



HAL
open science

Association entre l'obésité et le type histologique de tumeur rénale

Léa Montalvan

► **To cite this version:**

Léa Montalvan. Association entre l'obésité et le type histologique de tumeur rénale. Médecine humaine et pathologie. 2021. dumas-03526895

HAL Id: dumas-03526895

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03526895v1>

Submitted on 14 Jan 2022

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.

UFR DE SANTÉ DE ROUEN NORMANDIE

Année 2020 - 2021

N°

THESE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

Par

MONTALVAN Léa

Née le 14/02/1992 à Neuilly Sur Seine

Présentée et soutenue publiquement le vendredi 3 septembre 2021

**ASSOCIATION ENTRE L'OBÉSITÉ ET LE TYPE HISTOLOGIQUE DE
TUMEUR RÉNALE**

Président du jury : Professeur Christian PFISTER

Directeur de thèse : Docteur François-Xavier NOUHAUD

Membres du jury : Professeur Jean-Nicolas CORNU

Professeur Jean-Christophe SABOURIN

ANNEE UNIVERSITAIRE 2020 - 2021

U.F.R. SANTÉ DE ROUEN

DOYEN : **Professeur Benoît VEBER**

ASSESEURS : **Professeur Loïc FAVENNEC**
Professeur Agnès LIARD
Professeur Guillaume SAVOYE

I - MEDECINE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mr Frédéric ANSELME	HCN	Cardiologie
Mme Gisèle APTER	Havre	Pédopsychiatrie
Mme Isabelle AUQUIT AUCKBUR	HCN	Chirurgie plastique
Mr Jean-Marc BASTE	HCN	Chirurgie Thoracique
Mr Fabrice BAUER	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Ygal BENHAMOU	HCN	Médecine interne
Mr Jacques BENICHOU	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Olivier BOYER	UFR	Immunologie
Mme Sophie CANDON	HCN	Immunologie
Mr François CARON	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe CHASSAGNE	HCN	Médecine interne (gériatrie)
Mr Moïse COEFFIER	HCN	Nutrition
Mr Vincent COMPERE	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Jean-Nicolas CORNU	HCN	Urologie
Mr Antoine CUVELIER	HB	Pneumologie
Mr Jean-Nicolas DACHER	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan DARMONI	HCN	Informatique médicale et techniques de communication

Mr Pierre DECHELOTTE	HCN	Nutrition
Mr Stéphane DERREY	HCN	Neurochirurgie
Mr Frédéric DI FIORE	CHB	Cancérologie
Mr Fabien DOGUET	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean DOUCET	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard DUBRAY	CHB	Radiothérapie
Mr Frank DUJARDIN	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice DUPARC	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric DURAND	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand DUREUIL	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène ELTCHANINOFF	HCN	Cardiologie
Mr Manuel ETIENNE	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Thierry FREBOURG	UFR	Génétique
Mr Pierre FREGER (<i>urnombre</i>)	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François GEHANNO	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel GERARDIN	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille GERARDIN	HCN	Pédopsychiatrie
M. Guillaume GOURCEROL	HCN	Physiologie
Mr Dominique GUERROT	HCN	Néphrologie
Mme Julie GUEUDRY	HCN	Ophtalmologie
Mr Olivier GUILLIN	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Claude HOUDAYER	HCN	Génétique
Mr Fabrice JARDIN	CHB	Hématologie
Mr Luc-Marie JOLY	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal JOLY	HCN	Dermato – Vénérologie
Mme Bouchra LAMIA	Havre	Pneumologie
Mme Annie LAQUERRIERE	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent LAUDENBACH	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Hervé LEFEBVRE	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry LEQUERRE	HCN	Rhumatologie
Mme Anne-Marie LEROI	HCN	Physiologie
Mr Hervé LEVESQUE	HCN	Médecine interne
Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves LITZLER	HCN	Chirurgie cardiaque

M. David MALTETE	HCN	Neurologie
Mr Christophe MARGUET	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle MARIE	HCN	Médecine interne
Mr Jean-Paul MARIE	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc MARPEAU	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane MARRET	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique MERLE	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre MICHEL	HCN	Hépatogastro-entérologie
M. Benoit MISSET (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation Médicale
Mr Marc MURAINÉ	HCN	Ophthalmologie
Mr Christian PFISTER	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe PLANTIER	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier PLISSONNIER	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Gaëtan PREVOST	HCN	Endocrinologie
Mr Jean-Christophe RICHARD (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent RICHARD	UFR	Pharmacologie
Mme Nathalie RIVES	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Horace ROMAN (<i>détachement</i>)	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe SABOURIN	HCN	Anatomie – Pathologie
Mr Mathieu SALAUN	HCN	Pneumologie
Mr Guillaume SAVOYE	HCN	Hépatogastrologie
Mme Céline SAVOYE-COLLET	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale SCHNEIDER	HCN	Pédiatrie
Mr Lilian SCHWARZ	HCN	Chirurgie Viscérale et Digestive
Mr Michel SCOTTE	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne TAMION	HCN	Thérapeutique
Mr Luc THIBERVILLE	HCN	Pneumologie
Mr Hervé TILLY (<i>surnombre</i>)	CHB	Hématologie et transfusion
M. Gilles TOURNEL	HCN	Médecine Légale
Mr Olivier TROST	HCN	Anatomie -Chirurgie Maxillo-Faciale
Mr Jean-Jacques TUECH	HCN	Chirurgie digestive
Mr Benoît VEBER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre VERA	CHB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric VERIN		Les Herbiers Médecine Physique et de Réadaptation

Mr Eric VERSPYCK	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier VITTECOQ	HC	Rhumatologie
Mr David WALLON	HCN	Neurologie
Mme Marie-Laure WELTER	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Najate ACHAMRAH	HCN	Nutrition
Mme Elodie ALESSANDRI-GRADT	HCN	Virologie
Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG	HCN	Bactériologie – Virologie
Mr Emmanuel BESNIER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation
Mme Carole BRASSE LAGNEL	HCN	Biochimie
Mme Valérie BRIDOUX HUYBRECHTS	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard BUCHONNET	HCN	Hématologie
Mme Mireille CASTANET	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie CHASTAN	HCN	Neurophysiologie
M. Vianney GILARD	HCN	Neurochirurgie
Mr Serge JACQUOT	UFR	Immunologie
Mr Joël LADNER	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste LATOUCHE	UFR	Biologie cellulaire
M. Florent MARGUET	HCN	Histologie
Mme Chloé MELCHIOR	HCN	Gastroentérologie
M. Sébastien MIRANDA	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Thomas MOUREZ (<i>détachement</i>)	HCN	Virologie
Mr Gaël NICOLAS	UFR	Génétique
Mme Muriel QUILLARD	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Laëtitia ROLLIN	HCN	Médecine du Travail
Mme Pascale SAUGIER-VEBER	HCN	Génétique
M. Abdellah TEBANI	HCN	Biochimie et Biologie Moléculaire
Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN	HCN	Anatomie
Mr Julien WILS	HCN	Pharmacologie

PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

Mr Thierry WABLE	UFR	Communication
Mme Mélanie AUVRAY-HAMEL	UFR	Anglais

ATTACHE TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE à MI-TEMPS

Mme Justine SAULNIER	UFR	Biologie
-----------------------------	-----	----------

II - PHARMACIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Mr Jérémy BELLIEN (PU-PH)	Pharmacologie
Mr Thierry BESSON	Chimie Thérapeutique
Mr Jean COSTENTIN (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Abdelhakim EL OMRI	Pharmacognosie
Mr François ESTOUR	Chimie Organique
Mr Loïc FAVENNEC (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre GOULLE (Professeur émérite)	Toxicologie
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON (PU-PH)	Microbiologie
Mr Rémi VARIN (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
Mr Frédéric BOUNOURE	Pharmacie Galénique
Mr Thomas CASTANHEIRO MATIAS	Chimie Organique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mme Camille CHARBONNIER (LE CLEZIO)	Statistiques
Mme Elizabeth CHOSSON	Botanique
Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Cécile CORBIERE	Biochimie
Mme Nathalie DOURMAP	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUC	Pharmacologie
Mme Dominique DUTERTE- BOUCHER	Pharmacologie
Mr Gilles GARGALA (MCU-PH)	Parasitologie

Mme Nejla EL GHARBI-HAMZA	Chimie analytique
Mme Marie-Laure GROULT	Botanique
Mr Chervin HASSEL	Biochimie et Biologie Moléculaire
Mme Maryline LECOINTRE	Physiologie
Mme Hong LU	Biologie
Mme Marine MALLETER	Toxicologie
M. Jérémie MARTINET (MCU-PH)	Immunologie
M. Romy RAZAKANDRAINIBÉ	Parasitologie
Mme Tiphaine ROGEZ-FLORENT	Chimie analytique
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Malika SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Christine THARASSE	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric ZIEGLER	Biochimie

PROFESSEURS ASSOCIES

Mme Cécile GUERARD-DETUNCQ	Pharmacie officinale
Mme Caroline BERTOUX	Pharmacie

PAU-PH

M. Mikaël **DAOUPHARS**

PROFESSEUR CERTIFIE

Mme Mathilde GUERIN	Anglais
----------------------------	---------

ASSISTANTS HOSPITALO-UNIVERSITAIRES

Mme Alice MOISAN	Virologie
M. Henri GONDÉ	Pharmacie

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

Mme Soukaina GUAOUA-ELJADDI	Informatique
Mme Clémence MEAUSSONE	Toxicologie

ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT

Mme Ramla SALHI	Pharmacognosie
------------------------	----------------

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry BESSON	Chimie thérapeutique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mme Elisabeth CHOSSON	Botanique
Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation et économie de la santé
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Abdelhakim EL OMRI	Pharmacognosie
Mr François ESTOUR	Chimie organique
Mr Loïc FAVENNEC	Parasitologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON	Microbiologie
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mr Rémi VARIN	Pharmacie clinique
M. Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

III – MEDECINE GENERALE

PROFESSEUR MEDECINE GENERALE

Mr Jean-Loup **HERMIL** (PU-MG) UFR Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCE MEDECINE GENERALE

Mr Matthieu **SCHUERS** (MCU-MG) UFR Médecine générale

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTE

Mr Pascal **BOULET** UFR Médecine générale

Mr Emmanuel **LEFEBVRE** UFR Médecine Générale

Mme Elisabeth **MAUVIARD** UFR Médecine générale

Mr Philippe **NGUYEN THANH** UFR Médecine générale

Mme Yveline **SEVRIN** UFR Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTES

Mme Laëtitia **BOURDON** UFR Médecine Générale

Mme Elsa **FAGOT-GRIFFIN** UFR Médecine Générale

Mr Emmanuel **HAZARD** UFR Médecine Générale

Mme Lucile **PELLERIN** UFR Médecine générale

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURS

Mr Paul **MULDER** (phar)

Sciences du Médicament

Mme Su **RUAN** (med)

Génie Informatique

MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil **ADRIOUCH** (med)
905)

Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)

Mme Gaëlle **BOUGEARD-DENOYELLE** (med)

Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)

Mme Carine **CLEREN** (med)

Neurosciences (Néovasc)

M. Sylvain **FRAINEAU** (med)

Physiologie (Inserm U 1096)

Mme Pascaline **GAILDRAT** (med)

Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)

Mr Nicolas **GUEROUT** (med)

Chirurgie Expérimentale

Mme Rachel **LETELLIER** (med)

Physiologie

Mr Antoine **OUVRARD-PASCAUD** (med)

Physiologie (Unité Inserm 1076)

Mr Frédéric **PASQUET**

Sciences du langage, orthophonie

Mme Anne-Sophie **PEZZINO**

Orthophonie

Mme Christine **RONDANINO** (med)

Physiologie de la reproduction

Mr Youssan Var **TAN**

Immunologie

Mme Isabelle **TOURNIER** (med)

Biochimie (UMR 1079)

DIRECTEUR ADMINISTRATIF : M. Jean-Sébastien VALET

HCN - Hôpital Charles Nicolle

HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME

CB - Centre Henri Becquerel

CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray

CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation

SJ - Saint Julien Rouen

Par délibération en date du 3 mars 1967, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation in improbations.

Abréviations

ADN : Acide DésoxyRibonucléique

ASA : American Society of Anesthesiology

CR : Carcinome Rénal

HIF : Hypoxia Inducible Factor

IC : Intervalle de confiance

IGF : Insulin like Growth Factor

IL : Interleukine

IMC : Indice de Masse Corporelle

IRC : Insuffisance Rénale Chronique

ISUP : International Society of Urological Pathologists

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

OR : Odd Ratio

PAI : Plasminogen Activation Inhibitor

TNF : Tumor Necrosis Factor

VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor

VFA : Visceral Fat Area

WHR : Waist to Hip Ratio

PLAN

INTRODUCTION	17
MATERIEL ET METHODES	19
RESULTATS	21
DISCUSSION	28
CONCLUSION	35
BIBLIOGRAPHIE	36
ANNEXE 1	41

Introduction

Les tumeurs malignes du rein ont vu leur incidence augmenter depuis les années 1980, devenant en 2018 le 6^{ème} cancer le plus fréquent en France avec une incidence de 15 323 nouveaux cas^[1]. D'autre part, l'obésité est un problème de santé publique qui s'accompagne de morbidités variées, étant un facteur de risque pour différentes pathologies, notamment oncologiques^[2]. L'obésité se définit par un indice de masse corporelle (IMC), correspondant au rapport poids/taille², supérieur ou égal à 30 kg/m². En 2017 en France, 17 % des adultes sont obèses, avec une prévalence qui augmente avec l'âge^[3].

La hausse de diagnostic de cancer rénal peut s'expliquer amplement par l'extension de la réalisation d'imagerie abdominale par tomodensitométrie mais également par la prévalence croissante de l'obésité qui est un facteur de risque établi de cancer du rein : en effet, d'après la méta-analyse de Liu et al., le risque relatif de cancer rénal serait de 1.06 par point d'IMC supplémentaire (kg/m²) avec un risque relatif de 1.76 (avec un intervalle de confiance à 95% de 1.61 à 1.91) en cas d'obésité comparé aux sujets normo-pondérés^[4] tandis que Calle et al. rapportaient une part attribuable de l'obésité supérieure à 30% pour les cancers du rein en Europe^[5].

Parmi les carcinomes à cellules rénales, il existe différents types histologiques. Ils se distinguent notamment par leurs caractéristiques génétiques et en terme de pronostic^[6,7,8]. La majorité des tumeurs malignes du rein sont des carcinomes à cellules claires (80-90%), 10 à 15% sont des carcinomes rénaux tubulo-papillaires (dont il existe deux variants : type I et type II), moins de 5% des carcinomes chromophobes et le reste regroupe plusieurs autres histologies plus rares^[9]. Il semblerait l'obésité influence le type histologique des tumeurs rénales avec plusieurs travaux en faveur d'une fréquence plus important du carcinome à cellules claires ^[10-16] et quelques études rapportant également un taux supérieur de carcinomes chromophobes ^[14,15]. Cependant la majorité des articles publiés se focalisent sur les trois principaux types histologiques voire uniquement le carcinome rénal à cellules claires.

En outre, le rôle de l'obésité sur le pronostic et la survie du carcinome rénal n'est pas formellement établi avec des résultats contradictoires selon les équipes ^[16-34] : plusieurs articles ont relevé des taux de survie améliorés pour les sujets obèses, que cela concerne la survie spécifique, globale ou sans progression. Ces résultats sont à l'origine du concept de « paradoxe

de l'obésité »^[16-30] selon lequel l'obésité serait un facteur protecteur de survie. Cependant, d'autres études ne sont pas arrivées aux mêmes conclusions avec parfois des pronostics plus péjoratifs pour les patients obèses ^[32-34]. De même, les résultats publiés sur les caractéristiques tumorales des tumeurs rénales en fonction de l'IMC recensaient des résultats hétérogènes en termes de tailles tumorales et de grade nucléaire notamment ^[21,23,24,26-29,35,36].

Le réseau UroCCR, créé en 2007, recense l'ensemble des données médicales (cliniques, biologiques, radiologiques, histologiques) de patients diagnostiqués d'une tumeur rénale parmi 30 centres hospitaliers répartis dans toute la France. Il offre donc une base de données représentative de la pratique Française permettant des analyses variées, fiables et à large échelle des données associées au tumeur du rein.

L'objectif principal de cette étude était d'établir au sein d'une cohorte française la relation entre l'obésité, définie par un $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$, et le type histologique de tumeur rénale. Les objectifs secondaires étaient d'évaluer l'impact de l'obésité sur les caractéristiques pronostiques de ces tumeurs et sur la survie sans récurrence.

Matériel et méthodes

Population de l'étude

Les patients opérés d'une tumeur du rein au sein de l'un des centres du réseau Uro-CCR entre Janvier 2007 et Novembre 2020 et dont les données ont été disponibles ont été inclus dans l'étude. Les données de patients inclus rétrospectivement et opérés depuis les années 1983 ont également été analysées. Les patients étaient inclus après consentement écrit et anonymisation dans la base de données clinico-biologiques nationale prospective sur le cancer du rein UroCCR (autorisation CNIL DR 2013-206 ; NCT03293563). Ont été exclus les patients non opérés ainsi que ceux pour lesquels les informations morphologiques ou d'histologie manquaient.

Variables étudiées et critères de jugement

Les données clinicopathologique, pré-, per- et postopératoires ont été analysées de manière rétrospective. L'âge, le sexe, les antécédents personnels ainsi que les antécédents familiaux de cancer rénal étaient recueillis en préopératoire ainsi que la modalité diagnostique (fortuite, symptomatologie locale ou générale). L'IMC était calculé d'après le poids et la taille déclarés par les patients ou mesurés lors de la consultation d'anesthésie avant l'intervention chirurgicale de leur tumeur rénale. Le statut obèse était associé à un indice de masse corporelle supérieur ou égal à 30 kg/m² en accord avec la définition de l'OMS pour la population caucasienne. L'état général des patients était évalué par le score de l'American Society of Anesthesiology (ASA)^[37]. Les lésions étaient caractérisées d'après leur taille, étaient stadifiées d'après la classification TNM 2017^[38] et groupées par types histologiques, définis d'après la classification 2004 de l'OMS : carcinome rénal (CR) à cellules claires, tumeur papillaire de type 1, tumeur papillaire de type 2, CR chromophile, oncocytome, angiomyolipome ou autres (cf Annexe 1 pour le détail des autres histologies). Le grade nucléaire ISUP était également précisé, ainsi que l'invasion des marges de résection, une composante sarcomatoïde et son pourcentage le cas échéant. Le suivi était calculé en mois depuis la date d'intervention chirurgicale. Les récurrences (locale ou à distance) avec délai d'apparitions ainsi que les décès étaient instruits dans la base de données.

Analyse statistique

L'ensemble des valeurs a été intégré dans un tableur informatique (Microsoft Excel®). Les variables quantitatives ont été décrites en termes de médiane ou de moyenne (écart type, valeurs extrêmes) et les variables qualitatives en termes de valeurs absolues et pourcentage. La survie sans récurrence était mesurée par la méthode de Kaplan-Meier. Les analyses statistiques ont été exécutées au moyen du logiciel MedCalc Statistical Software version 18.9 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium ; <http://www.medcalc.org> ; 2018). Les groupes d'IMC inférieur et supérieur à 30 (groupes obèse et non obèse) ont été comparés d'après le test de Chi² avec un seuil de significativité statistique fixé à 0,05.

Résultats

Caractéristiques démographiques

Le recueil UroCCR a permis le recrutement de 7041 patients ; après exclusion des patients non opérés, ceux dont les données de poids, de taille ou d'histologie manquaient, 6749 patients ont été inclus définitivement dans l'étude. 4492 sujets étaient des hommes (66.6%), l'âge moyen était de 61 ans (+/- 13.0, extrêmes de 16 à 96 ans) et l'ASA médian de 2.

74 patients ont été inclus de manière rétrospective, opéré entre 1983 et 2006 (1.1%). Le suivi médian était de 18 mois [6;39] avec des suivis post opératoires allant de 0 à 353 mois. Parmi la population totale, 5062 patients avaient un IMC inférieur à 30 kg/m², soit 75.0%, et 1687 étaient obèses ; 20.9% des sujets étaient tabagiques, 46.2% hypertendus, 15.3% diabétiques et 7.7% étaient insuffisants rénaux (dont 20.7% en hémodialyse).

Le groupe de sujets non obèses avait pour âge moyen 61 ans (+/- 13.2, de 20 à 91 ans) et l'ASA médian de 2. Il était composé de 66.8 % hommes, 41.2% des sujets étaient hypertendus, 20.5% tabagiques, 11.4% diabétiques et 7.8 % insuffisants rénaux chroniques (IRC, dont 22.6% hémodialysé).

Chez les sujets obèses, l'âge moyen était de 61 ans (+/-12.6, de 16 à 96 ans), l'ASA médian de 2 et 65.9 % étaient des hommes ; 61.2% des sujets obèses étaient hypertendus, 22.1% tabagiques, 27.2% diabétiques et 7.5% présentaient une insuffisance rénale chronique (dont 17.3% nécessitant une hémodialyse).

Il existait significativement plus de sujets hypertendus et diabétiques parmi la patientèle obèse ($p < 0.001$).

Les caractéristiques démographiques des patients sont décrites dans le Tableau I.

Tableau I : Données démographiques des sujets opérés

	Population (6749)	Non obèses (5062)	Obèses (1687)
Âge moyen	61 (+/-13.1)	61 (+/-13.2)	61 (+/-12.6)
ASA médian	2	2	2
Femme	2257	1681	576
Homme	4492	3381	1111
Tabagique	1412	1040	373
Hypertendu	3116	2085	1031
Diabétique	1036	577	459
IRC	521 (108 dialysés)	394 (85 dialysés)	127 (22 dialysés)

IRC : Insuffisance Rénale Chronique

En ce qui concerne le mode de découverte des tumeurs rénales, il y avait significativement plus de diagnostics fortuits parmi les sujets obèses (72.7% versus 66.5% pour les sujets non obèses, $p < 0.0001$). Le tableau II décrit le mode des présentations selon l'IMC.

Tableau II : Symptômes au diagnostic selon l'IMC

Présentation	Obèses (1687)	Non obèses (5062)
Asymptomatique	1226 (72.7%)	3366 (66.5%)
Signes locaux	371 (22%)	1293 (25.5%)
Signes généraux	90 (5.3%)	403 (8.0%)

Analyse histologique

Au sein des patients non obèses, il existait : 3045 carcinomes rénaux à cellules claires (soit 60.1%), 434 tumeurs papillaires de type I (8.6%), 176 tumeurs papillaires de type II (3.5%),

359 chromophobes (7.1%), 349 oncocytomes (6.9%), 108 angiomyolipomes (2.1%) et 590 tumeurs autres (11.7%).

Pour les obèses, on comptait : 1184 carcinomes rénaux à cellules claires (70.1%), 125 tumeurs papillaires de type I (7.5%), 51 tumeurs papillaires de type II (3.0%), 82 chromophobes (4.8%), 55 oncocytomes (3.3%), 22 angiomyolipomes (1.3%) et 169 tumeurs autres (10.0%).

Il ressortait ainsi une différence significative entre les types histologiques en fonction du statut obèse : les patients dont l'IMC excédait 30 kg/m² présentaient plus de carcinomes rénaux à cellules claires (70.1% versus 60.1%, $p < 0.0001$), avec une infériorité pour tous les autres types histologiques en comparaison aux sujets non obèses ($p < 0.0001$).

Les proportions des différentes histologies de cancer selon l'IMC sont présentées dans le tableau III avec schématisation de leurs répartitions dans la figure 1.

Les histologies de la catégorie autres sont détaillées dans l'annexe 1.

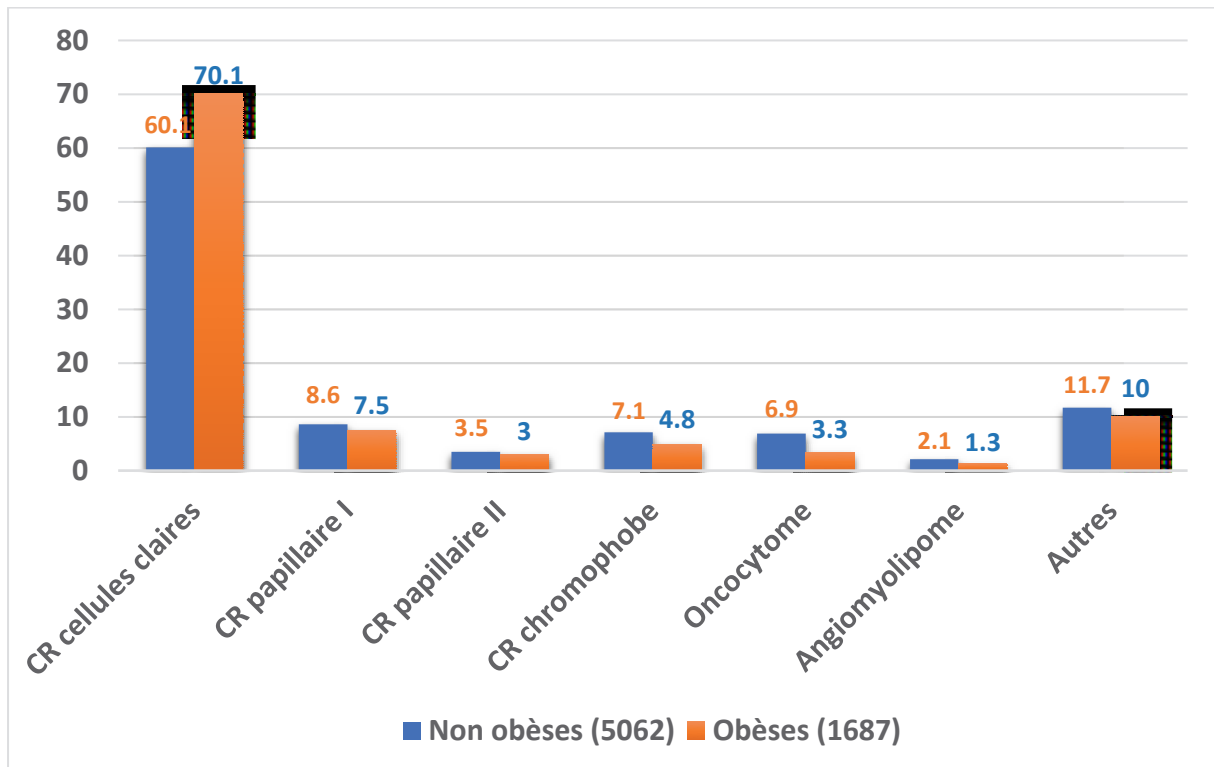
A noter qu'il n'y avait pas de différence significative pour ce qui est de la composante sarcomatoïde puisque celle-ci survenait pour 6.6% des sujets obèses et 6.8% des sujets non obèses ($p = 0.27$).

Tableau III : Histologie en fonction du statut obèse

Histologie	Obèses (1687)	Non obèses (5062)	Population (6749)
CR à cellules claires	1183 (70.1%)	3045 (60.1%)	4229 (62.7%)
CR papillaire de type 1	125 (7.5%)	434 (8.6%)	559 (8.3%)
CR papillaire de type 2	51 (3.0%)	176 (3.5%)	227 (3.4%)
CR chromophobe	82 (4.8%)	360 (7.1%)	441 (6.5%)
Oncocytome	55 (3.3%)	349 (6.9%)	404 (6.0%)
Angiomyolipome	22 (1.3%)	108 (2.1%)	130 (1.9%)
Autres	169 (10.0%)	590 (11.7%)	759 (11.2%)

CR : carcinome rénal

Figure 1 : Proportions des types histologiques selon l'IMC



De même, les hommes et les femmes n'étaient pas égaux puisqu'on retrouvait une différence significative entre les différentes histologies selon le genre avec plus de carcinomes rénaux à cellules claires et de tumeurs papillaires chez les hommes ($p < 0.0001$, résultats présentés dans le tableau IV).

Tableau IV : Histologie en fonction du genre

Histologie	Hommes (4492)	Femmes (2257)
CR Cellules Claires	2915 (64.9%)	1314 (58.2%)
CR papillaire de type 1	446 (9.9%)	113 (5.0%)
CR papillaire de type 2	186 (4.1%)	41 (1.8%)
CR chromophile	243 (5.4%)	198 (8.8%)
Oncocytome	226 (5.0%)	178 (7.9%)
Angiomyolipome	29 (0.6%)	101 (4.5%)
Autres	447 (9.9%)	312 (13.8%)

En raison de ce constat, nous avons également réalisé deux analyses supplémentaires des histologies d'après l'IMC, en séparant hommes et femmes. On observe une stabilité des associations précédemment décrites avec un nombre plus important de carcinomes rénaux à cellules claires et des proportions moindres de tous les autres types histologiques en cas d'IMC $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ ($p < 0.0001$ pour les deux sexes). Ces résultats sont présentés dans le tableau V.

Tableau V : Histologie en fonction de l'IMC, par genre

Histologie	Femmes obèses (576)	Femmes non obèses (1681)	Hommes obèses (1111)	Hommes non obèses (3381)
CRCC	387 (67.2%)	927 (55.1%)	797 (71.8%)	2119 (62.7%)
CR papillaire 1	28 (4.9%)	85 (5.1%)	97 (8.7%)	349 (10.3%)
CR papillaire 2	10 (1.7%)	31 (1.8%)	40 (3.6%)	145 (4.3%)
CR chromophile	33 (5.7%)	165 (9.8%)	49 (4.4%)	194 (5.7%)
Oncocytome	20 (3.5%)	158 (9.4%)	35 (3.2%)	189 (5.6%)
Angiomyolipome	21 (3.6%)	80 (4.8%)	1 (0.0%)	28 (0.8%)
Autres	77 (13.4%)	235 (14.0%)	92 (8.3%)	357 (10.6%)

CRCC : carcinome rénal à cellules claires ; CR : carcinome rénal

Caractéristiques tumorales

Il existait une différence significative selon l'IMC concernant la taille des tumeurs (stade pT): les obèses présentaient des tumeurs moins étendues avec 72.4% de stades pT1-pT2 versus 61.5% chez les sujets non obèses ($p = 0.0063$).

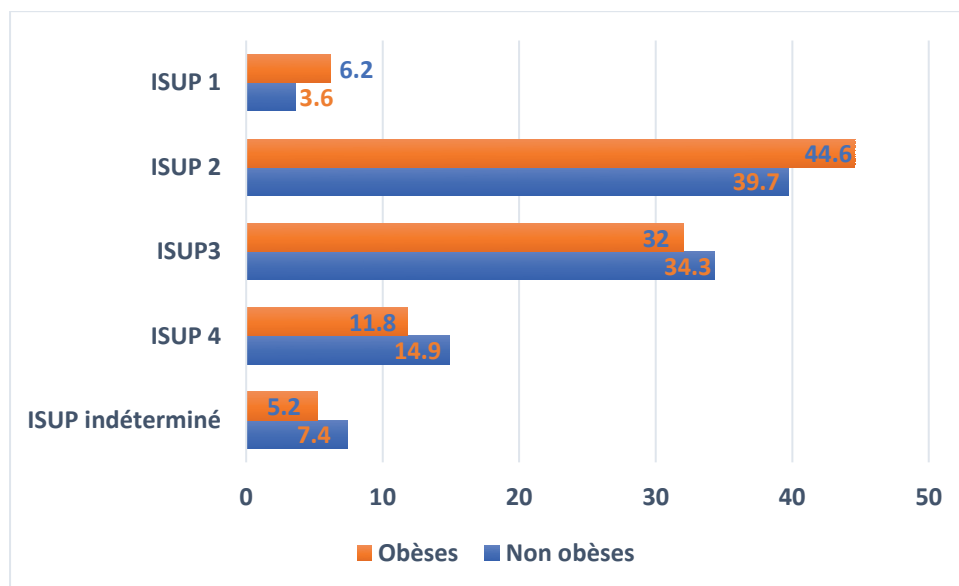
L'obésité était également associée de manière significative à un grade nucléaire ISUP inférieur ($p < 0.0001$) avec des proportions moindres de grades ISUP 1 et ISUP 2 : respectivement 6.2% et 44.6% versus 3.6% et 39.7% chez les sujets d'IMC inférieur à 30 kg/m^2 . Ces derniers présentaient par conséquent plus de grades 3 et 4 : respectivement 34.3% et 14.9% versus 32.0% et 11.8% parmi les obèses. Ceci est représenté par la figure 2.

Les résultats en termes de taille et de grade sont présentés dans le tableau VI.

Tableau VI : Répartition des tailles pT et des grades nucléaires ISUP selon l'IMC

Stade pT	Population	IMC < 30	IMC ≥ 30
pT1 + pT2	4054 (69.5%)	2951 (68.5%)	1103 (72.4%)
pT3 + pT4	1743 (29.9%)	1329 (30.8%)	414 (27.1%)
pTx	37 (0.6%)	30 (0.7%)	7 (0.5%)
Grade nucléaire			
ISUP 1	249 (4.3%)	156 (3.6%)	93 (6.2%)
ISUP 2	2363 (41%)	1691 (39.7%)	672 (44.6%)
ISUP 3	1941 (33.7%)	1459 (34.3%)	482 (32.0%)
ISUP 4	812 (14.1%)	634 (14.9%)	178 (11.8%)
ISUP indéterminé	394 (6.8%)	315 (7.4%)	79 (5.2%)

Figure 2 : Proportions des grades nucléaires ISUP selon l'IMC



Il n'a pas été retrouvé de différences significatives pour ce qui est des statuts ganglionnaire et métastatique avec des stades pN et pM équivalents pour les deux groupes ($p = 0.2266$ pour le statut ganglionnaire et $p = 0.2063$ pour le statut métastatique). Cependant, il est probable que l'interprétation de ces résultats ne soit pas tout à fait fiable compte tenu du nombre important de patients dont les évaluations régionale et à distance étaient manquantes : il y avait

effectivement 70.0% de stade pNx et 68.4% de stade pMx, qui plus est avec 1138 patients sans aucune précision ganglionnaire et 1359 sans précision métastatique (Cf Tableau VII).

Tableau VII : Comparaison des évaluations ganglionnaire et métastatique

Extension	Population	IMC < 30	IMC ≥ 30
Stade pN0	1479 (26.4%)	1088 (26.2%)	391 (26.9%)
Stade pN1	129 (2.3%)	105 (2.5%)	24 (1.6%)
Stade pN2	76 (1.3%)	59 (1.4%)	17 (1.2%)
Stade pNx	3927 (70.0%)	2903 (69.9%)	1024 (70.3%)
Stade pM0	1418 (26.3%)	1030 (25.8%)	388 (27.7%)
Stade pM1	241 (4.5%)	187 (4.7%)	54 (3.9%)
Stade pMx	3731 (69.2%)	2772 (69.5%)	959 (68.4%)

Analyse de survies

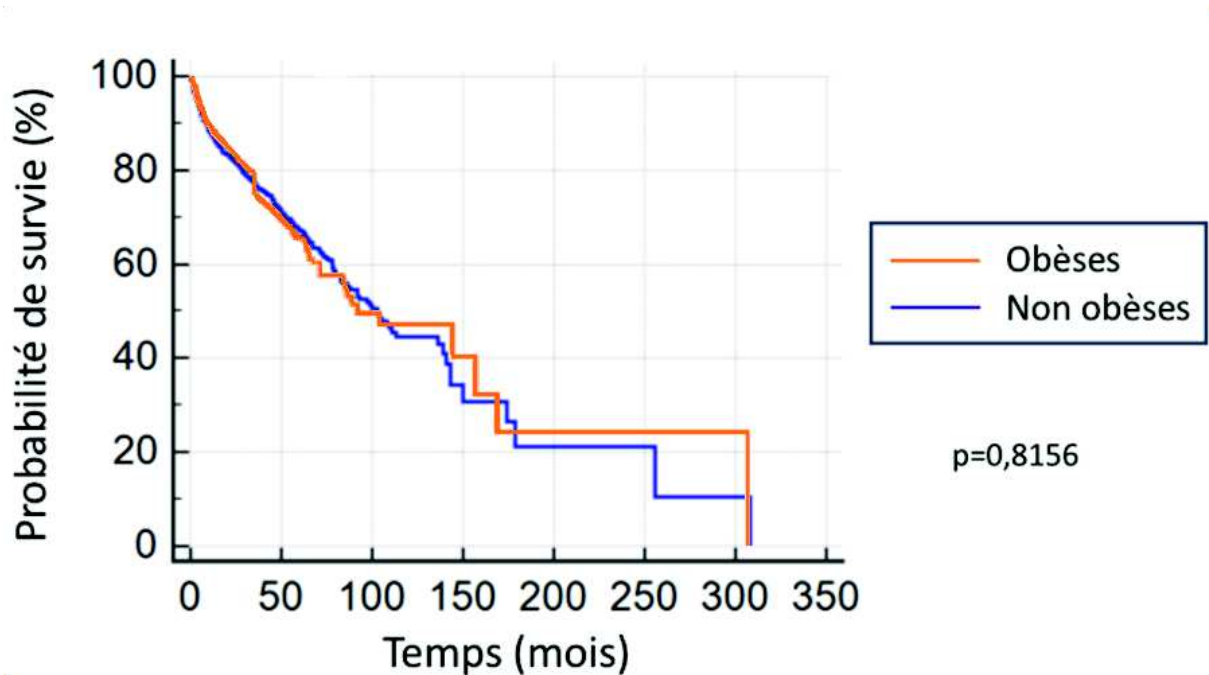
Sur les 6749 patients analysés, 1222 ont présenté une évolutivité tumorale (18.1%) dont 536 récidives locales et 945 progressions métastatiques (259 sujets présentant une évolution locale et à distance).

Le délai médian avant progression était de 103 mois (avec des survies allant de 0 à 308 mois).

Parmi les sujets obèses, 307 ont présenté une progression, ce qui était équivalent au groupe de 915 sujets non obèses évolutifs (respectivement 18.2% versus 18.1%, $p = 0.86$).

L'analyse de la survie sans progression par le test du log-rank ne mettait pas en évidence de différence significative en fonction de l'IMC : les sujets obèses présentaient une survie médiane de 92 mois versus 103 pour les sujets non obèses ($p = 0.8156$). La courbe de survie selon Kaplan et Meier est représentée par la figure 3.

Figure 3 : Courbes de survie sans récurrence selon l'IMC



Quarante-huit patients sont décédés au cours du suivi, dont 11 sujets obèses (22.9%). Il n'a pas été réalisé de statistiques comparatives en raison de la trop faible puissance liée à ce nombre insuffisant. Ceci est probablement en rapport avec un suivi trop court pour atteindre un nombre significatif d'évènements : en effet parmi les 6749 sujets analysés, près des trois quarts ont été opérés à partir de 2015 (5025 sujets soit 74.5%) et ont donc un suivi inférieur à 5 ans.

Discussion

Nous rapportons à notre connaissance les résultats de la plus large cohorte sur ce sujet. Il existait dans cette étude une association significative entre l'obésité, et le carcinome rénal à cellules claires au sein d'une population Française. Ce résultat tend donc à confirmer ceux récemment rapportés dans la littérature sur des cohortes plus modestes. En effet, sur une population incluant 418 patients, Wang et al. rapportaient une histologie de carcinome rénal à cellules claires plus fréquente pour les sujets obèses avec un Odd Ratio (OR) de 1.81 (Intervalle de Confiance à 95% : 1.01 - 3.25, $p = 0.04$)^[12] ; En Italie, où il ressortait d'une série cas-témoins un OR de 1.84 (IC 95% = 1.09 - 3.11) pour un carcinome à cellule claire en cas d'IMC ≥ 30 kg/m²^[13]: Également aux USA par deux études de cohortes comptant chacune 1640 et 1159 sujets opérés : il existait un OR de 1.48 (IC 95% = 1.19 - 1.84) en comparant obèses et non obèses en faveur d'une tumeur rénale à cellules claires pour l'équipe de Lowrance^[11] et cette même histologie était significativement plus représentée parmi les obèses pour l'étude de Donat ($p = 0.01$)^[10].; Plus récemment Purdue et al., basé sur deux études cas-témoins, recensaient ainsi 2314 cas et 2711 témoins aux états unis et dans 4 pays d'Europe de l'est (République tchèque, Pologne, Roumanie et Russie) et dont l'analyse objectivait une relation significative entre l'obésité et le carcinome à cellules claires avec un OR de 1.2 pour chaque gain de 5 kg/m² (1.1 - 1.3, $p = 0.001$)^[14].

Enfin en 2018, Callahan et al. ont publié leurs résultats au sein d'une population de 685 cas et 4266 contrôles, qu'ils ont de plus appuyé d'une méta analyse : ils retrouvaient alors un OR de 1.5 (1.1 - 2.1) en cas d'obésité (versus IMC < 25 kg/m²) en faveur de tumeur rénale à cellules claires, ainsi qu'un risque relatif sommaire de 1.8 (1.5 - 2.2) en méta-analyse^[15].

Il est à noter dans la présente étude l'affiliation défavorable entre l'obésité et le carcinome chromophile : ce type histologique était effectivement sous représenté lorsque l'IMC était égal ou supérieur à 30 kg/m². Ceci pourrait faire reconsidérer les résultats de précédentes publications qui supposaient plutôt le contraire : notamment pour Purdue et al., l'obésité était significativement associée au carcinome chromophile avec un OR de 1.2 (1.1 - 1.2) par gain de 5 point d'IMC, toutefois cette relation n'était pas linéairement croissante en fonction des catégories d'IMC (OR de 1.9 pour un IMC compris entre 25 et 30 puis OR de 2.0 pour les catégories d'IMC 30-35 et IMC ≥ 35) avec une perte de significativité lorsque l'IMC dépassait 35 kg/m²^[14]. Chez Callahan, les excès de poids tendaient également vers un risque plus élevé

de carcinome chromophile : le seuil de significativité n'était pas atteint pour leur étude cas-témoins niché mais dans leur méta-analyse, il existait des risques relatifs sommaires significativement supérieurs en comparaison avec les sujets d'IMC < 25 kg/m² : de 1.9 (1.1 - 3.4) en cas de surpoids (IMC 25 à 29.99) et de 2.2 (1.3 -3.7) en cas d'obésité, ces chiffres étant d'ailleurs plus élevés que pour les carcinomes à cellules claires^[15].

Pour autant, dans l'analyse de Wang, l'IMC médian était de 24 kg/m² pour le groupe de carcinome chromophile, correspondant à un IMC en surpoids (l'obésité étant définie à partir de 25 au sein de la population asiatique), attestant de la relation moins claire entre l'obésité et ce type histologique^[12].

Aussi, il a été exprimé l'idée que l'impact de l'IMC sur le risque de cancer du rein n'était pas égal pour les deux sexes^[4,13], et que ceci pourrait également être le cas selon les différentes histologies : Purdue avait réalisé dans son étude une analyse secondaire stratifiée sur le genre avec une association significative entre les sujets masculins et l'histologie cellules claires mais une perte de significativité en cas de sexe féminin (328 tumeurs à cellules claires versus 69 autres histologies, p = 0.95).

Dans notre étude, le sexe masculin semble être plus à risque de tumeurs rénales à cellules claires que celui féminin (64.9% versus 58.2%, p < 0.0001). Toutefois, l'analyse séparée sur le genre retrouvait un maintien de la relation entre l'obésité et le carcinome rénal à cellules claires avec un gain de 12.1% de cas chez les femmes obèses et de 9.1% chez les hommes obèses (tous deux fortement significatifs avec un p < 0.0001).

Les types histologiques des cancers du rein sont des affections différentes avec des origines cellulaires distinctes au sein du parenchyme rénal et qui se développent par différentes voies biologiques, en témoignent les nombreuses mutations somatiques identifiées jusqu'alors^[39]. Dans le cas des carcinomes rénaux à cellules claires sporadiques, il existe dans près de 90% des cas une altération d'expression du gène VHL^[40], par mutation directe ou hyperméthylation, induisant une hausse de l'activité du gène hypoxia inducible factor (HIF). Il en résulte une augmentation de la transcription de certains gènes, notamment des oncogènes impliqués dans le développement de tumeur rénale^[41].

Plusieurs intrications avec l'obésité sont plausibles : premièrement, l'obésité pourrait facilement s'associer à la répression du gène VHL puisqu'il a été démontré qu'il existait une augmentation du taux de méthylation chez les sujets obèses et que l'inflammation chronique induite par l'obésité s'accompagne d'une quantité accrue de dérivés réactifs oxygénés

génétoxiques^[42-45]; d'autre part, l'excès d'adiposité provoque une altération du parenchyme rénal responsable d'hypoxie chronique, avec une augmentation dans ce tissu adipeux de l'activité transcriptionnelle du gène HIF 1 alpha^[46]. Ceci vient alors amplifier l'expression des oncogènes, pouvant aboutir à terme au développement d'un carcinome à cellules claires^[47]. Aussi, il a été décrit que l'obésité induit à long terme une résistance à l'insuline avec une augmentation du taux d'IGF1, hormone qui accroît les effets mitogènes, anti-apoptotiques et pro angiogéniques^[48]. Or, le phénotype sauvage du gène VHL permet d'inhiber la prolifération cellulaire induite par l'IGF-1^[49]. On comprend donc que la perte d'inhibition d'IGF-1 chez les sujets obèses amplifie le risque de développement d'un carcinome rénal. Enfin, l'obésité s'accompagne d'une élévation du taux de Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF), qui est l'un des oncogènes déjà potentialisé par l'atteinte de VHL^[41].

D'autres voies biologiques sont également à considérer : l'obésité s'associant à des troubles du transport et du métabolisme glucidiques, on pourrait alors faire le lien entre avec la genèse du carcinome rénal à cellules claires puisqu'il existe dans les cellules tumorales de ce type histologique une exacerbation de GLUT1^[50], qui est une traduction directe du trouble de métabolisme glucidique ; la teinte claire de ces cellules est d'ailleurs liée à l'excès de glycogène intra cellulaire résultant de l'afflux et stockage de glucose élevés.

Par ailleurs, les sujets obèses présentent des taux d'œstrogènes libres plus élevés^[51], lesquels peuvent potentiellement accélérer la prolifération des cellules rénales et accentuent de plus l'effet carcinogène d'IGF-1^[52].

En parallèle, un phénomène exacerbé par l'obésité est la peroxydation des lipides qui jouerait un rôle déterminant également dans le développement d'un cancer rénal^[53] : il a été démontré sur des modèles animaux que les produits de dégradation de cette peroxydation lipidique peuvent engendrer des adduits ADN dans les tubes contournés proximales qui sont les cellules d'origine des carcinomes à cellules claires^[54].

Également, l'inflammation chronique est une conséquence de l'obésité^[55] qui peut aussi favoriser cette inflexion histologique via la régulation positive de gènes inflammatoires^[56].

Nos résultats penchent pour des caractéristiques tumorales moins agressives en cas d'obésité avec une taille pT et un grade nucléaire ISUP moins élevés.

Ceci va de pair avec quelques revues antérieures : en particulier l'analyse de Parker, menée sur 970 patients américains opérés de tumeurs rénales à cellules claires, qui associait l'obésité à plusieurs caractéristiques tumorales plus favorables : une taille inférieure à 5 centimètres

(40.8% en cas d'obésité versus 33.2% en cas d'IMC normal, $p = 0.021$), un stade pTNM I plus fréquent (57.4% versus 46.1%, $p = 0.025$) et plus de grades nucléaires ISUP 1 et 2 (respectivement 8.6% et 47.9% versus 7.9% et 35.3%, $p = 0.013$) ainsi que des stades pN et pM significativement moins élevés^[27]. Même constat pour l'étude de Choi, réalisée sur une cohorte de 1543 patients coréens opérés où l'on retrouve plus de tumeurs inférieures à 5 centimètres (61.4% versus 53.6%, $p = 0.001$), de stade pT1 (77.3% versus 64.3%, $p < 0.001$) et de grades nucléaires ISUP 1-2 de manière non significative mais avec une progression linéaire selon les catégories d'IMC (40% de grades 1-2 en cas d'IMC ≤ 18.5 , 45.9% en cas d'IMC normal, 46.8% en cas de surpoids et 51.4% en cas d'obésité, $p = 0.18$)^[16].

Il en va de même pour la majorité des études en ayant fait l'analyse^[21,23,24,26-29,36].

Il a été mis en évidence un écart de survie sans progression parmi les groupes obèses et non obèses avec un gain sans récurrence de 9 mois lorsque l'IMC est supérieur à 30, sans que ce résultat soit significatif toutefois.

Dans la méta analyse de Kim, il existait un bénéfice pour les IMC élevés en ce qui concerne la survie sans récurrence avec un Hazard Ratio de 0.71 (0.56 - 0.89, $p = 0.004$) en considérant les obèses versus les non obèses, avec des suivis médians de 21 à 54 mois. Cet article observait également des survies globale et spécifique meilleures chez les sujets obèses confirmant ainsi le phénomène du paradoxe de l'obésité, déjà validé pour d'autres cancers^[57].

Ceci pourrait s'expliquer du fait que les sujets obèses soient diagnostiqués et pris en charge de manière précoce en raison de leur propension plus forte à avoir des examens de santé notamment des imageries. Dans la présente analyse, il existait une proportion significativement plus importante de diagnostic fortuit parmi les sujets obèses (72.7% versus 65.5% chez les non obèses, $p < 0.001$), ce qui va dans le sens de cet argument.

Malheureusement pour notre étude, il n'existait que 48 décès recensés parmi les 6749 sujets avec un grand nombre de patients pour lequel ce statut n'était pas précisé, ne permettant pas de tirer des conclusions fiables sur les taux de mortalité.

En outre si l'on considère l'association entre l'obésité et le carcinome à cellules claires, on peut alors faire le lien avec le bénéfice en termes de survie au travers du gène FASN. Celui-ci code pour une enzyme impliquée dans la synthèse des acides gras, processus essentiel pour la croissance tumorale^[58] et sa surexpression est associée à un cancer rénal agressif et de mauvais pronostic^[59]. Hakimi et al. ont démontré une expression réduite du gène parmi les sujets obèses opérés de carcinomes rénaux à cellules claires, avec une incidence accrue de décès par cancer

en cas de régulation positive de l'expression du gène ($p < 0.001$) [28]. Cette piste biologique confortant également les tailles inférieures objectivées chez ces patients.

Enfin, un taux élevé d'IGF-1, qui est à la fois caractéristique d'obésité et des carcinomes à cellules claires, serait un facteur favorable de survie [60].

La présente analyse est la première cohorte française à avoir interprété l'obésité comme facteur de risque de tumeur rénale variable selon le type histologique. Elle est armée par un recrutement considérable de 6749 données et d'origine multicentrique, qui assure la robustesse de ses résultats puisque chaque catégorie d'histologie contenait au moins 100 sujets tous poids confondus (au minimum un groupe de 22 sujets obèses présentant un angiomyolipome). De plus, nous avons choisi de tester l'affinité de l'obésité pour 6 types histologiques différents, là où les travaux précédents étaient concentrés sur le carcinome rénal à cellules claires, et parfois les carcinomes papillaires et chromophobes.

Ces résultats sont toutefois à nuancer devant certaines limitations.

Tout d'abord, son caractère rétrospectif qui représente un inévitable biais d'information dans l'extraction des données. Ceci est représenté notamment par les défauts de renseignements sur les statuts ganglionnaires et métastatiques ainsi que pour le nombre de décès.

D'autre part, le choix de l'IMC au moment du diagnostic pour caractériser l'obésité est préjudiciable pour plusieurs raisons. Premièrement il existe d'autres marqueurs qui seraient des meilleurs garants de l'excédent de masse grasse : l'aire de gras viscéral (visceral fat area ou VFA) représente à notre sens la mesure idéale. Effectivement, il a été démontré que les adipocytes à répartition péri-viscérale sont métaboliquement plus actifs que ceux sous cutanées, via la production de différentes cytokines (PAI1, TNF alpha, IL6, adipokines, VEGF) impliquées dans l'angiogenèse et l'inflammation, mais aussi un taux plus bas d'adiponectine qui elle est participe à l'insulinorésistance [61].

Ce critère avait été choisi par Wang et al. dont les résultats objectivent un effet de l'aire adipeuse viscérale dépassant celui de l'IMC (développement de tumeurs à cellules claires chez des patients ayant un IMC normal mais un quartile de VFA supérieur) [12]. Cette mesure non calculée en pratique courante par les radiologues n'a pas été réalisée lors de l'analyse des données en raison de l'indisponibilité des imageries et du temps considérable qui lui aurait alors été dédié.

La circonférence abdominale, qui additionne le tissu adipeux sous-cutané, celui péri viscéral et celui rétro-rénal, était le marqueur anthropométrique utilisé par l'équipe de Bertrand et al. [35] :

elle retrouvait une significativité entre la complexité tumorale et cette donnée tandis que l'association n'était pas suffisante pour l'IMC. Il existe également le rapport taille sur hanche (waist to hip ratio ou WHR), recouru par Dal Maso^[13] ; Ces indices n'étaient pas renseignés dans la base de données, cependant à ce jour leurs niveaux de mesure ne sont pas définis, leur conférant une variabilité notable.

Deuxièmement, la majorité des IMC a été calculé d'après le poids déclaré par le patient ; il existe donc un biais inhérent de déclaration, ce d'autant qu'il a été prouvé que certains sujets en surpoids ou obèse ont tendance à déclarer un poids inférieur à celui réel^[62]. Enfin le fait que l'IMC ait été recueilli au moment du diagnostic peut ne pas prévaloir pour celui d'une vie entière ; cependant, le poids d'une personne reste généralement stable à l'âge adulte avec une variabilité faible n'allant pas jusqu'à la bascule dans une catégorie différente d'IMC (sous poids inférieur à 18,5 kg/m², poids normal de 18,5 à 24.9 kg/m², surpoids de 25 à 29.9 kg/m² et obésité au-delà de 30 kg/m²).

Pour autant, l'IMC reste cependant la mesure la plus accessible et la plus communément admise par les sociétés savantes pour en référer au surpoids et à l'obésité.

Il serait donc intéressant pour l'avenir de réitérer ce type d'analyse en associant l'IMC à une autre mesure anthropométrique plus représentative de l'excès de masse grasse, et plus particulièrement la mesure du tissu adipeux intra abdominal.

En sensibilisant les informateurs de la base de données UroCCR à une exhaustivité d'enseignement sur les caractéristiques cliniques et para cliniques au moment du diagnostic et de la prise en charge, il deviendra également possible de réaliser des tests comparatifs de plus grande puissance. Dans la mesure où notre étude n'a pu déduire des présomptions crédibles sur la survie, il sera donc nécessaire de réitérer l'analyse dans quelques années pour pouvoir compléter ces résultats par des courbes de survies globale et spécifique afin de pouvoir mieux étudier l'influence de l'obésité sur le pronostic des tumeurs rénales.

Conclusion

Nous relatons ainsi une association positive significative entre l'obésité et les carcinomes rénaux à cellules claires. Singulièrement, ce type histologique décrit comme plus agressif était affilié à des caractéristiques tumorales plus clémentes au sein de cette population.

Tous les autres types histologiques étaient par conséquent moins représentés, signant l'exclusivité de la relation entre l'obésité et les tumeurs à cellules claires, dont les bases biologiques sont d'ailleurs largement suspectées.

La prise en charge pressante de ce type de carcinome, ainsi que la détection précoce chez les sujets obèses, pourraient en expliquer les meilleurs résultats en termes de survie, bien que cela n'ait pas été retrouvé en terme de récurrence dans notre étude.

Bibliographie

1. Defossez G. Le Guyader-Peyrou S. Uhry Z. Grosclaude P. Colonna M. Dantony E. et al. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Synthèse. Saint-Maurice : Santé publique France; 2019.
2. Haslam D. W., James W. P. T. Obesity. *The Lancet*. 2005;366(9492):1197–1209.
3. Étude de santé sur l'environnement, la biosurveillance, l'activité physique et la nutrition (Esteban). 2014-2016. Volet Nutrition. Chapitre Corpulence. Saint-Maurice : Santé publique France. 2017.
4. Liu X. Sun Q. Hou H. Zhu K. Wang Q. Liu H. et al. The association between BMI and kidney cancer risk: An updated dose-response meta-analysis in accordance with PRISMA guideline. *Medicine (Baltimore)*. nov 2018;97(44):e12860.
5. Calle EE. Kaaks R. Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms. *Nat Rev Cancer*. août 2004;4(8):579-91.
6. Störkel S. Eble JN. Adlakha K. Amin M. Blute ML. Bostwick DG. et al. Classification of renal cell carcinoma: Workgroup No. 1. Union Internationale Contre le Cancer (UICC) and the American Joint Committee on Cancer (AJCC). *Cancer*. 1 sept 1997;80(5):987-9.
7. Jones TD. Eble JN. Cheng L. Application of molecular diagnostic techniques to renal epithelial neoplasms. *Clin Lab Med*. juin 2005;25(2):279-303.
8. Linehan WM. Srinivasan R. Schmidt LS. The genetic basis of kidney cancer: a metabolic disease. *Nat Rev Urol*. mai 2010;7(5):277-85.
9. Hsieh JJ. Purdue MP. Signoretti S. Swanton C. Albiges L. Schmidinger M. et al. Renal cell carcinoma. *Nat Rev Dis Primer*. 9 mars 2017;3:17009.
10. Donat SM. Salzhauer EW. Mitra N. Yanke BV. Snyder ME. Russo P. Impact of body mass index on survival of patients with surgically treated renal cell carcinoma. *J Urol*. janv 2006;175(1):46-52.
11. Lowrance WT. Thompson RH. Yee DS. Kaag M. Donat SM. Russo P. Obesity is associated with a higher risk of clear-cell renal cell carcinoma than with other histologies. *BJU international* 105(1) (2010) 16–20.
12. Wang HK. Song XS. Cheng Y. Qu YY. Zhang SL. Dai B. Zhang HL. Shen YJ. Zhu YP. Shi GH. Qin XJ. Ma CG. Lin GW. Xiao WJ. Zhu Y. Ye DW. Visceral fat accumulation is associated with different pathological subtypes of renal cell carcinoma (RCC): a multicentre study in China. *BJU international* 114(4) (2014) 496–502
13. Dal Maso L. Zucchetto A. Tavani A. Montella M. Ramazzotti V. Talamini R. et al. Renal cell cancer and body size at different ages: an Italian multicenter case-control study. *Am J Epidemiol*. 1 sept 2007;166(5):582-91.

14. Purdue MP. Moore LE. Merino MJ. Boffetta P. Colt JS. Schwartz KL. et al. An investigation of risk factors for renal cell carcinoma by histologic subtype in two case-control studies. *Int J Cancer*. 1 juin 2013;132(11):2640-7.
15. Callahan CL. Hofmann JN. Corley DA. Zhao WK. Shuch B. Chow W-H. et al. Obesity and renal cell carcinoma risk by histologic subtype: A nested case-control study and meta-analysis. *Cancer Epidemiol*. oct 2018;56:31-7.
16. Choi Y. Park B. Jeong BC. Seo SI. Jeon SS. Choi HY. et al. Body mass index and survival in patients with renal cell carcinoma: a clinical-based cohort and meta-analysis. *Int J Cancer*. 1 févr 2013;132(3):625-34.
17. Ahmedov V. Kizilay F. Cüreklibatir I. Prognostic significance of body mass index and other tumor and patient characteristics in non-metastatic renal cell carcinoma. *Urol J*. 3 mai 2018;15(3):96-103.
18. Albiges L. Hakimi AA. Xie W. McKay RR. Simantov R. Lin X. et al. Body Mass Index and Metastatic Renal Cell Carcinoma: Clinical and Biological Correlations. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 oct 2016;34(30):3655-63.
19. Byun S-S. Hwang EC. Kang SH. Hong S-H. Chung J. Kwon TG. et al. Sex-Specific Prognostic Significance of Obesity in Nonmetastatic Clear-Cell Renal-Cell Carcinoma in Korea: A Large Multicenter Cohort Analysis. *Clin Genitourin Cancer*. 6 sept 2017.
20. Awakura Y. Nakamura E. Ito N. Yamasaki T. Kamba T. Kamoto T. et al. Influence of body mass index on prognosis of Japanese patients with renal cell carcinoma. *Urology*. juill 2007;70(1):50-4.
21. Jeon HG. Jeong IG. Lee JH. Lee CJ. Kwak C. Kim HH. et al. Prognostic value of body mass index in Korean patients with renal cell carcinoma. *J Urol*. févr 2010;183(2):448-54.
22. Lee WK. Hong SK. Lee S. Kwak C. Oh JJ. Jeong CW. et al. Prognostic Value of Body Mass Index According to Histologic Subtype in Nonmetastatic Renal Cell Carcinoma: A Large Cohort Analysis. *Clin Genitourin Cancer*. oct 2015;13(5):461-8.
23. Schrader AJ. Rustemeier J. Rustemeier JC. Timmesfeld N. Varga Z. Hegele A. et al. Overweight is associated with improved cancer-specific survival in patients with organ-confined renal cell carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol*. déc 2009;135(12):1693-9.
24. Donin NM. Pantuck A. Klöpfer P. Bevan P. Fall B. Said J. et al. Body Mass Index and Survival in a Prospective Randomized Trial of Localized High-Risk Renal Cell Carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol*. sept 2016;25(9):1326-32.
25. Cho H-J. Kim SJ. Ha U-S. Hong S-H. Kim JC. Choi Y-J. et al. Prognostic value of capsular invasion for localized clear-cell renal cell carcinoma. *Eur Urol*. déc 2009;56(6):1006-12.
26. Waalkes S. Merseburger AS. Kramer MW. Herrmann TRW. Wegener G. Rustemeier J. et al. Obesity is associated with improved survival in patients with organ-confined clear-cell kidney cancer. *Cancer Causes Control CCC*. nov 2010;21(11):1905-10.

27. Parker AS. Lohse CM. Cheville JC. Thiel DD. Leibovich BC. Blute ML. Greater body mass index is associated with better pathologic features and improved outcome among patients treated surgically for clear cell renal cell carcinoma. *Urology*. oct 2006;68(4):741-6.
28. Hakimi AA. Furberg H. Zabor EC. Jacobsen A. Schultz N. Ciriello G. et al. An epidemiologic and genomic investigation into the obesity paradox in renal cell carcinoma. *J Natl Cancer Inst*. 18 déc 2013;105(24):1862-70.
29. Ohno Y. Nakashima J. Nakagami Y. Satake N. Gondo T. Ohori M. et al. Sex and the clinical value of body mass index in patients with clear cell renal cell carcinoma. *Br J Cancer*. 1 oct 2013;109(7):1899-903.
30. Goebell PJ. Müller L. Hübner A. Harich H-D. Boller E. Koska M. et al. Body mass index as independent predictor of overall survival in patients with advanced renal cell carcinoma at start of systemic treatment-Analyses from the German clinical RCC-Registry. *Urol Oncol*. oct 2018;36(10):470.e1-470.e9.
31. Park B. Jeong BC. Seo SI. Jeon SS. Choi HY. Lee HM. Influence of body mass index, smoking, and blood pressure on survival of patients with surgically-treated, low stage renal cell carcinoma: a 14-year retrospective cohort study. *J Korean Med Sci*. févr 2013;28(2): 227-36.
32. Reeves GK. Pirie K. Beral V. Green J. Spencer E. Bull D. et al. Cancer incidence and mortality in relation to body mass index in the Million Women Study: cohort study. *BMJ*. 1 déc 2007;335(7630):1134.
33. Calle EE. Rodriguez C. Walker-Thurmond K. Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med*. 24 avr 2003;348(17):1625-38.
34. Eskelinen TJ. Kotsar A. Tammela TLJ. Murtola TJ. Components of metabolic syndrome and prognosis of renal cell cancer. *Scand J Urol*. déc 2017;51(6):435-41.
35. Bertrand LA. Thomas LJ. Li P. Buchta CM. Boi SK. Orlandella RM. et al. Obesity as defined by waist circumference but not body mass index is associated with higher renal mass complexity. *Urol Oncol*. nov 2017;35(11):661.e1-661.e6.
36. Tsivian E. Tsivian M. Tay KJ. Longo T. Zukerman Z. Martorana G. et al. Body mass index and the clinicopathological characteristics of clinically localized renal masses-An international retrospective review. *Urol Oncol*. juill 2017;35(7):459.e1-459.e5.
37. Irlbeck T, Zwißler B, Bauer A. [ASA classification : Transition in the course of time and depiction in the literature]. *Anaesthesist*. janv 2017;66(1):5-10.
38. Martínez-Salamanca JI. Huang WC. Millán I. Bertini R. Bianco FJ. Carballido JA. et al. Prognostic impact of the 2009 UICC/AJCC TNM staging system for renal cell carcinoma with venous extension. *Eur Urol*. janv 2011;59(1):120-7.
39. Chen F. Zhang Y. Şenbabaoğlu Y. Ciriello G. Yang L. Reznik E. et al. Multilevel Genomics-Based Taxonomy of Renal Cell Carcinoma. *Cell Rep*. mars 2016;14(10):2476-89.

40. Nickerson ML. Jaeger E. Shi Y. Durocher JA. Mahurkar S. Zaridze D. et al. Improved identification of von Hippel-Lindau gene alterations in clear cell renal tumors. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 1 août 2008;14(15):4726-34.
41. Hutson TE. Targeted therapy for renal cell carcinoma: a new treatment paradigm. *Proc Bayl Univ Med Cent.* juill 2007;20(3):244-8.
42. Xu X. Su S. Barnes VA. De Miguel C. Pollock J. Ownby D. et al. A genome-wide methylation study on obesity: differential variability and differential methylation. *Epigenetics.* mai 2013;8(5):522-33.
43. Feinberg AP. Irizarry RA. Fradin D. Aryee MJ. Murakami P. Aspelund T. et al. Personalized epigenomic signatures that are stable over time and covary with body mass index. *Sci Transl Med.* 15 sept 2010;2(49):49ra67.
44. Furukawa S. Fujita T. Shimabukuro M. Iwaki M. Yamada Y. Nakajima Y. et al. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *J Clin Invest.* déc 2004;114(12):1752-61.
45. Ziech D. Franco R. Pappa A. Panayiotidis MI. Reactive oxygen species (ROS)--induced genetic and epigenetic alterations in human carcinogenesis. *Mutat Res.* 3 juin 2011;711(1-2):167-73.
46. Hosogai N. Fukuhara A. Oshima K. Miyata Y. Tanaka S. Segawa K. et al. Adipose Tissue Hypoxia in Obesity and Its Impact on Adipocytokine Dysregulation. *Diabetes.* 1 avr 2007;56(4):901-11.
47. Klinghoffer Z. Yang B. Kapoor A. Pinthus JH. Obesity and renal cell carcinoma: epidemiology, underlying mechanisms and management considerations. *Expert Rev Anticancer Ther.* juill 2009;9(7):975-87.
48. McGuire BB. Fitzpatrick JM. BMI and the risk of renal cell carcinoma. *Curr Opin Urol.* sept 2011;21(5):356-61.
49. Datta K. Nambudripad R. Pal S. Zhou M. Cohen HT. Mukhopadhyay D. Inhibition of insulin-like growth factor-I-mediated cell signaling by the von Hippel-Lindau gene product in renal cancer. *J Biol Chem.* 7 juill 2000;275(27):20700-6.
50. Page T. Hodgkinson AD. Ollerenshaw M. Hammonds JC. Demaine AG. Glucose transporter polymorphisms are associated with clear-cell renal carcinoma. *Cancer Genet Cytogenet.* déc 2005;163(2):151-5.
51. Zumoff B. Hormonal abnormalities in obesity. *Acta Med Scand Suppl.* 1988;723:153-60.
52. Clarke RB. Howell A. Anderson E. Type I insulin-like growth factor receptor gene expression in normal human breast tissue treated with oestrogen and progesterone. *Br J Cancer.* 1997;75(2):251-7.

53. Gago-Dominguez M. Castelao JE. Lipid peroxidation and renal cell carcinoma: further supportive evidence and new mechanistic insights. *Free Radic Biol Med.* 15 févr 2006;40(4):721-33.
54. Toyokuni S. Mori T. Dizdaroglu M. DNA base modifications in renal chromatin of Wistar rats treated with a renal carcinogen. ferric nitrilotriacetate. *Int J Cancer.* 1 avr 1994;57(1):123-8.
55. Deng T. Lyon CJ. Bergin S. Caligiuri MA. Hsueh WA. Obesity. Inflammation. and Cancer. *Annu Rev Pathol.* 23 mai 2016;11:421-49.
56. Tan W. Hildebrandt MAT. Pu X. Huang M. Lin J. Matin SF. et al. Role of inflammatory related gene expression in clear cell renal cell carcinoma development and clinical outcomes. *J Urol.* nov 2011;186(5):2071-7.
57. Kim LH. Doan P. He Y. Lau HM. Pleass H. Patel MI. A Systematic Review and Meta-Analysis of the Significance of Body Mass Index on Kidney Cancer Outcomes. *J Urol.* févr 2021;205(2):346-55.
58. Menendez JA. Lupu R. Fatty acid synthase and the lipogenic phenotype in cancer pathogenesis. *Nat Rev Cancer.* oct 2007;7(10):763-77.
59. Horiguchi A. Asano T. Asano T. Ito K. Sumitomo M. Hayakawa M. Fatty acid synthase over expression is an indicator of tumor aggressiveness and poor prognosis in renal cell carcinoma. *J Urol.* sept 2008;180(3):1137-40.
60. Rasmuson T. Grankvist K. Jacobsen J. Olsson T. Ljungberg B. Serum insulin-like growth factor-1 is an independent predictor of prognosis in patients with renal cell carcinoma. *Acta Oncol Stockh Swed.* 2004;43(8):744-8.
61. Vohl M-C. Sladek R. Robitaille J. Gurd S. Marceau P. Richard D. et al. A survey of genes differentially expressed in subcutaneous and visceral adipose tissue in men. *Obes Res.* août 2004;12(8):1217-22.
62. Niedhammer I. Bugel I. Bonenfant S. Goldberg M. Leclerc A. Validity of self-reported weight and height in the French GAZEL cohort. *Int J Obes Relat Metab Disord J Int Assoc Study Obes.* sept 2000;24(9):1111-8.

Annexe 1

Liste des autres histologies incluses dans la catégorie “autres”

Par ordre de fréquence : - kystes simples

- tumeurs rénales à faible potentiel de malignité
- carcinomes à cellules rénales à translocation MITF (TFE3, TFEB, XP)
- tumeurs papillaires oncocytaires
- néphromes kystiques de l'adultes
- carcinomes à cellules rénales des tubes collecteurs (dit de Bellini)
- tumeurs papillaires mixtes
- carcinomes tubulomucineux à cellules fusiformes
- angiomyolipomes épithélioïdes
- carcinomes associés à la maladie kystique acquise
- carcinomes médullaires
- carcinomes tubulokystiques
- carcinomes à translocation ALK
- carcinomes inclassés
- tumeurs papillaires inclassées
- carcinomes à déficit en SDHB
- hémangiomes
- léiomyomes
- léiomyosarcomes
- tumeurs papillaires mixtes
- carcinomes rénaux à stroma (angio)léiomyomateux
- angiomyosarcome
- carcinome rénal folliculaire pseudo-thyroïdien
- rhabdomyosarcome
- sarcome d'Ewing
- tumeur carcinoïde
- tumeur fibreuse solitaire
- tumeur papillaire autre

Résumé

Introduction : Les tumeurs malignes du rein ont une incidence croissante et l'obésité en est l'un des facteurs de risque connus. L'obésité serait associée à des types histologiques différents qui pourraient également impacter le pronostic voire la prise en charge des patients.

Méthodes : L'objectif principal de l'étude était d'évaluer l'influence de l'obésité sur le type histologique des tumeurs rénales. L'objectif secondaire était d'évaluer l'impact de l'obésité sur la survie sans récurrence après chirurgie d'une tumeur rénale.

Une étude descriptive comparative multicentrique a été réalisée au sein du réseau Uro-CCR. Les caractéristiques histologiques des tumeurs rénales opérées chez les patients inclus entre 2007 et 2020 ont été comparées selon leur statut obèse ou non, défini par un IMC ≥ 30 kg/m², à l'aide du test de Chi² et admettant pour significativité $p < 0,05$. Les survies ont été calculées par la méthode de Kaplan-Meier et comparées par le test de log-rank.

Résultats : 6749 tumeurs rénales ont été incluses, dont 1687 (25%) étaient obèses. Ces derniers étaient plus souvent diabétiques et hypertendus (respectivement 27,2% versus 11,4% et 61,2% versus 41,2%, tous deux $p < 0,0001$). Concernant l'histologie, le groupe obèse présentait plus de carcinome à cellules claires (70,1% versus 60,1%) mais moins de carcinomes chromophobe (4,8% versus 7,1%), d'angiomyolipome (1,3% versus 2,1%) et d'oncocytome (3,3% versus 6,9%), tous $p < 0,0001$. Le stade pT et le grade nucléaire ISUP étaient plus faibles en cas d'IMC > 30 kg/m² : 50,9% de grades 1-2 versus 43,4% ($p < 0,0001$) et 72,4% de taille pT 1-2 versus 68,5% ($p = 0,026$). Concernant le pronostic, aucune différence significative n'a été retrouvée pour la survie sans progression selon l'IMC des patients.

Conclusion : A notre connaissance, nous rapportons les résultats de la plus importante cohorte sur ce sujet. L'obésité serait associée à un taux plus élevé de carcinomes à cellules claires et des caractéristiques tumorales plus favorables. Bien que ces données histologiques suggèrent des lésions moins agressives chez les patients obèses, cela ne semble pas confirmé par une meilleure survie sans récurrence.

Mots clés : Obésité, indice de masse corporelle, carcinome rénal, tumeur rénale, histologie