342-7.
144. Guleryuz K, Doerfler A, Cudas R, Coffin G, Hubert J, Lechevallier E, et al. A national study of kidney graft tumor treatments: Toward ablative therapy. *Surgery.* 2016;160(1):237-44.
145. Wu J-T, Wan F-C, Gao Z-L, Wang J-M, Yang D-D. Transperitoneal laparoscopic nephroureterectomy for native upper tract urothelial carcinoma in renal transplant recipients. *World J Urol.* févr 2013;31(1):135-9.
146. Neuzillet Y, Colin P, Phé V, Shariat SF, Rouprêt M. [Surgical treatment of upper tract urothelial carcinomas by nephroureterectomy: state of the art review for the yearly scientific report of the French National Association of Urology]. *Progres En Urol J Assoc Francaise Urol Soc Francaise Urol.* nov 2014;24(15):1021-9.
147. Ye J, Ma L, Huang Y, Hou X, Xiao C, Zhao L, et al. Retroperitoneal laparoscopic nephroureterectomy with bladder cuff excision for native upper tract transitional cell carcinoma ipsilateral to a transplanted kidney. *Urology.* déc 2010;76(6):1395-9.
148. Tunner WS, Whitsell JC, Rubin AL, Stenzel KH, David DS, Riggio RR, et al. Renal transplantation in children with corrected abnormalities of the lower urinary tract. *J Urol.* juill 1971;106(1):133-9.
149. Surange RS, Johnson RWG, Tavakoli A, Parrott NR, Riad HN, Campbell BA, et al. Kidney transplantation into an ileal conduit: a single center experience of 59 cases. *J Urol.*

nov 2003;170(5):1727-30.

150. Marchal S, Kalfa N, Iborra F, Badet L, Karam G, Broudeur L, et al. LONG-TERM OUTCOME OF RENAL TRANSPLANTATION IN PATIENTS WITH CONGENITAL LOWER URINARY TRACT MALFORMATIONS: A MULTICENTER STUDY. *Transplantation*. 4 avr 2019;

151. Chechile G, Klein EA, Bauer L, Novick AC, Montie JE. Functional equivalence of end and loop ileal conduit stomas. *J Urol*. mars 1992;147(3):582-6.

152. Fournier R, Cudas-Duarte R, Daily T, Martin X, Badet L, Fassi-Fehri H. Long-term kidney transplant survival in patients with continent urinary diversion. *Int J Urol Off J Jpn Urol Assoc*. nov 2017;24(11):787-92.

153. Thoeny HC, Sonnenschein MJ, Madersbacher S, Vock P, Studer UE. Is ileal orthotopic bladder substitution with an afferent tubular segment detrimental to the upper urinary tract in the long term? *J Urol*. nov 2002;168(5):2030-4; discussion 2034.

154. Airolidi A, Volpe A, Billia M, Marchioro G, Fenoglio R, Lazzarich E, et al. Is renal living-donor transplantation indicated in adult patients with orthotopic ileal neobladder? Lessons learned from a clinical case. *Eur Urol*. nov 2010;58(5):788-91.

155. Marechal JM, Sanseverino R, Gelet A, Martin X, Salas M, Dubernard JM. Continent cutaneous Ileostomy (Kock pouch) prior to renal transplantation. *Br J Urol*. avr 1990;65(4):317-21.

156. Wang J, Xing N, Zhang X, Yan Y, Zhang J, Li X, et al. Orthotopic ileal neobladder reconstruction in patients with recurring bladder cancer after renal transplantation--a report of two cases and a review of the literature. *Clin Transplant*. oct 2009;23(5):700-4.

157. Perabo FG, Schultze-Seemann W. Continent orthotopic ileal neobladder after kidney transplant in a female patient with multifocal transitional cell carcinoma. *J Urol*. mai 1998;159(5):1635-6.

158. Kamal MM, Soliman SM, Shokeir AA, Abol-Enein H, Ghoneim MA. Bladder carcinoma among live-donor renal transplant recipients: a single-centre experience and a review of the literature. *BJU Int*. janv 2008;101(1):30-5.

159. Yakupoglu HY, Corsenca A, Wahl P, Wüthrich RP, Ambühl PM. Posttransplant acidosis and associated disorders of mineral metabolism in patients with a renal graft. *Transplantation*. 15 nov 2007;84(9):1151-7.

160. Kocot A, Spahn M, Loeser A, Lopau K, Gerharz EW, Riedmiller H. Long-term results of a staged approach: continent urinary diversion in preparation for renal transplantation. *J Urol*. nov 2010;184(5):2038-42.

161. Riedmiller H, Gerharz EW, Köhl U, Weingärtner K. Continent urinary diversion in preparation for renal transplantation: a staged approach. *Transplantation*. 27 déc 2000;70(12):1713-7.

162. Morelon E. Comment et dans quelles circonstances changer le traitement immunosuppresseur? Chez un patient présentant ou ayant présenté un cancer [Internet]. Communication Orale présenté à: 15ème congrès SFNDT; 2013; Nantes. Disponible sur:

<https://societedenephrologie.zenfolio.com/p323810089/h1A91125C#h1a91125c>

163. Horn M, Phebus C, Blatt J. Cancer chemotherapy after solid organ transplantation. *Cancer*. 1 oct 1990;66(7):1468-71.
164. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, Hutson TE, Porta C, Bracarda S, et al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet Lond Engl*. 9 août 2008;372(9637):449-56.
165. Knoll GA, Kokolo MB, Mallick R, Beck A, Buenaventura CD, Ducharme R, et al. Effect of sirolimus on malignancy and survival after kidney transplantation: systematic review and meta-analysis of individual patient data. *BMJ*. 24 nov 2014;349:g6679.
166. Rival-Tringali A-L, Euvrard S, Decullier E, Claudy A, Faure M, Kanitakis J. Conversion from calcineurin inhibitors to sirolimus reduces vascularization and thickness of post-transplant cutaneous squamous cell carcinomas. *Anticancer Res*. juin 2009;29(6):1927-32.
167. Alberú J, Pascoe MD, Campistol JM, Schena FP, Rial MDC, Polinsky M, et al. Lower malignancy rates in renal allograft recipients converted to sirolimus-based, calcineurin inhibitor-free immunotherapy: 24-month results from the CONVERT trial. *Transplantation*. 15 août 2011;92(3):303-10.
168. Kauffman HM, Cherikh WS, Cheng Y, Hanto DW, Kahan BD. Maintenance immunosuppression with target-of-rapamycin inhibitors is associated with a reduced incidence of de novo malignancies. *Transplantation*. 15 oct 2005;80(7):883-9.
169. AlBugami M, Kiberd B. Malignancies: pre and post transplantation strategies. *Transplant Rev Orlando Fla*. avr 2014;28(2):76-83.
170. Ghasemian SR, Guleria AS, Light JA, Sasaki TM. MULTICENTRIC RENAL CELL CARCINOMA IN A TRANSPLANTED KIDNEY. *Transplantation*. oct 1997;64(8):1205.
171. Mokos I, Pasini J, Stern-Padovan R, Mrsic S, Ries S. Conservative Surgical Treatment of Low-Grade Urothelial Carcinoma in the Renal Allograft Recipient: A Case Report. *Transplant Proc*. 1 juin 2006;38(5):1363-5.
172. Hevia V, Gómez V, Álvarez S, Díez Nicolás V, Gómez del Cañizo C, Orosa A, et al. Transitional Cell Carcinoma of the Kidney Graft: An Extremely Uncommon Presentation of Tumor in Renal Transplant Recipients. *Case Rep Transplant [Internet]*. 2013 [cité 26 nov 2017];2013. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3677624/>
173. Gökçe Mİ, Kocaay AF, Aktürk S, Tüzüner A. Urothelial carcinoma of the allograft kidney developed in a renal transplant patient. *Turk J Urol*. sept 2016;42(3):213-5.
174. Hong YA, Hwang HS, Sul HJ, Kim SY, Chang YK. Transitional cell carcinoma involving graft kidney in a kidney transplant recipient: a case report. *BMC Nephrol*. 21 sept 2017;18(1):299.
175. Apel H, Walschburger-Zorn K, Häberle L, Wach S, Engehausen DG, Wullich B. De novo malignancies in renal transplant recipients: experience at a single center with 1882 transplant patients over 39 yr. *Clin Transplant*. 2013;27(1):E30-6.
176. Dalianis T, Hirsch HH. Human polyomaviruses in disease and cancer. *Virology*. 15 mars 2013;437(2):63-72.

177. Papadimitriou JC, Randhawa P, Rinaldo CH, Drachenberg CB, Alexiev B, Hirsch HH. BK Polyomavirus Infection and Renourinary Tumorigenesis. *Am J Transplant.* 1 févr 2016;16(2):398-406.
178. Saquib R, Barri YM, Saad R, Savino DA, Rice KM, Hays SR, et al. Transitional cell carcinoma of renal allograft associated with BK virus infection. *Dial Transplant.* 1 déc 2009;38(12):518-9.
179. Li JYZ, Fang D, Yong TY, Klebe S, Juneja R, Gleadle JM. Transitional cell carcinoma in a renal allograft with BK nephropathy. *Transpl Infect Dis Off J Transplant Soc.* déc 2013;15(6):E270-272.
180. McDaid J, Farkash EA, Steele DJR, Martins PN, Kotton CN, Elias N, et al. Transitional cell carcinoma arising within a pediatric donor renal transplant in association with BK nephropathy. *Transplantation.* 15 mars 2013;95(5):e28-30.
181. Oikawa M, Hatakeyama S, Fujita T, Murakami R, Hagiwara K, Narita T, et al. BK virus-associated urothelial carcinoma of a ureter graft in a renal transplant recipient: a case report. *Transplant Proc.* 2014;46(2):616-9.
182. Saleeb R, Faragalla H, Yousef GM, Stewart R, Streutker CJ. Malignancies arising in allograft kidneys, with a first reported translocation RCC post-transplantation: A case series. *Pathol Res Pract.* août 2015;211(8):584-7.
183. Abend JR, Jiang M, Imperiale MJ. BK virus and human cancer: Innocent until proven guilty. *Semin Cancer Biol.* 1 août 2009;19(4):252-60.
184. Wang H-H, Liu K-L, Chu S-H, Tian Y-C, Lai P-C, Chiang Y-J. BK virus infection in association with posttransplant urothelial carcinoma. *Transplant Proc.* févr 2009;41(1):165-6.
185. Robles C, Viscidi R, Malats N, Silverman DT, Tardon A, Garcia-Closas R, et al. Bladder cancer and seroreactivity to BK, JC and Merkel cell polyomaviruses: the Spanish bladder cancer study. *Int J Cancer.* 1 août 2013;133(3):597-603.
186. Newton R, Ribeiro T, Casabonne D, Alvarez E, Touzé A, Key T, et al. Antibody levels against BK virus and prostate, kidney and bladder cancers in the EPIC-Oxford cohort. *Br J Cancer.* 28 nov 2005;93(11):1305-6.
187. Bouvard V, Baan RA, Grosse Y, Lauby-Secretan B, Ghissassi FE, Benbrahim-Tallaa L, et al. Carcinogenicity of malaria and of some polyomaviruses. *Lancet Oncol.* 1 avr 2012;13(4):339-40.
188. Barkan GA, Wojcik EM, Nayar R, Savic-Prince S, Quek ML, Kurtycz DFI, et al. The Paris System for Reporting Urinary Cytology: The Quest to Develop a Standardized Terminology. *Acta Cytol.* 2016;60(3):185-97.
189. Besarani D, Cranston D. Urological malignancy after renal transplantation. *BJU Int.* 1 sept 2007;100(3):502-5.

Annexe 1 Classification des complications chirurgicales selon Clavien

La classification des complications chirurgicales selon Clavien

Grade	Définition	Exemples
Grade I	Tout évènement post-opératoire indésirable ne nécessitant pas de traitement médical, chirurgical, endoscopique ou radiologique. Les seuls traitements autorisés sont les antiémétiques, antipyrétiques, antalgiques, diurétiques, électrolytes et la physiothérapie.	Iléus, abcès de paroi mis à plat au chevet du patient
Grade II	Complication nécessitant un traitement médical n'étant pas autorisé dans le grade I.	Thrombose veineuse périphérique, nutrition parentérale totale, transfusion
Grade III	Complication nécessitant un traitement chirurgical, endoscopique ou radiologique.	
IIIa	Sans anesthésie générale	Ponction guidée radiologiquement
IIIb	Sous anesthésie générale	Reprise chirurgicale pour saignement ou autre cause
Grade IV	Complication engageant le pronostic vital et nécessitant des soins intensifs	
IVa	Défaillance d'un organe	Dialyse
IVb	Défaillance multi-viscérale	
Grade V	Décès	
Suffixe d	Complication en cours au moment de la sortie du patient nécessitant un suivi ultérieur (d = discharge)	

Annexe 2 : Classification des effets indésirables liés à la BCG thérapie (4)

CLASSE I CLASSE IA SIGNES GENERAUX	CLASSE II CLASSE IIA SIGNES GENERAUX	CLASSE III CLASSE IIIA SIGNES GENERAUX	CLASSE IV CLASSE IV
☐ Syndrome grippal (1222 OMS) > à 2h et < à 48h ☐ T°C (725 OMS) _ 38° et < 38.5° Durée: ☐ Douleurs musculaires < G3 (73 OMS) ☐ Asthénie (716 OMS) < G3	☐ Syndrome grippal G1 ou G2 _ à 48h et < à 7 Jours ☐ T°C _ à 38.5° et < à 48 heures _ à 39.5° et < à 12 heures ☐ Douleurs musculaires = G3 ☐ Asthénie = G3	☐ Syndrome grippal _ à 7 Jours ☐ T°C _ à 39.5° et > à 12 heures _ à 38.5° et > à 48 heures ☐ Réactions allergiques <u>Grade 1</u>= œdème <u>Grade 2</u>= Bronchospasme régressif sous traitement per os <u>Grade 3</u>= Bronchospasme régressif sous traitement parentéral <u>Grade 4</u>= Choc anaphylactique <i>Définition NIAID 94</i> ☐ Rash cutané (27 OMS) <u>Grade 1</u>= Erythème <u>Grade 2</u>= Desquamation sèche prurit ou vésicules <u>Grade 3</u>= Desquamation suintante ou ulcération <u>Grade 4</u>= Dermite exfoliatrice avec nécrose cutanée <i>Définition OMS 79 + NIAID 94</i> ☐ Arthrites (63 OMS) ☐ Uvéite iridocyclite	☐ Collapsus cardio vasculaire (499 OMS) ☐ Détresse respiratoire aiguë (528 OMS) ☐ CIVD (1175 OMS) ☐ Hépatite (350 OMS) <u>Grade 1</u> = Transa : 1.2-2.5 X Nle <u>Grade 2</u> = Transa : 2.6-5 X Nle <u>Grade 3</u> = Transa : 5.1-10 X Nle <u>Grade 4</u> = Transa : > à 10 X Nle <i>Définition OMS 79 + NIAID 91</i> ☐ Septicémie (744 OMS) -Miliaire -Infection vasculaire -Infection de prothèse
CLASSE IB SIGNES LOCAUX > à 2h et < à 48h ☐ Cystite (599 OMS) ☐ Pollakiurie nocturne (613 OMS) > 2 et < à 5 Mictions /Nuit ☐ Pollakiurie diurne > 6 et < à 20 Mictions /Jour ☐ Impériosités mictionnelles (IM) < G3 <u>Grade 1</u>= Minimales ou modérées <u>Grade 2</u>= Sévères sans fuite <u>Grade 3</u>= Sévères avec fuites ☐ Hématurie (604 OMS) < G3 <u>Grade 1</u>= sans caillot <u>Grade 2</u>= avec caillots <u>Grade 3</u>= obstruction ou transfusion nécessaire <i>Définition OMS 79 + NCI 93</i> ☐ Brûlures Mictionnelles < à G3 ☐ Fuites fin de miction (156 OMS) < à G3 ☐ Fuites à l'effort (156 OMS) < G3 ☐ Dysurie (601 OMS) < G3 SIGNES REGIONAUX ☐ Douleurs sus pubiennes isolées < G3 ☐ Douleurs rénales isolées < G3 ☐ Douleurs péri-anales < G3 ☐ Constipation < G3	CLASSE IIB SIGNES LOCAUX ☐ Cystite (599 OMS) <u>G1 ou G2 _ à 48h</u> <u>et < à 7 Jours</u> ou signes cliniques sévères (G3) ☐ Pollakiurie nocturne _ à 5 Mictions /Nuit ☐ Pollakiurie diurne _ à 20 Mictions /Jour ☐ IM = G3 ☐ Hématurie = G3 ☐ Brûlures Mictionnelles = G3 ☐ Fuites fin de miction = G3 ☐ Fuites à l'effort = G3 ☐ Dysurie = G3 SIGNES REGIONAUX ☐ Douleurs sus pubiennes = G3 ☐ Douleurs rénales = G3 ☐ Douleurs péri-anales = G3 ☐ Constipation = G3	CLASSE IIIB SIGNES LOCAUX ☐ Cystite (599 OMS) _ à 7 Jours ou SIGNES REGIONAUX ☐ Prostatite (632 OMS) ☐ Epididymite (1076 OMS) ☐ Orchite (1133 OMS) ☐ Abcès rénal (616 OMS) ☐ Sténose urétrale (621 OMS)	

Annexe 3 : Classification des TVES haut risque et bas risque (AFU 2018-2020)

Tableau 2. Classification des TVES à haut et bas risque.	
TVES à haut risque	
<i>Facteurs cliniques</i>	Hydronéphrose Haut grade sur biopsie en URSS Haut grade cytologique Caractère potentiellement incomplet du traitement conservateur Lésion infiltrante en imagerie Lésions multifocales Échec du traitement conservateur
<i>Facteurs liés au patient</i>	Tabagisme Antécédent de lésion vésicale et/ou de cystectomie
TVES à faible risque	
<i>Facteurs cliniques</i>	Bas grade sur biopsie en URSS Bas grade cytologique Résection potentiellement complète en cas de traitement conservateur Lésion non-infiltrante en imagerie Lésion unifocale Suivi endoscopique et en imagerie possible et accepté par le patient

SERMENT

- *En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Être suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.*
- *Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.*
- *Admis (e) dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.*
- *Respectueux (se) et reconnaissant (e) envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.*
- *Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert (e) d'opprobre et méprisé (e) de mes confrères si j'y manque.*

RESUME :

Objectifs :

Les néoplasies sont la troisième cause de mortalité dans la population des transplantés rénaux et l'immunosuppression est reconnue comme facteur favorisant. L'objectif de cette étude a été d'évaluer l'incidence et la morbi-mortalité des carcinomes urothéliaux dans cette population.

Matériels et méthodes :

Il s'agit d'une étude multicentrique dans 15 centres Français entre le 01 Janvier 1997 et le 31 Décembre 2018. Sur 31543 transplantés rénaux, 103 patients ont eu une tumeur des voies excrétrices urinaires. Nous avons recueillis les données clinico-biologique de la tumeur au diagnostic initial, les modalités des traitements, les données de l'immunosuppression et du devenir oncologique des patients. L'objectif principal a été la mesure de l'incidence de ces tumeurs. L'objectif secondaire a été l'étude de la survie des patients et du devenir des transplants.

Résultats :

Ont été inclus 50 tumeurs de vessie non infiltrantes, 37 infiltrantes, 8 tumeurs des voies excrétrices supérieures natives et 8 du transplant. L'incidence des tumeurs toutes localisations confondues était de 327 pour 100 000 sur 21 ans soit 15,6 pour 100 000 par an. Avec un suivi médian de 39,58 mois, la survie globale pour l'ensemble de la population était de 80,7%, 72,3%, et 70,7% à 12, 24 et 36 mois respectivement. A la fin du suivi 72% des transplants étaient fonctionnels, 26% des patients sont retournés en dialyse dont 18% transplantectomisés.

Conclusion :

L'incidence annuelle des tumeurs urothéliales est similaire aux données de la population générale. Cependant elles sont plus agressives chez les transplantés rénaux. La gestion de l'immunosuppression reste un problème difficile.

Mots clés :

Transplantation rénale, carcinome urothélial, tumeur de vessie, tumeur des voies excrétrices supérieures, tumeur du transplant, incidence, survie, immunosuppression