



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE
ET DE PHARMACIE
RABAT



Année: 2021

Thèse N°: 123

LES MANIFESTATIONS CUTANÉES APRES TRANSPLANTATION D'ORGANES CHEZ L'ENFANT

THESE

Présentée et soutenue publiquement le : / /2021

PAR

Madame Rajae ELAKHIRI

Née le 26 Mars 1995 à Beni-Mellal

*Pour l'Obtention du Diplôme de
Docteur en Médecine*

Mots Clés : Transplantation; Manifestation cutanée; Enfant

Membres du Jury :

Monsieur Abdelali BENTAHILA

Professeur de Pédiatrie

Madame Fatima JABOUIRIK

Professeur de Pédiatrie

Madame Saida TELLAL

Professeur de Biochimie

Président

Rapporteur

Juge

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

قَالُوا سُبْحَنَكَ لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا مَا عَلَّمْتَنَا إِنَّكَ أَنْتَ الْعَلِيمُ

الْحَكِيمُ ٣٢

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمُ



**UNIVERSITE MOHAMMED V
FACULTE DE MEDECINE ET DE
PHARMACIE RABAT**

DOYENS HONORAIRES :

1962 - 1969: Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 - 1974: Professeur Abdellatif BERBICH
1974 - 1981: Professeur Bachir LAZRAK
1981 - 1989: Professeur Taieb CHKILI
1989 - 1997: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 - 2003: Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 - 2013: Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

ADMINISTRATION :

Doyen :

Professeur Mohamed ADNAOUI

**Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et
estudiantines** Professeur Brahim LEKEHAL

**Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la
Coopération** Professeur Taoufiq DAKKA

**Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la
Pharmacie** Professeur Younes RAHALI

Secrétaire Général

Mr. Mohamed KARRA

*Enseignant militaire

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT

SUPERIEUR :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne - Clinique Royale
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed	Médecine Interne – Doyen de la FMPR
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda	Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha	Gynécologie -Obstétrique
Pr. TAZI Saoud Anas	Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim	Anesthésie Réanimation
Pr. BAYAHIA Rabéa	Néphrologie
Pr. BELKOUCHI Abdelkader	Chirurgie Générale
Pr. BENSOUHA Yahia	Pharmacie galénique
Pr. BERRAHO Amina	Ophtalmologie
Pr. BEZAD Rachid	Gynécologie Obstétrique Méd. Chef Maternité des Orangers
Pr. CHERRAH Yahia	Pharmacologie
Pr. CHOKAIRI Omar	Histologie Embryologie
Pr. KHATTAB Mohamed	Pédiatrie
Pr. SOULAYMANI Rachida	Pharmacologie- Dir. du Centre National PV Rabat
Pr. TAOUFIK Jamal	Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed	Chirurgie Générale Doyen de FMPT
Pr. BENSOUHA Adil	Anesthésie Réanimation
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza	Gastro-Entérologie
Pr. CHRAIBI Chafiq	Gynécologie Obstétrique
Pr. EL OUAHABI Abdessamad	Neurochirurgie
Pr. FELLAT Rokaya	Cardiologie
Pr. JIDDANE Mohamed	Anatomie
Pr. ZOUHDI Mimoun	Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine	Radiothérapie
Pr. BEN RAIS Nozha	Biophysique
Pr. CAOUI Malika	Biophysique
Pr. CHRAIBI Abdelmjid	Endocrinologie et Maladies Métaboliques Doyen de la FMPA
Pr. EL AMRANI Sabah	Gynécologie Obstétrique
Pr. ERROUGANI Abdelkader	Chirurgie Générale - Directeur du CHUIS
Pr. ESSAKALI Malika	Immunologie
Pr. ETTAYEBI Fouad	Chirurgie Pédiatrique
Pr. IFRINE Lahssan	Chirurgie Générale
Pr. RHRAB Brahim	Gynécologie –Obstétrique
Pr. SENOUCI Karima	Dermatologie

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*	Urologie Inspecteur du SSM
--------------------	-----------------------------------

Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAoui Lalla Ouafae
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

*Enseignant militaire

Pédiatrie
Traumatologie - Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAoui Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. EL MESNAoui Abbas
Pr. ESSAKALI HOUSSEINI Leila
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BIROUK Nazha
Pr. FELLAT Nadia
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAoui CHAFIQ
Pr. TOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUAMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Néphrologie
Cardiologie **Directeur HMI Mohammed V**

Gynécologie-Obstétrique
Neurologie
Cardiologie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie **Directeur Hôp.Ar-razi Salé**
Gynécologie Obstétrique

Neurologie **Doyen de la FM Abulcassis**
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie

Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Décembre 2001

*Enseignant militaire

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJILIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUECHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik

Rabat

Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
(Cheikh Khalifa)

Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim

Acad. Est.

Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBABH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Décembre 2002

Pr. AMEUR Ahmed*
Pr. AMRI Rachida

Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie - **Directeur Hôp. Cheikh Zaid**
Urologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pédiatrie

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique **Directeur Hôp. Des Enfants**

Chirurgie Générale
Pédiatrie - **Directeur Hôp. Univ. International**

Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale **Directeur Hôpital Ibn Sina**
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique **V-D chargé Aff**

Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Urologie
Cardiologie

Pr. AOURLARH Aziz*
 Pr. BAMOU Youssef*
 Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
 Pr. BENZEKRI Laila
 Pr. BENZZOUBEIR Nadia
 Pr. BERNOUSSI Zakiya
 Pr. CHOHO Abdelkrim*
 Pr. CHKIRATE Bouchra
 Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 Pr. HAJJI Zakia
 Pr. KRIOUILE Yamina
 Pr. OUJILAL Abdelilah
 Pr. RAISS Mohamed
 Pr. SIAH Samir*
 Pr. THIMOU Amal
 Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
 Pr. AMRANI Mariam
 Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 Pr. BENKIRANE Ahmed*
 Pr. BOULAADAS Malik
 *Enseignant militaire

Pr. BOURAZZA Ahmed*
 Pr. CHAGAR Belkacem*
 Pr. CHERRADI Nadia
 Pr. EL FENNI Jamal*
 Pr. EL HANCHI ZAKI
 Pr. EL KHORASSANI Mohamed
 Pr. HACHI Hafid
 Pr. JABOUIRIK Fatima
 Pr. KHARMAZ Mohamed
 Pr. MOUGHIL Said
 Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
 Pr. TARIB Abdelilah*
 Pr. TIJAMI Fouad
 Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
 Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
 Pr. ALLALI Fadoua
 Pr. AMAZOUZI Abdellah
 Pr. BAHIRI Rachid
 Pr. BARKAT Amina
 Pr. BENYASS Aatif*
 Pr. DOUDOUH Abderrahim*
 Pr. HAJJI Leila

Gastro-Entérologie
 Biochimie-Chimie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Dermatologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Pédiatrie
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Chirurgie Générale
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale

Ophtalmologie
 Anatomie Pathologique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

Neurologie
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie Pathologique
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Ophtalmologie
 Pharmacie Clinique
 Chirurgie Générale
 Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique
 Chirurgie Générale
 Rhumatologie
 Ophtalmologie
 Rhumatologie **Directeur Hôp. Al Ayachi Salé**
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Biophysique
 Cardiologie (mise en disponibilité)

Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
*Enseignant militaire

Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Rhumatologie
Hématologie
O.R.L
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio - Vasculaire. **Directeur Hôpital Ibn Sina Marr.**
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie - Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Pneumo - Phtisiologie
Biochimie

Pr. ZAHRAOUI Rachida
Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHERKAOUI Naoual*
Pr. EL BEKKALI Youssef*
Pr. EL ABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GHARIB Noureddine
Pr. HADADI Khalid*

Pneumo - Phtisiologie

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie cardio-vasculaire
Chirurgie générale
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie

Pr. ICHOU Mohamed*
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LOUZI Lhoussain*
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. OUZZIF Ez zohra*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine*
 Pr. SIFAT Hassan*
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour*
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
 Pr. AGADR Aomar*
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
 Pr. AKHADDAR Ali*
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. BELYAMANI Lahcen*
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae*
 Pr. BOUI Mohammed*
 Pr. BOUNAIM Ahmed*
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
 Pr. CHTATA Hassan Toufik*
 Pr. DOGHMI Kamal*
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid*
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna*

*Enseignant militaire

Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. LAMSAOURI Jamal*
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha*
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa

Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Pneumo phtisiologie
 Hématologie biologique
 Biochimie-chimie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie-orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie

Médecine interne
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Neuro-chirurgie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie **Directeur Hôp.des Spécialités**
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie-orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie

Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie

Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani*

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. CHEMSI Mohamed*
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DARBI Abdellatif*
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Decembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENSGHIR Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*

*Enseignant militaire

Pneumo-Phtisiologie

Anesthésie réanimation

Médecine Interne **Directeur ERSSM**

Physiologie

Microbiologie

Médecine Aéronautique

Biochimie- Chimie

Radiologie

Chirurgie Pédiatrique

Pédiatrie

Radiologie

Chirurgie Plastique et Réparatrice

Urologie

Gastro-Entérologie

Anatomie Pathologique

Anesthésie Réanimation

Chirurgie Générale

Anatomie Pathologique

Anatomie Pathologique

Chirurgie pédiatrique

Anesthésie Réanimation

Traumatologie-orthopédie

Anesthésie Réanimation

Chirurgie Générale

Pneumophtisiologie

Chirurgie Pédiatrique

Anatomie Pathologique

Pharmacologie

Toxicologie

Gastro-Entérologie

Anesthésie-Réanimation

Anesthésie-Réanimation

Réanimation Médicale

Anesthésie-Réanimation

Biochimie-Chimie

Hématologie

Anesthésie Réanimation

Néphrologie

Chimie Analytique et Bromatologie

Traumatologie orthopédie

Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba	Anatomie
Pr. CHAIB Ali*	Cardiologie
Pr. DENDANE Tarek	Réanimation Médicale
Pr. DINI Nouzha*	Pédiatrie
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali	Anesthésie Réanimation
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa	Radiologie
Pr. ELFATEMI NIZARE	Neuro-chirurgie
Pr. EL GUERROUJ Hasnae	Médecine Nucléaire
Pr. EL HARTI Jaouad	Chimie Thérapeutique
Pr. EL JAOUDI Rachid*	Toxicologie
Pr. EL KABABRI Maria	Pédiatrie
Pr. EL KHANNOUSSI Basma	Anatomie Pathologique
Pr. EL KHLOUFI Samir	Anatomie
Pr. EL KORAICHI Alae	Anesthésie Réanimation
Pr. EN-NOUALI Hassane*	Radiologie
Pr. ERRGUIG Laila	Physiologie
Pr. FIKRI Meryem	Radiologie
Pr. GHFIR Imade	Médecine Nucléaire
Pr. IMANE Zineb	Pédiatrie
Pr. IRAQI Hind	Endocrinologie et maladies métaboliques
Pr. KABBAJ Hakima	Microbiologie
Pr. KADIRI Mohamed*	Psychiatrie
Pr. LATIB Rachida	Radiologie
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra	Médecine Interne
Pr. MEDDAH Bouchra	Pharmacologie
Pr. MELHAOUI Adyl	Neuro-chirurgie
Pr. MRABTI Hind	Oncologie Médicale
Pr. NEJJARI Rachid	Pharmacognosie
Pr. OUBEJJA Houda	Chirurgie Pédiatrique
Pr. OUKABLI Mohamed*	Anatomie Pathologique
Pr. RAHALI Younes	Pharmacie Galénique Vice-Doyen à la Pharmacie
Pr. RATBI Ilham	Génétique
Pr. RAHMANI Mounia	Neurologie
Pr. REDA Karim*	Ophtalmologie
Pr. REGRAGUI Wafa	Neurologie
Pr. RKAIN Hanan	Physiologie
Pr. ROSTOM Samira	Rhumatologie
Pr. ROUAS Lamiaa	Anatomie Pathologique
Pr. ROUIBAA Fedoua*	Gastro-Entérologie
Pr. SALIHOUN Mouna	Gastro-Entérologie
Pr. SAYAH Rochde	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. SEDDIK Hassan*	Gastro-Entérologie
Pr. ZERHOUNI Hicham	Chirurgie Pédiatrique
Pr. ZINE Ali*	Traumatologie Orthopédie
AVRIL 2013	
Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM*	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
MARS 2014	
Pr. ACHIR Abdellah	Chirurgie Thoracique
Pr. BENCHAKROUN Mohammed*	Traumatologie- Orthopédie

Pr. BOUCHIKH Mohammed
Pr. EL KABBAJ Driss*
Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira*
Pr. HARDIZI Houyam
Pr. HASSANI Amale*
*Enseignant militaire

Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie

Pr. HERRAK Laila
Pr. JEAIDI Anass*
Pr. KOUACH Jaouad*
Pr. MAKRAM Sanaa*
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar
Pr. SEKKACH Youssef*
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Pneumologie
Hématologie Biologique
Génecologie-Obstétrique
Pharmacologie
CCV
Médecine Interne
Génecologie-Obstétrique

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKACEM Rachid*
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila
Pr. BEKKALI Hicham*
Pr. BENAZZOU Salma
Pr. BOUABDELLAH Mounya
Pr. BOUCHRIK Mourad*
Pr. DERRAJI Soufiane*
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*
Pr. EL MARJANY Mohammed*
Pr. FEJJAL Nawfal
Pr. JAHIDI Mohamed*
Pr. LAKHAL Zouhair*
Pr. OUDGHIRI NEZHA
Pr. RAMI Mohamed
Pr. SABIR Maria
Pr. SBAI IDRISSE Karim*

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

AOUT 2015

Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHIRI Latifa

Dermatologie
Rhumatologie

PROFESSEURS AGREGES :

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine
Pr. EL ASRI Fouad*
Pr. ERRAMI Nouredine*
Pr. NITASSI Sophia

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

JUIN 2017

Pr. ABI Rachid*
Pr. ASFALOU Ilyasse*
Pr. BOUAITI El Arbi*
Pr. BOUTAYEB Saber
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim
Pr. HAFIDI Jawad

Microbiologie
Cardiologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Oncologie Médicale
Oncologie Médicale
Anatomie

Pr. MAJBAR Mohammed Anas
Pr. OURAINI Saloua*
Pr. RAZINE Rachid
Pr. SOUADKA Amine
Pr. ZRARA Abdelhamid*

MAI 2018

Pr. AMMOURI Wafa
Pr. BENTALHA Aziza
Pr. EL AHMADI Brahim
Pr. EL HARRECH Youness*
Pr. EL KACEMI Hanan
Pr. EL MAJJAOUI Sanaa

*Enseignant militaire

Pr. FATIHI Jamal*
Pr. GHANNAM Abdel-Ilah
Pr. JROUNDI Imane
Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil
Pr. TADILI Sidi Jawad
Pr. TANZ Rachid*

NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina
Pr. SOULY Karim
Pr. TAHRI Rajae

NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq*
Pr. ACHBOUK Abdelhafid*
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah*
Pr. BASSIR RIDA ALLAH
Pr. BOUATTAR TARIK
Pr. BOUFETTAL MONSEF
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed*
Pr. BOUZELMAT HICHAM*
Pr. BOUKHRIS JALAL*
Pr. CHAFRY BOUCHAIB*
Pr. CHAHDI HAFSA*
Pr. CHERIF EL ASRI ABAD*
Pr. DAMIRI AMAL*
Pr. DOGHMI NAWFAL*
Pr. ELALAOUI SIDI-YASSIR
Pr. EL ANNAZ HICHAM*
Pr. EL HASSANI MOULAY EL MEHDI*
Pr. EL HJOUJI ABDERRAHMAN*
Pr. EL KAOUI HAKIM*
Pr. EL WALI ABDERRAHMAN*
Pr. EN-NAFAA ISSAM*
Pr. HAMAMA JALAL*
Pr. HEMMAOUI BOUCHAIB*

Chirurgie Générale
O.R.L
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Chirurgie Générale
Immunologie

Médecine interne
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Urologie
Radiothérapie
Radiothérapie

Médecine Interne
Anesthésie-Réanimation
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Oncologie Médicale

Anatomie
Microbiologie
Histologie-Embryologie-Cytogénétique

Néphrologie
Chirurgie réparatrice et plastique
Radiothérapie
Gynécologie-Obstétrique
Anatomie
Néphrologie
Anatomie
Chirurgie-Générale
Cardiologie
Traumatologie-Orthopédie
Traumatologie-Orthopédie
Anatomie pathologique
Neuro-chirurgie
Anatomie Pathologique
Anesthésie-Réanimation
Pharmacie-Galénique
Virologie
Gynécologie-Obstétrique
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Radiologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
O.R.L

Pr. HJIRA NAOUFAL*
Pr. JIRA MOHAMED*
Pr. JNIE NE ASMAA
Pr. LARAQUI HICHAM*
Pr. MAHFOUD TARIK*
Pr. MEZIANE MOHAMMED*
Pr. MOUTAKI ALLAH YOUNES*
Pr. MOUZARI YASSINE*
Pr. NAOUI HAFIDA*
Pr. OBTEL MAJDOULINE
Pr. OURRAI ABDELHAKIM*
Pr. SAOUAB RACHIDA*
Pr. SBITTI YASSIR*
Pr. ZADDOUG OMAR*
Pr. ZIDOUH SAAD*

Dermatologie
Médecine interne
Physiologie
Chirurgie-Générale
Oncologie Médicale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Parasitologie-Mycologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pédiatrie
Radiologie
Oncologie Médicale
Traumatologie-Orthopédie
Anesthésie-Réanimation

*Enseignant militaire

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie Vice-Doyen chargé de la Rech. et de la Coop.
Pr. FAOUZI Moulay El Abbas	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Mohammed	Chimie Organique
Pr. RIDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

PROFESSEURS HABILITES :

Pr. BENZEID Hanane	Chimie
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie-chimie
Pr. DOUKKALI Anass	Chimie Analytique
Pr. EL JASTIMI Jamila	Chimie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Histologie-Embryologie
Pr. LYAHYAI Jaber	Génétique
Pr. OUADGHIRI Mouna	Microbiologie et Biologie
Pr. RAMLI Youssef	Chimie
Pr. SERRAGUI Samira	Pharmacologie
Pr. TAZI Ahnini	Génétique
Pr. YAGOUBI Maamar	Eau, Environnement

Mise à jour le 05/03/2021
KHALED Abdellah
Chef du Service des Ressources Humaines
FMPR

*Enseignant militaire



Dédicaces

الحمد لله الذي تتم بنعمه الصالحات

A Allah

Tout puissant

J'aimerais en premier lieu

Remercier Mon Dieu qui m'a donné

La volonté et le courage pour la réalisation

De ce travail.

Merci pour tout ce qui arrive dans notre vie,

Particulièrement en ce jour bénit où je

M'apprête à faire un pas décisif dans ma vie

A MES TRÈS CHERS PARENTS
Mohamed EL AKHIRI & Amina FERHAT

*Aucune dédicace ne pourra exprimer mes remerciements
et ma gratitude.*

*Vous avez toujours représenté pour moi l'exemple
des parents respectueux, généreux et parfaits.*

*Que dieu vous garde, vous donne santé, bonheur,
quiétude de l'esprit et vous protège de tout mal.*

*Votre force, votre détermination, vos conseils et votre courage
sont pour moi une source d'inspiration.*

*Ce que j'ai pu réaliser jusqu'à ce jour, n'est que le fruit de vos sacrifices
pour ma formation et mon éducation.*

Merci d'avoir fait de moi la femme que je suis.

J'espère que ce travail constituera pour vous un signe de fierté.

Merci papa

*Pour ta bonté et ta générosité extrêmes sont sans limites.
Tu as été et tu seras toujours un exemple pour moi par tes qualités
humaines, ta persévérance et ton perfectionnisme.
Tu m'as appris, le sens du travail, de l'honnêteté et de la responsabilité.
Je souhaite que cette thèse t'apporte la joie de voir aboutir
tes espoirs et j'espère avoir été digne de ta confiance.*

Merci maman

*Je me suis toujours reconnu en toi, j'espère de tout
mon cœur grandir et être la femme que je te vois aujourd'hui.
Sache que je t'admire pour tes talents qui débordent, ton intuition,
ton intelligence, ta force et ton courage.
Merci pour tous tes sacrifices, merci pour ton temps
et tes conseils.*

A ma très chère sœur Salma

Merci d'exister dans ma vie

Merci d'être l'épaule sur laquelle je peux toujours compter

Tu as toujours été pour moi l'amie et la confidente

à qui je peux me confier

Je sais que je peux toujours compter sur toi, et

que tu seras toujours là pour me soulever.

Merci de m'encourager, merci de toujours me pousser

à être la meilleure.

Merci pour ton écoute et tes conseils

Merci d'être la sœur aînée aimante et attentionnée

Je te souhaite tout le bonheur et le succès que tu mérites

Que DIEU te protège.

A mon très cher frère Abderrahmane

Au plus doux, généreux et adorable frère

Merci d'avoir toujours cru en mes compétences

Merci de m'avoir aidé à réaliser mon rêve

Merci de toujours croire en moi, Merci d'être mon fidèle ami

*Merci de prendre soin de moi, J'ai de la chance de t'avoir comme petit
frère*

*Je te dédie ce travail, pour tous les moments de joie et de taquinerie
inoubliable qu'on a pu partager ensemble.*

J'implore Allah de te réserver un avenir meilleur.

A mon très cher mari Souhail

*Tous les mots ne sauraient exprimer ma gratitude et ma reconnaissance
pour ton dévouement et tes sacrifices*

Tu es le pilier qui ne m'a jamais laissé tomber

Merci pour ton amour généreux et merci d'être dans ma vie

Merci de m'encourager, merci de toujours me pousser à être la meilleure.

Merci pour ton écoute et tes conseils et ton soutien inconditionnel

Je te souhaite tout le bonheur qui puisse exister sur terre

Que dieu réunit nos chemins pour un long commun serein

*A la mémoire de ma très chère grand-mère maternelle
et ma très chère grand-mère paternelle :*

J'aurais tant aimé que vous soyez présentes en ce jour.

Que vôtres âmes reposent en paix.

*Que Dieu le tout puissant vous accorde sa clémence, sa miséricorde et
vous accueille dans son saint paradis.*

A ma chère tante Aicha FERHAT

*Aucune phrase, aucun mot ne saurait exprimer à sa juste valeur le
respect et l'amour que je te porte*

Merci d'être une seconde mère pour moi

Merci de m'avoir considérée comme ta fille et veillée sur moi

*A travers ce travail, accepte l'expression de ma profonde gratitude, de
ma reconnaissance et mon respect le plus profond*

A mes chers beaux-parents :

Je suis honorée de faire partie de votre humble famille

Je vous remercie pour vos encouragements et votre soutien

*Je vous dédie ce travail tout en vous souhaitant une vie meilleure pleine
de bonheur, de prospérité, et de réussite.*

A ma belle-sœur Salma et son mari

*Veillez trouver dans ce travail, un modeste témoignage de mon
admiration et toute ma gratitude, de mon affection la plus sincère et de
mon attachement le plus profond.*

Je vous souhaite tout ce qu'il y a de meilleur.

A tous les membres de ma grande famille :

*Veillez accepter l'expression de ma profonde gratitude,
de ma reconnaissance et mon respect le plus profond,
en réponse de votre sympathie, gentillesse, votre aide
et l'amabilité avec laquelle vous m'avez entouré.
Puisse Dieu vous garder en bonne santé, et vous prêter
longue vie pleine de bonheur et de succès.*

A ma meilleure amie Samia Derraz

*Nous voilà arrivées à la fin d'un long et difficile parcours.
A ma meilleure amie et ma confidente, qui a toujours été présente pour
moi, pour sa générosité, sa bonté et sa gentillesse.
Merci pour les bons moments de folie et d'être ce que tu es.*

A mes très chers amis (es) :

*En témoignage de l'amitié qui nous unit
et des souvenirs de tous les moments
qu'on a partagé ensemble je vous dédie ce travail,
que notre amitié dure Vous trouverez ici l'expression
de mes sentiments les plus sincères.
Avec tout mon amour, je vous souhaite un avenir souriant.*

***A Toute personne qui a contribué de près
ou de loin pour la réalisation de ce travail et tous
ceux à qui je pense et que j'ai omis de citer.***



Remerciements



*A Notre maitre,
Président de thèse,
Monsieur le Professeur BENTAHILA
Professeur de Pédiatrie.
A l'hôpital d'enfants de Rabat.*

*Je vous remercie pour l'honneur que vous m'avez fait
d'avoir accepté de présider mon
jury de thèse, je vous suis grée d'avoir accueilli
ma demande avec bienveillance et
d'avoir porté votre regard d'expert sur notre travail.
Vous avez eu un réel impact
positif sur mon parcours professionnel et personnel
dès mon passage d'externat au sein de votre service.
Votre jugement sera d'une grande valeur dans l'appréciation
de cette thèse.*



*A Mon maître et rapporteur de thèse
Madame le professeur FATIMA JABOUIRK
Professeur de Pédiatrie
A l'hôpital d'enfants de Rabat.*

*Tout au long de la réalisation de ce travail, vous n'avez cessé
de faire preuve de patience, de courtoisie et de grande serviabilité.*

*Nous avons été impressionnés par votre simplicité,
vos qualités humaines et professionnelles
qui font de vous un grand maître.*

*Je tiens à vous exprimer toute ma gratitude et mes sincères
remerciements pour la confiance que vous m'avez accordé
en acceptant d'encadrer cette thèse et de diriger ce travail malgré
toutes vos occupations.*

*Tout au long de la réalisation de ce travail, vous n'avez cessé de faire
preuve de patience, de courtoisie et de grande serviabilité.*

*J'ai été impressionné par votre simplicité, vos qualités humaines et
professionnelles qui font de vous un grand maître.*

*Veuillez, cher professeur, trouver dans ce travail l'expression
de ma haute considération, de ma sincère reconnaissance
et de mon profond respect.*



*A Notre maître et juge de thèse
Madame le professeur TELAL Saida
Professeur de Biochimie*

*Je vous remercie chère maître d'avoir accepté
sans hésitation d'être membre du jury de notre thèse
et pour l'intérêt que vous portez à notre travail.
Je vous prie de bien vouloir accepter ma respectueuse considération.
Que ce travail soit une occasion de vous exprimer
notre gratitude, de respect et d'admiration les plus sincères.*



Liste des abréviations

LISTE DES ABRÉVIATIONS

AGIN	: Néoplasie Intraépithéliale Anogénitale
AZA	: Azathioprine
BCC	: Carcinome Basocellulaire
CNI	: Inhibiteur De La Calcineurine
CYA	: Cyclosporine
ECS	: Syndrome De Cushings Exogène
GCS	: Glucocorticostéroïde
HPA	: Axe Hypothalamo-Hypophysaire
IF-C	: Interféron Gamma
IL	: Interleukine
AK	:Kératose Actinique
KA	: Kératoacanthome
MMF	: Mycophénolate Mofétil
OTR	: Receveurs De Greffes D'organes
SA	: Acné Stéroïde
SCC	: Carcinome Épidermoïde
Sccis	: Carcinome Épidermoïde In Situ
SK	: Sarcome De Kaposi
SRL	: Sirolimus
TAC	: Tacrolimus
TNF-A	: Facteur De Nécrose Tumorale Alpha

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Côme et Damien, les saints patrons de la transplantation, remplaçant la jambe cancéreuse d'un homme par la jambe d'un gladiateur récemment tué.	4
Figure 2 : Développement fœtal de la peau.....	13
Figure 3 : Coupe histologique de la peau	14
Figure 4 : Schéma de la peau	16
Figure 5 : Syndrome de Cushing chez un garçon de 6 mois, un effet secondaire rare dû à une utilisation inadéquate des corticostéroïdes	22
Figure 6 : Acné stéroïdienne chez un receveur de greffe de foie, récemment transplanté secondaire à des stéroïdes à dose modérée.....	25
Figure 7 : Vergetures étendues après une perte de poids chez une fille de 14ans	28
Figure 8 : Ecchymose chez un receveur de greffe cardiaque sous stéroïdes.....	30
Figure 9 : Hirsutisme chez une fille de 15ans transplantée cardiaque sous cyclosporine.....	32
Figure 10 : Hyperplasie sébacée étendue lors d'une transplantation rénale sous cyclosporine chez un garçon de 14ans.....	34
Figure 11 : Hyperplasie gingivale chez un patient de 14ans , transplanté rénal sous cyclosporine	36
Figure 12 : Alopécie progressive chez un garçon de 5 ans transplanté rénal sous tacrolimus.	38
Figure 13 : Éruption acnéiforme associée au sirolimus chez un enfant ayant subi une transplantation cardiaque.....	42
Figure 14 : Cellulite dû à S. aureus. Plaques œdémateuses mal définies, érythémateuses, chez un enfant de 3ans ayant subi une transplantation rénale	54
Figure 15 : Impétigo autour de la bouche dû à streptocoque du groupe A chez un enfant transplanté rénal. Plaque érythémateuse circulaire avec croûte dorée et érosions.....	56
Figure 16 : Tinea corporis chez un patient immunodéprimé: lésion squameuse annulaire avec bords actifs et configuration typique de la teigne	60
Figure 17 : Infection cutanée localement invasive (granulomateuse) avec T. rubrum chez un receveur de transplantation hépatique recevant des corticostéroïdes intraveineux à forte dose en raison d'un rejet aigu: plaque détartrante discrète avec des bords déterminés	62

Figure 18 : Cheilitis angularis dû à <i>C. albicans</i> (perlèche)	63
Figure 19 : Histoplasmosse chez un enfant receveur de greffe de rein, Ulcération au niveau de la face interne des joues	66
Figure 20 : Molluscum contagiosum au niveau des fesses. Papules en forme de dôme couleur peau avec ombilication centrale chez un enfant transplanté rénal	78
Figure 21 : Infection par <i>Mycobacterium chelonae</i> / abcès chez un enfant de 14ans receveur de transplantation rénale, deux ans après la transplantation. Il avait récemment été traité avec un stéroïde systémique pour rejet. L'infection s'est complètement résolue avec des antibiotiques	80
Figure 22 : Naevus mélanocytaires éruptifs multiples chez un garçon de 12 ans ayant subi une transplantation rénale	90
Figure 23 : Condylomes acuminés chez un enfant de 5ans.....	93
Figure 24 : Carcinome basocellulaire au niveau du cuir chevelu chez un enfant de 11ans...	105
Figure 25 : SCC à un stade précoce chez un enfant de 15ans	109
Figure 26 : Un KA plus grand dans lequel le cratère central est plus proéminent mais contient toujours de la kératine	111
Figure 27 : Un mélanome superficiellement invasif précoce est facilement confondu avec un naevus dysplasique (atypique mais bénin) (grain de beauté)	112
Figure 28 : Variante amélanotique du mélanome	114
Figure 29 : PTLN se présentant sous la forme de plaques érythémateuses peu profondes avec des bords mal définis et un petit nodule érythémateux bien circonscrit en forme de dôme ..	116

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Infections cutanées bactériennes chez les receveurs d'une transplantation d'organes solides.....	53
Tableau 2 : Types d'infections à herpèsvirus chez les patients immunodéprimés	72
Tableau 3 : Néoplasmes cutanés bénins signalés chez les receveurs de greffes d'organes.....	92
Tableau 4 : Classement histologique de la maladie cutané du greffon contre l'hôte	97
Tableau 5 : Termes courants utilisés pour décrire les lésions cutanées	104
Tableau 6 : Résumé des techniques de biopsie cutanée	108

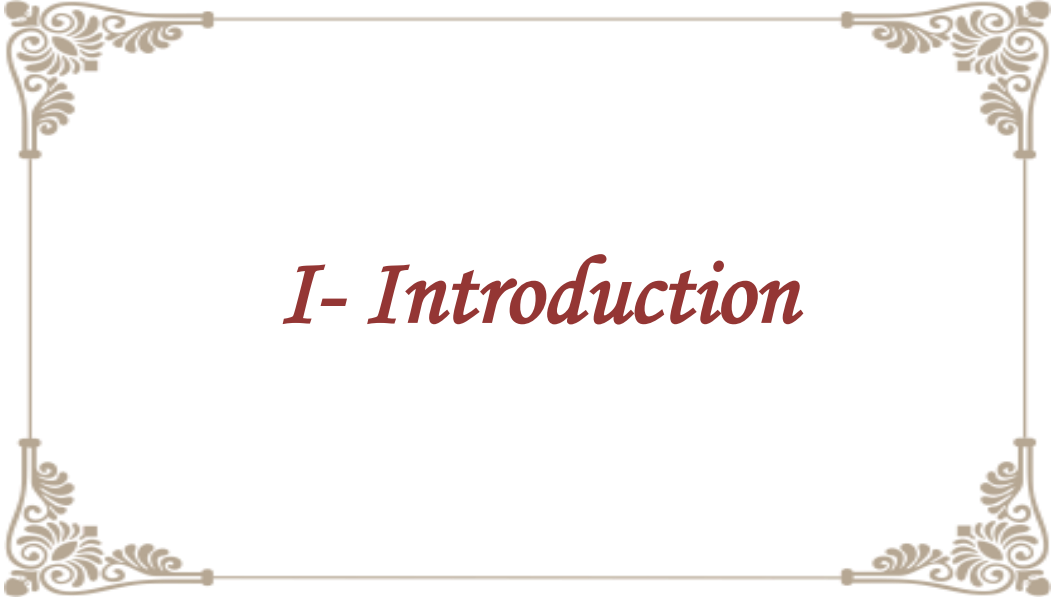
SOMMAIRE

I- INTRODUCTION	1
II- HISTOIRE DE LA TRANSPLANTATION	3
II- HISTOIRE DE LA TRANSPLANTATION	12
A. RAPPEL EMBRYOLOGIQUE.....	13
B. RAPPEL HISTOLOGIQUE	14
1) L'épiderme.....	15
2) Le derme :	15
3) L'hypoderme :	15
4) Les structures annexes de la peau :	15
IV- EPIDEMIOLOGIE	17
V- MEDICAMENTS IMMUNOSUPPRESSEURS ET LEURS EFFETS CUTANESIN DESIRABLES.....	20
A. CORTICOSTEROÏDES :	22
1. Syndrome de Cushing :	22
2. Acné stéroïde :	25
3. Les vergetures :	28
4. Fragilité cutanée et ecchymose :	30
B. INHIBITEURS DE LA CALCINEURINE :	32
1. Cyclosporine :	32
a) Hirsutisme :	32
b) Hyperplasie sébacée :	34
c) Hyperplasie gingivale.....	36
2. Tacrolimus :	38
a) Alopécie :	38
C. ANTIMETABOLITES :	40
1. Azathioprine :	40
2. Mycophénolate mofétil :	41
D. SIROLIMUS :	42

1. Acné / folliculite :	42
E. EFFETS RELATIFS DES DIVERS MEDICAMENTS IMMUNOSUPPRESSEURS DANS LE DEVELOPPEMENT DU CANCER DE LA PEAU :	44
1. Corticostéroïdes :	44
2. Azathioprine :	45
3. Cyclosporine :	45
4. Tacrolimus :	47
5. Mycophénolate mofétil :	48
6. Sirolimus :	49
VI- COMPLICATIONS CUTANÉES INFECTIEUSES	51
A. INFECTION BACTÉRIENNES :	52
1. Staphylococcus aureus :	54
2. Streptocoque bêta-hémolytique :	56
3. Vibrio Vulnificus :	58
4. Angiomatose bacillaire :	59
B. INFECTION FONGIQUES :	60
1. Types d'infections fongiques :	60
a) Infections cutanées fongiques classiques	60
b) Infections opportunistes :	63
c) Infections fongiques rares, y compris les mycoses endémiques :	66
2. Diagnostic :	68
3. Traitement :	69
C. INFECTION VIRALES :	71
1. Herpétoviridés (virus de l'herpès humain) :	71
2. Virus herpès simplex (HSV) -1 et -2 :	73
3. Virus EPSTEIN – BARR (EBV) :	75
4. Cytomégalovirus (CMV) :	75
5. Virus de l'herpès humain-8 (HHV-8) :	77
6. Virus du MOLLUSCUM CONTAGIOSUM (MCV) :	79
D. INFECTION MYCOBACTÉRIENNES :	80
1. Manifestations cliniques :	80

2. Diagnostic :	82
3. Traitement :	83
VII- COMPLICATIONS CUTANÉES BENIGNES ET INFLAMMATOIRES	85
A. LES EFFETS DE LA TRANSPLANTATION SUR LES DERMATOSES PREEXISTANTES :	86
1. Alopecie Areata (AA) :	86
2. Eczéma atopique (AE) :	87
3. Psoriasis :	88
B. TUMEURS CUTANÉES BENIGNES CHEZ LES RECEVEURS DE GREFFES D'ORGANES :	90
1. Les tumeurs kératinocytaires :	90
a) Kystes épidermoïdes :	90
2. Naevus mélanocytaires :	90
3. Les tumeurs des tissus mous :	91
C. MALADIE CUTANÉE ANOGENITALE CHEZ LES RECEVEURS D'UNE GREFFE D'ORGANE :	93
1. Condylomes acuminés (verrues virales génitales) :	93
D. MALADIE DU GREFFON CONTRE L'HÔTE APRES UNE TRANSPLANTATION D'ORGANE SOLIDE :	95
1. Pathogénèse :	95
2. Présentation clinique :	96
3. Diagnostic :	97
4. La prise en charge :	98
VIII- TRANSPLANTATION D'ORGANES ET CANCER DE LA PEAU	100
A. LA PATHOGENESE DU CANCER DE LA PEAU CHEZ LES RECEVEURS DE GREFFES D'ORGANES :	101
1. La photocarcinogénicité :	101
2. Malignité induite par les médicaments :	102
3. Risque de cancer de la peau en fonction du type de peau :	103
B. LA PRESENTATION CLINIQUE ET LE DIAGNOSTIC DU CANCER DE LA PEAU CHEZ LES RECEVEURS DE GREFFES D'ORGANES :	104
1. Carcinome basocellulaire (CBC) :	105
2. Carcinome cellulaire squameux (SCC) :	109

3. Kératoacanthome (KA):	111
4. Le mélanome malin (MM) :	112
5. Trouble lymphoprolifératif post-transplantation (PTLD) :	116
IX- TRAITEMENT	119
A. TRANSITION EN ADULTE :	120
B. ÉVALUATION AVANT LA TRANSPLANTATION :	122
C. PRISE EN CHARGE DES INFECTIONS :	123
1. Prise en charge des infections bactériennes et virales :	123
- Traitement :	123
- La prophylaxie :	123
2. Prise en charge des infections fongiques :	124
- Traitement :	124
- Prophylaxie :	125
D. PRISE EN CHARGE DU PTLD (TRAITEMENT ET PROPHYLAXIE):	126
E. PRISE EN CHARGE DU CANCER DE LA PEAU :	128
F. SURVIE ET QUALITE DE VIE APRES TRANSPLANTATION :	130
1. Survie des patients :	130
2. Survie des greffons :	130
3. Qualité de vie après transplantation d'organes :	130
G. ÉDUCATION DU PATIENT ET DE SA FAMILLE :	132
X- CONCLUSION	133
XI- RESUMES	135
XII- BIBLIOGRAPHIE	139



I- Introduction

A. DEFINITION :

La transplantation d'organes est une procédure médicale dans laquelle un organe est prélevé d'un corps donneur et placé dans le corps d'un receveur. Ces derniers peuvent provenir d'un donneur humain vivant ou en état de mort encéphalique.

B. GENERALITES :

Le miracle d'une transplantation d'organe solide réussie est l'une des réalisations les plus inspirantes de la médecine moderne et un exemple impressionnant de collaboration multidisciplinaire. En raison de l'implication fréquente de la peau des patients transplantés dans des maladies infectieuses, néoplasiques et systémiques, les dermatologues ont toujours fait partie importante de l'équipe médicale qui s'occupe des receveurs de greffes d'organes solides. L'immunosuppression systémique chronique et puissante, qui a permis d'assurer une survie prolongée à la plupart des patients ayant subi une greffe d'organe, a donné lieu à une nouvelle série de défis pour les patients et les prestataires de soins, qui se manifestent par une augmentation alarmante des cancers de la peau et des manifestations inhabituelles de maladies de la peau.

A la lumière des données de la littérature, nous mettrons le point sur les principales manifestations et complications cutanées après transplantation d'organes chez l'enfant. Et nous rappellerons également les principales méthodes de prévention et de prise en charge de ces derniers.



II- Histoire de la transplantation



Figure 1 : Côme et Damien, les saints patrons de la transplantation, remplaçant la jambe cancéreuse d'un homme par la jambe d'un gladiateur récemment tué.

Le concept de transplantation est très ancien. Selon la légende, au quatrième siècle, Côme et Damien, frères jumeaux et médecins d'Arabie, auraient amputé la jambe cancéreuse du gardien d'une basilique romaine et l'avaient remplacée par la jambe d'un gladiateur éthiopien tué récemment enterré dans l'église de Saint-Pierre. En conséquence, les frères ont été honorés dans la peinture de l'artiste Fra Angelico (Figure 1) être connus comme les saints patrons de la transplantation.

Dans les temps modernes, les médecins envisageaient de remplacer les organes malades par des organes sains, mais avant que les organes puissent être transplantés avec succès, plusieurs problèmes médicaux techniques devaient être surmontés.

Les solutions comprenaient une anesthésie générale, utilisée pour la première fois en 1842 par un médecin de campagne, Crawford Long, MD, à Jefferson, en Géorgie. Après que cette procédure ait été publiquement démontrée en 1846 par un dentiste, William Morton, la technique de l'anesthésie générale s'est répandue dans le monde entier en quelques mois. Ensuite, des études du chimiste Louis Pasteur à Paris ont défini le rôle des bactéries dans la fermentation et la putréfaction en vinification. Ces découvertes ont convaincu le grand chirurgien Joseph Lister, de Glasgow, que des germes similaires dans l'air étaient responsables d'infections chirurgicales, idée qui l'a conduit à développer la chirurgie antiseptique dans les années 1860. Enfin, au début des années 1900, Alexis Carrel, à Lyon, en France, le père de la chirurgie vasculaire, a été le premier à suturer deux vaisseaux sanguins ensemble (anastomose vasculaire), une procédure qui a rendu possible la transplantation d'organes solides. Carrel a ensuite déménagé à Chicago et a travaillé avec Charles Guthrie, greffant de nombreux reins, cœurs et autres organes, en utilisant sa technique d'anastomose des vaisseaux sanguins. Carrel a reçu le prix Nobel pour ce travail en 1912.

Les premières expériences de transplantation animale et humaine ont été effectuées au début des années 1900. Emmerich Ullmann, un chirurgien né en Hongrie, a effectué une célèbre démonstration devant la Société des médecins de Vienne dans le Biliothek le 7 mars 1902, en prélevant un rein d'un chien et en le transplantant dans le cou d'un autre chien. L'extrémité de l'uretère était suturée à la peau et, en présence du public, de l'urine s'écoulait de l'uretère. Ainsi, on attribue à Ullmann le mérite d'avoir inauguré l'ère de la transplantation d'organes solides. Il a ensuite tenté de transplanter le rein d'un porc dans le cou d'une jeune femme souffrant d'urémie, mais le rein ne fonctionnait pas et il a mis fin à ses recherches sur la transplantation. Quelques années plus tard, en 1906, Mathieu Jaboulay, professeur de chirurgie à Lyon, a relié les vaisseaux d'un rein de mouton aux vaisseaux d'un patient et les vaisseaux d'un rein de porc aux vaisseaux d'un autre patient, tous deux mourant d'insuffisance rénale. Aucun rein n'a fonctionné. Les premières tentatives de transplantation de reins humains cadavériques ont eu lieu dans les années 1930 par un chirurgien ukrainien, Yu Yu Voronoy, qui a transplanté six reins chez des receveurs humains; tous les reins ne fonctionnaient pas. Ce résultat met un terme à la première période technique de transplantation.

La première transplantation rénale réussie a eu lieu chez des jumeaux identiques et a été réalisée en 1954 à Boston. Le receveur a survécu pendant 8 ans avant de mourir de complications cardiaques mais n'a jamais eu de rejet du rein. Cette expérience a confirmé l'intérêt du remplacement d'organe en l'absence de barrière immunitaire. La transplantation d'organes est devenue une réalité pour la première fois.

Cependant, la transplantation d'organes solides allogéniques a commencé lentement et dans quelques établissements seulement. Les premiers temps ont été appelés les «jours sombres» ou les «années noires» de la transplantation parce que la plupart des patients sont décédés. C'était une période frustrante et difficile pour les pionniers de la chirurgie et leurs patients. Par exemple, Thomas Starzl, le premier à effectuer des transplantations hépatiques, a rapporté que les premiers patients recevant des transplantations hépatiques sont survécus pendant un maximum de 21 jours.

Dans les années 1960, il n'existait que six programmes de transplantation rénale actifs aux États-Unis. Les autres organes transplantés pour la première fois dans les années 60 étaient les os, les intestins et les poumons.

Une attention dramatique a été portée au domaine de la transplantation en 1967 lorsque Christian Barnard, en Afrique du Sud, a transplanté le premier cœur humain. Le destinataire a survécu pendant 18 jours. Le deuxième receveur d'une transplantation cardiaque a survécu pendant 6 heures et le troisième pendant plusieurs années. Cette expérience a conduit à la transplantation frénétique de plus de 100 cœurs, mais les receveurs avaient un taux de survie à 3 mois de seulement 35%. Ainsi, la transplantation cardiaque a été pour la plupart abandonnée jusqu'aux années 1980.

Il était clair d'après les études menées à Vienne au début des années 1900 que les autogreffes réussissaient presque toujours et que les allogreffes échouaient presque toujours. Le Dr Alexis Carrel a déclaré que ces organes avaient échoué en raison de facteurs « biologiques » et non chirurgicaux.

La première fois qu'un patient recevait une greffe de peau, elle était rejetée en 7 jours. Lorsqu'une deuxième greffe était réalisée sur la même personne, elle était rejetée en 3 jours. Le corps avait développé une spécifique réponse au tissu étranger. Ceci est maintenant reconnu comme un rejet, un événement immunologique. La barrière immunologique était supérieure à la capacité technique des chirurgiens. Le chirurgien cardiaque renommé Denton Cooley, a expliqué: «J'ai fait tout ce que je peux faire en tant que chirurgien. Il reste aux immunologistes et aux biologistes à percer les mystères qui ont limité notre travail. "Une transplantation réussie sans immunosuppression était vouée à l'échec et devrait attendre un moyen efficace d'immunosuppression.

Les premières tentatives d'immunosuppression pour améliorer la survie des transplantations d'organes ont commencé en 1959 avec une irradiation corporelle totale conçue pour paralyser le système immunitaire. Les effets secondaires des radiations comprenaient la susceptibilité aux infections et à la mort. Cette même année, une immunosuppression chimique avec le médicament anticancéreux 6-mercaptopurine a été introduite pour modifier plus sélectivement la réponse immunitaire. En 1960, l'azathioprine (le dérivé imidazole de la 6-mercaptopurine) a aussi été utilisée .Une combinaison d'immunosuppresseurs, y compris la prednisone, semble être plus efficace que l'utilisation d'un seul médicament. Avec l'avènement de schémas immunosuppresseurs multi-agents efficaces, la transplantation d'organe a commencé à fournir une alternative réaliste à la dialyse pour l'insuffisance rénale et à une nette amélioration de la viabilité des transplantations hépatiques.

Malheureusement, avec l'immunosuppression à long terme utilisant des médicaments plus puissants, les maladies malignes ont été considérées comme un danger pour la transplantation d'organes. Cette association a été signalée pour la première fois en 1968 par le Dr Thomas Starzl de la Société suisse d'immunologie et de l'American Surgical Association. En 1969, Israel Penn, et d'autres collègues de Starzl à l'Université du Colorado ont publié le premier article sur le développement de la malignité (lymphomes) chez cinq receveurs de transplantations rénales. Les tumeurs malignes étaient considérées comme une complication indirecte de la transplantation d'organes et des mesures prises pour éviter le rejet. Il est vite devenu clair que la fréquence des tumeurs chez les receveurs de transplantation ne pouvait être due au seul hasard. Penn et ses collègues ont déterminé que 11 tumeurs malignes (6%) se sont développées chez 184 receveurs 4 à 8 ans après la transplantation.

La fréquence du cancer chez les patients dialysés est le double de celle de la population générale; mais chez les 483 premiers patients de Starzl qui ont reçu des greffes, la fréquence était plusieurs fois normale. Il est apparu clairement que la fréquence des tumeurs communes dans la population générale (poumon, prostate, sein et côlon) n'était pas augmentée chez les greffés mais que la fréquence de diverses tumeurs peu fréquentes (lymphomes, carcinomes épidermoïdes de la lèvre, sarcome de Kaposi et carcinome de la vulve, des reins et du foie) était plus élevée chez les greffés. La durée moyenne du premier cancer était de 61 mois et l'augmentation de l'incidence par rapport à la population générale variait de 4 à 65 fois pour le cancer de la peau, 28 à 49 fois pour le lymphome, 100 fois pour le carcinome vulvaire et 20 fois pour le cancer du foie.

Les cancers associés à la greffe peuvent être classés comme étant de trois origines: ceux transmis par inadvertance avec l'organe du donneur à l'hôte (dérivé du donneur), la rechute d'un cancer antérieur chez les receveurs (récidivant) ou le développement de nouvelles tumeurs, telles que cancer de la peau et lymphome (denovo), après la transplantation. Le risque cumulé de développement d'au moins une tumeur maligne (à l'exclusion du cancer de la peau sans mélanome) était d'environ 30% après 20 ans. On pensait que plusieurs tumeurs malignes post-transplantation courantes étaient liées à des virus. Les inhibiteurs de la calcineurine et l'azathioprine étaient liés à une tumeur maligne post-transplantation, alors que des agents plus récents tels que le mycophénolate mofétil et le sirolimus n'étaient pas et auraient des propriétés antitumorales.

En 1971, les néoplasmes du système lymphoréticulaire étaient les seules tumeurs malignes connues pour être associées à l'utilisation de médicaments immunosuppresseurs. Cette année-là, Brien Walder, et ses collègues de Nouvelle-Galles du Sud, Australie, ont rapporté que 7 (14%) des 51 receveurs de transplantation rénale avaient un total de 20 tumeurs cutanées malignes 4 à 45 mois après la transplantation. Tous les patients avaient été traités par prednisone et azathioprine. Chez les enquêteurs dermatologiques réguliers cliniques, les carcinomes basocellulaires étaient 11 fois plus fréquentes que les carcinomes épidermoïdes, mais dans cette série de patients transplantés, le rapport basocellulaire: carcinome épidermoïde était inversé à 1:16. Les sept patients avaient 16 carcinomes épidermoïdes, 1 carcinome basocellulaire et 3 kératoacanthomes. Ils ont été principalement trouvés sur la peau exposée au soleil (mains, bras, cou), chez les patients jeunes (âge moyen, 36 ans) et chez ceux qui n'avaient pas été précédemment traités pour un cancer de la peau. Ce

rapport était le premier à indiquer un lien entre la transplantation, les médicaments immunosuppresseurs et un risque accru de développement d'un cancer de la peau.

Ces conclusions ont depuis été confirmées par de nombreux rapports. Par rapport à la population générale, les greffés ont un risque accru de cancer de la peau (carcinomes épidermoïdes, carcinomes basocellulaires, mélanomes malins, carcinomes à cellules de Merkel, fibroxanthomes atypiques et sarcome de Kaposi) en fonction des antécédents d'exposition au soleil du patient, durée depuis la transplantation, ainsi que le nombre et les doses de médicaments immunosuppresseurs. Les cancers de la peau représentent désormais entre un tiers et la moitié des de novo tumeurs chez les receveurs de transplantation. Les caractéristiques des cancers cutanés associés à la transplantation comprennent une incidence accrue de cancer de la peau jusqu'à plusieurs centaines de fois et un pronostic moins bon par rapport aux cancers chez les patients immunocompétents, y compris une plus grande tendance à récidiver après le traitement et à métastaser.

Dans un excellent livre sur l'histoire de la transplantation par Nicholas Tilney, publié en 2003, une seule phrase a été consacrée au cancer de la peau, y faisant référence comme `` un problème épidémiologique important ".Donc, on conclut à partir de nombreux rapports que le cancer de la peau est l'une des nombreuses tumeurs malignes qui peuvent constituer un risque considérable après une transplantation d'organe à la suite d'un traitement immunosuppresseur à long terme.



II- Histoire de la transplantation

A. RAPPEL EMBRYOLOGIQUE

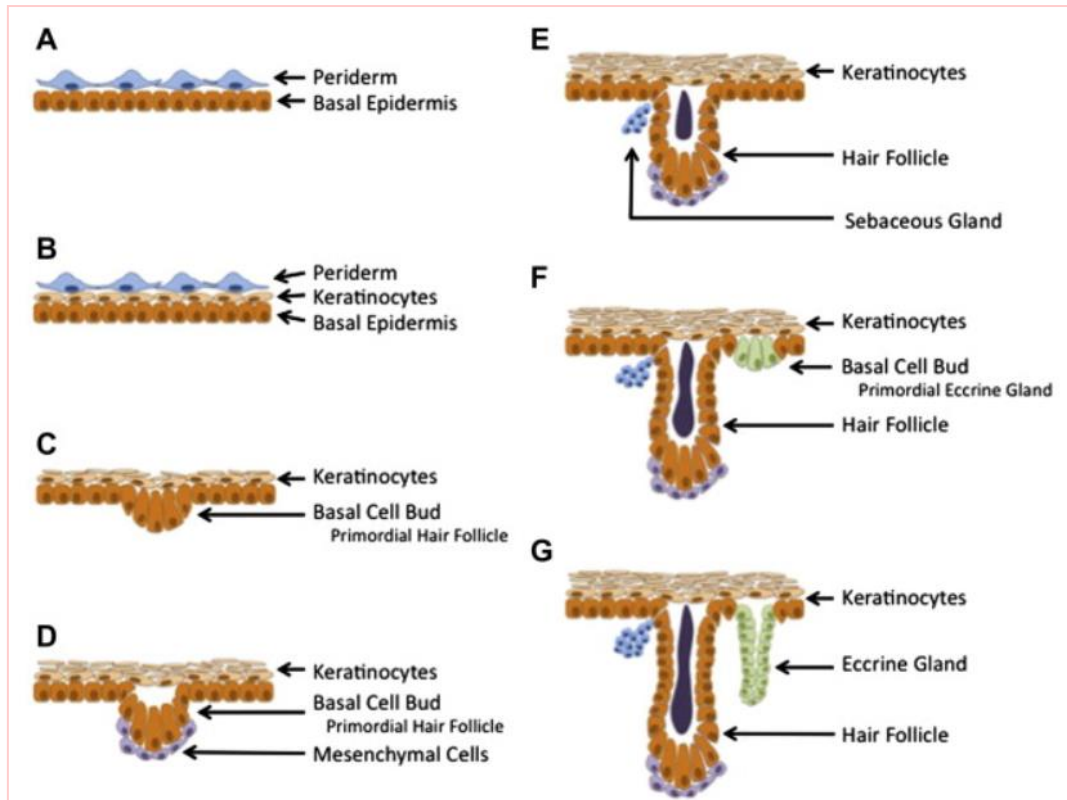


Figure 2: Développement fœtal de la peau

(A) À 4 semaines de gestation, la peau est composée de 2 couches, le périderme et l'épiderme basal. (B) À 9 semaines de gestation, la kératinisation devient apparente. (C) À 14 semaines de gestation, la stratification de la couche épidermique est apparente ainsi que le bourgeonnement de la couche basale au fur et à mesure que le follicule pileux primordial se développe. (D) À la 16e semaine de gestation, on peut voir des cellules mésenchymateuses associées au bourgeon épidermique. (E) À 18 semaines, les glandes sébacées deviennent apparentes, ainsi que l'élongation du follicule pileux. (F) À 23 semaines, les follicules pileux continuent de s'allonger tandis que la couche basale bourgeonne pour former des glandes eccrines primordiales. (G) À 30 semaines de gestation, les glandes eccrines continuent de s'allonger et de s'enrouler. Et puis à 34 semaines de gestation, des kératinocytes matures caractérisés par une morphologie aplatie et kératinisée sont observés en conjonction avec des ondulations dermo-épidermiques de type adulte.

B. RAPPEL HISTOLOGIQUE

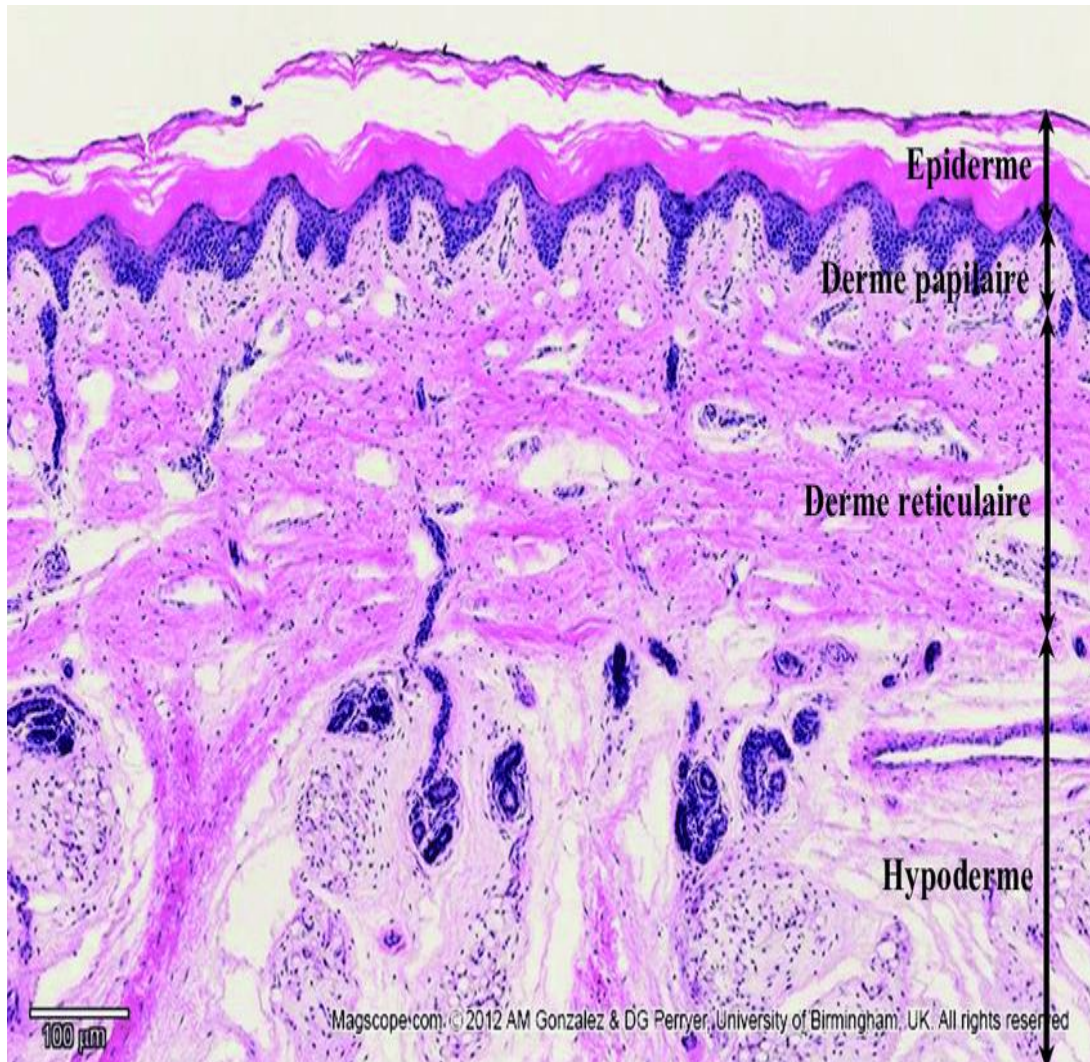


Figure 3 : Coupe histologique de la peau

On va pouvoir diviser l'anatomie de la peau en 3 parties : l'épiderme, le derme et l'hypoderme.

1) L'épiderme

L'épiderme comporte un plateau au niveau supérieur et des crêtes au niveau inférieur. Il est traversé par des orifices (les pores pour l'excrétion de la sueur, ou les ostiums pour laisser passer le poil). Son épaisseur varie selon la partie du corps, elle est en moyenne de 0,1 mm.

2) Le derme :

Il s'agit du support solide de la peau, constitué essentiellement d'une matrice extracellulaire et de fibroblastes, c'est un tissu conjonctif dense et tissu nourricier de la peau.

3) L'hypoderme :

Il sépare les muscles sous-jacents du derme. Constitués principalement de cellules de stockage des lipides.

4) Les structures annexes de la peau :

- a. Les ongles
- b. Les glandes sudoripares
- c. Les glandes sébacées

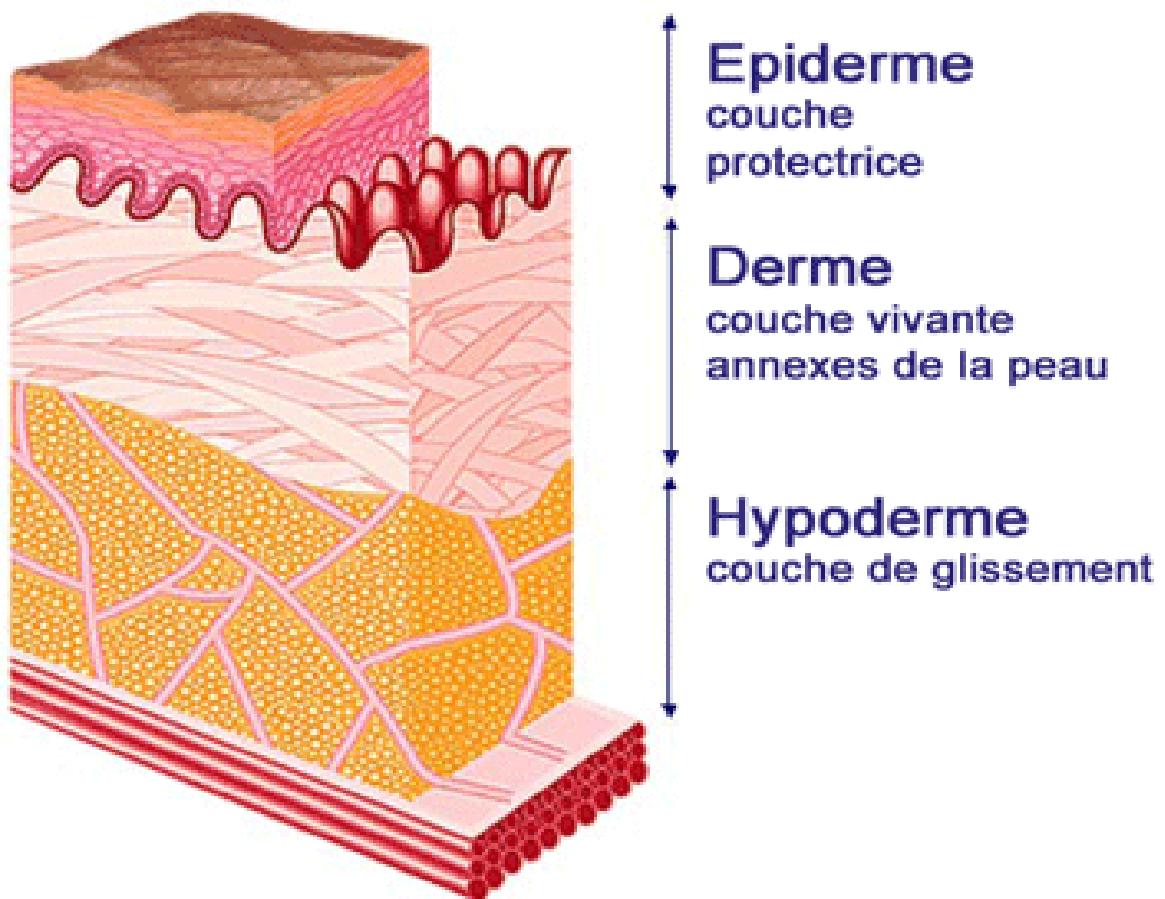
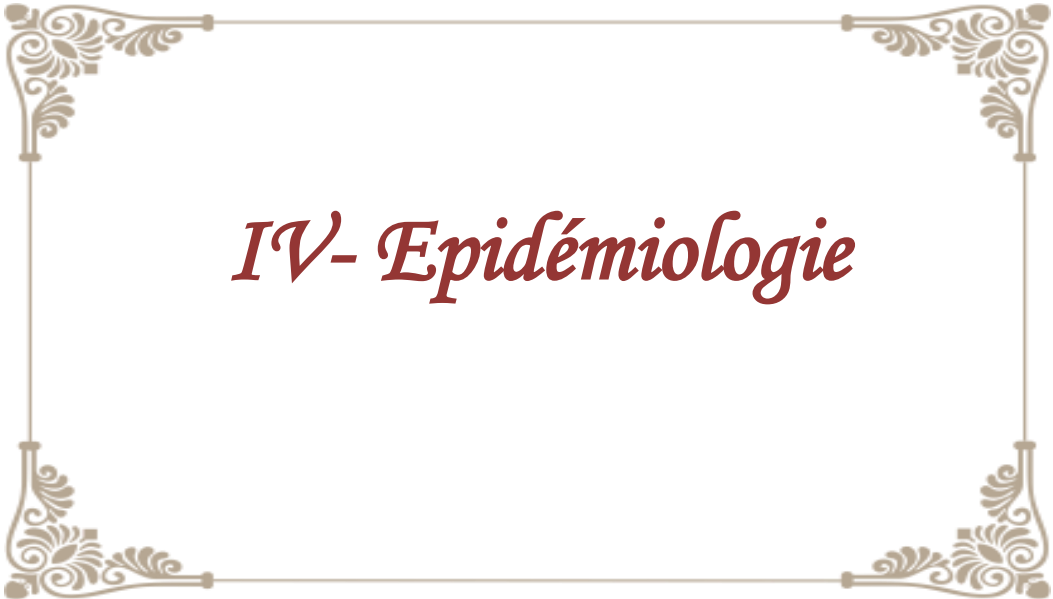


Figure 4: Schéma de la peau



IV- Epidémiologie

Bien que le Maroc ait été le premier pays à effectuer une transplantation rénale au Maghreb en 1985, les greffes d'organes et de tissus ont peiné à se développer au sein de notre pays jusqu'à l'année 2010, seules 227 greffes rénales à partir de donneurs vivants apparentés, 1200 greffes de cornée, une centaine d'autogreffes de moelle osseuse et une seule greffe cardiaque ont été réalisées.

La réalisation des premières transplantations rénales à partir de donneurs décédés, en Septembre 2010 , a permis de mettre sous les projecteurs deux éléments essentiels. Il s'agit de la capacité technique de nos équipes de transplantation à relever le défi du prélèvement d'organes sur sujet décédé et la prise de conscience du manque flagrant d'information sur la thématique du don d'organes.

L'année 2014 a confirmé cette tendance de développement de l'activité de prélèvements sur sujets décédés, de greffes rénales (56 au lieu de 43 en 2013) et de greffes de cornées (740). Cette année a été marquée aussi par une première nationale avec la réalisation des premières greffes hépatiques .On note quatre principales contraintes ralentissant le développement de l'activité de transplantation d'organes et de tissus dans notre pays.

La première difficulté est le manque global d'information du grand public sur la thématique du don et de la greffe.

La deuxième difficulté est l'absence de mise en exergue de l'utilité clinique et vitale du don d'organes.

La troisième difficulté est la méconnaissance fréquente de la position du défunt vis-à-vis du don d'organes lorsque le témoignage sur sa position est demandé à ses proches.

La quatrième difficulté est l'insuffisance persistante du plateau technique et des ressources humaines spécifiquement dédiés au prélèvement et à la transplantation d'organes et de tissus. Il sera donc important de pouvoir assurer l'opinion publique sur la position favorable et encourageante de notre religion, sur l'encadrement législatif strict de cette activité de soins, sur le contrôle permanent par l'autorité judiciaire, sur le professionnalisme de nos équipes de transplantation et sur les résultats favorables et comparables aux autres pays qui nous précèdent dans cette activité de soins. Il est aussi vital pour le développement du programme de greffe que chacun de nous puisse exprimer sa position favorable ou défavorable vis-à-vis du don d'organes soit en s'enregistrant sur le registre dédié à cet effet auprès des tribunaux de première instance ou en faisant connaître sa position à sa famille.

On conclut donc que faciliter le travail des équipes de transplantation par la dotation d'un budget spécifique aux établissements agréés et l'amélioration du plateau technique sont des mesures fondamentales et importantes pour doter réellement le programme de greffe des moyens de se développer.

*V- Médicaments
Immunosuppresseurs
et leurs effets cutanésin
désirables*

L'utilisation de puissants médicaments immunosuppresseurs a permis la survie à long terme des organes solides transplantés. Mais malheureusement, comme c'est le cas avec la plupart des agents pharmaceutiques, des effets autres que ceux prévus se manifestent avec leur utilisation. Ces effets indésirables varient de nuisances légères à des événements indésirables mettant la vie en danger. Bien qu'il existe un chevauchement entre les effets des médicaments immunosuppresseurs, chaque classe de médicaments présente également des problèmes et des défis distincts. À mesure que la prévalence de l'utilisation d'agents immunosuppresseurs change, il devient plus important de se familiariser avec leurs effets secondaires.

A. CORTICOSTEROÏDES :

1. Syndrome de Cushing :



Figure 5 : Syndrome de Cushing chez un garçon de 6 mois, un effet secondaire rare dû à une utilisation inadéquate des corticostéroïdes

▪ **Présentation clinique :**

Le diagnostic d'ECS est un processus généralement simple d'observation des stigmates physiques typiques (Figure 5), y compris (par ordre décroissant de fréquence typique) :

- l'obésité du tronc et la prise de poids,
- le faciès lunaire,
- les stries,
- les ecchymoses,

- l'atrophie cutanée,
- la mauvaise cicatrisation des plaies,
- l'hirsutisme,
- l'acné
- les infections fongiques superficielles

Les tests biochimiques de diagnostic de confirmation ne sont généralement pas effectués.

▪ **Mécanisme :**

Le SEC est causé par un excès chronique de GCS et ses signes et symptômes sont directement liés aux effets glucocorticoïdes spécifiques (effets cataboliques périphériques et lipogéniques centraux) du GCS pris. Bien qu'il existe une variabilité entre les patients individuels, les propriétés pertinentes des stéroïdes eux-mêmes comprennent la formulation utilisée, l'affinité pour le récepteur GCS, la puissance biologique, la durée d'action, la dose et la durée du traitement. Toutes les formes disponibles de thérapie GCS (topique, intradermique, aérosol, intra-articulaire et systémique) ont été associées à l'ECS.

▪ **Traitement :**

- **Traitement primaire :**

L'arrêt ou la minimisation du traitement par GCS est le traitement principal. Comme cela peut être compliqué, les changements de traitement doivent être effectués sous la direction de spécialistes qualifiés. Il existe trois principaux problèmes de complication: (1) la suppression possible de l'axe HPA avec une insuffisance surrénalienne secondaire, (2) le rejet d'organe et (3) le syndrome de sevrage des stéroïdes.

Concernant le rejet d'organe, les patients qui le subissent devraient, à court terme, voir leur dose de GCS augmentée à un niveau qui annule les processus de rejet. Par la suite, le processus de réduction progressive peut être mieux résumé par la réduction des doses supra physiologiques aux doses physiologiques, comme le permettent les symptômes de rejet d'organe, en combinaison avec l'initiation d'agents d'épargne stéroïdiens, le cas échéant, tout en surveillant et en évitant les symptômes d'insuffisance surrénalienne et en permettant une récupération surrénalienne. La réduction peut se produire sur des périodes de 12 mois ou plus.

Le syndrome de sevrage stéroïdien est le moins bien compris et le plus rare des trois. Elle se caractérise par une léthargie, un malaise, une anorexie, des maux de tête et même de la fièvre ou une desquamation de la peau. Lors des tests, ces patients ont une fonction normale de l'axe HPA. On estime que ces patients sont psychologiquement dépendants de leurs stéroïdes et qu'ils ne semblent pas menacés d'effondrement du système cardiovasculaire ou d'autres effets extrêmes d'insuffisance surrénalienne.

-- Traitement secondaire :

Dans les cas où la corticothérapie ne peut être réduite pour accomplir la résolution des symptômes de la SEC, ou lorsqu'une diminution des stéroïdes nécessitera une longue période de temps, le traitement des symptômes individuels au fur et à mesure qu'ils surviennent doit être entrepris. Des exemples d'approches comprennent la restriction alimentaire appropriée pour l'obésité, l'épilation au laser ou la thérapie anti-androgénique pour l'hirsutisme, le traitement approprié de l'acné ou des infections fongiques superficielles et le soin approprié des plaies pour les traumatismes tissulaires à la peau atrophique.

▪ La prévention :

La clé de la prévention de l'ECS est l'utilisation optimale des GCS. Une utilisation optimale consiste à utiliser une dose juste suffisante pour éviter le rejet jusqu'au moment opportun pour amorcer un régime immunosuppresseur à long terme, à base de stéroïdes. Bien qu'il soit important de ne pas utiliser une dose inutilement élevée, des niveaux insuffisants de GCS peuvent également être préjudiciables, entraînant des rejets. En cas de rejet d'organe, des doses de GCS plus élevées que la normale peuvent alors être nécessaires.

2. Acné stéroïde :



Figure 6 : Acné stéroïdienne chez un receveur de greffe de foie, récemment transplanté secondaire à des stéroïdes à dose modérée

■ **Présentation clinique :**

L'acné stéroïdienne (SA) peut survenir après l'administration de GCS topiques ou systémiques. Les GCS topiques peuvent produire des papules érythémateuses et des pustules (rosacée stéroïdienne), tandis que les GCS systémiques produisent une SA classique constituée de papules et pustules érythémateuses monomorphes sur le tronc supérieur, épargnant souvent le visage (Figure 6). L'apparition de lésions peut survenir des semaines à des mois après le début du traitement par GCS.

L'apparition relativement brusque et la nature monomorphe de multiples papules et pustules acnéiformes diffèrent de l'acné vulgaire, qui est généralement d'apparition plus lente et se compose de lésions acnéiformes à différents stades de développement. De plus, l'AS implique fréquemment le cuir chevelu et la partie supérieure du tronc, tout en impliquant moins fréquemment le visage, à l'opposé de la distribution typique de l'acné vulgaire. Les comédons, les kystes, les nodules et les cicatrices, tous typiques de l'acné vulgaire, sont rarement observés en SA.

■ **Mécanisme :**

Bien qu'il existe des informations suggérant que, dans un pourcentage de patients, ce qui est traditionnellement considéré l'AS peut, en fait, être due à une folliculite à *Pityrosporum*, le mécanisme physiopathologique exact de l'AS est inconnu. Dans une étude, 26 des 34 (76%) patients chez qui l'on a diagnostiqué une SA avaient des charges de spores de *Pityrosporum* abondantes à l'examen de l'hydroxyde de potassium.

- **Traitement :**

Le traitement de l'AS comprend la réduction ou l'élimination de la SCG suspectée, si possible. Ce changement de médicaments est combiné au traitement traditionnel de l'acné vulgaire, y compris les rétinoïdes topiques, les antibiotiques topiques et systémiques et le peroxyde de benzoyle. Compte tenu de la prévalence probable ou de la coexistence de *Pityrosporum* folliculite avec SA, un traitement avec des antifongiques topiques ou systémiques appropriés doit être envisagé, surtout si le patient répond mal aux traitements traditionnels dirigés contre l'acné.

- **La prévention :**

Étant donné que le cofacteur le plus fréquent dans le développement de la SA et de la folliculite à *Pityrosporum* est le GCS topique ou systémique, une administration judicieuse de ces agents est conseillée.

3. Les vergetures :



Figure 7 : Vergetures étendues après une perte de poids chez une fille de 14ans

▪ **Présentation clinique :**

Les vergetures sont des bandes linéaires de peau atrophique et ridée qui sont initialement érythémateuses et indurées, devenant éventuellement hypo pigmentées et atrophiques (Figure 7). Les emplacements typiques sont les cuisses, les fesses, les seins, les épaules et le bas du dos. Ils peuvent survenir de plusieurs semaines à plusieurs mois après l'utilisation topique ou systémique de corticostéroïdes et peuvent résulter des effets directs des corticostéroïdes sur la peau ou, en second lieu, d'une prise de poids.

- **Mécanisme :**

Le mécanisme de développement des stries est inconnu, bien que des informations sur les mécanismes de fragilité cutanée (voir la partie suivante) puissent également s'appliquer aux stries.

- **Traitement :**

Le seul traitement qui s'est avéré efficace, pouvant éventuellement interrompre le développement de stries permanentes, est le laser à colorant pulsé administré alors que les stries sont à leur stade érythémateux précoce. Une fois que les stries sont passées au stade blanc et atrophique, il n'y a pas de traitement systématiquement efficace. Les traitements signalés pour les stries de stade ultérieur comprennent les rétinoïdes topiques, les préparations topiques de cicatrice en vente libre, les peelings chimiques, la pression et la cryothérapie.

- **La prévention :**

La minimisation de l'utilisation systémique du GCS, la prévention de la prise de poids, la limitation de l'utilisation du GCS topique (le GCS topique efficace le moins puissant pour la durée la plus courte possible) et l'utilisation du GCS non halogéné sont les principales stratégies de prévention des stries.

4. Fragilité cutanée et ecchymose :



Figure 8 : Ecchymose chez un receveur de greffe cardiaque sous stéroïdes

▪ **Présentation clinique :**

La fragilité cutanée se manifeste par une atrophie cutanée et des ecchymoses dans lesquelles l'épiderme et le derme sont amincis (Figure 8). Des déchirures et ecchymoses de la peau après un léger frottement, un bandage ou un traumatisme accidentel sont associées à cette réduction de l'épaisseur cutanée. Cela se produit généralement des semaines à des mois après le début du traitement par GCS.

▪ **Mécanisme :**

Une fragilité cutanée et une ecchymose peuvent survenir après l'administration de GCS topique, inhalé ou systémique. Dans le cas d'une administration topique, la durée d'utilisation peut être plus importante que la puissance du GCS. En produisant un amincissement épidermique, il a été démontré que les corticostéroïdes réduisent l'activité proliférative des kératinocytes.

En ce qui concerne l'amincissement cutané, il a été démontré que le GCS réduit la synthèse du collagène de type I et de type III, réduit l'activité proliférative des fibroblastes dermiques, réduit la synthèse des protéines des fibroblastes, diminue l'expression du gène de la ténascine-C (protéine de la matrice extracellulaire), diminue la production de l'acide hyaluronique.

- **Traitement :**

Une atrophie légère de la peau peut être réversible à ses premiers stades si la GC incriminée est suffisamment réduite, utilisée de façon intermittente ou éliminée. Une fois qu'une atrophie importante se produit, elle est relativement permanente. Il n'y a pas de traitements spécifiques pour les ecchymoses car elles sont généralement auto-limitées. Les soins locaux des plaies sont généralement prescrits pour les déchirures et les lacérations accidentelles de la peau.

- **La prévention :**

Les stratégies de prévention commencent par limiter l'utilisation de GCS. La prévention des traumatismes, peut réduire les déchirures cutanées et les ecchymoses. Des bandages non adhésifs doivent être utilisés dans la mesure du possible.

B. INHIBITEURS DE LA CALCINEURINE :

1. Cyclosporine :

a) Hirsutisme :



Figure 9 : Hirsutisme chez une fille de 15ans transplantée cardiaque sous cyclosporine

▪ Présentation clinique :

L'hirsutisme du visage et du corps est un effet secondaire fréquent et lié à la dose du traitement par la cyclosporine A (CYA) (Figure 9). Dans une série de cas d'enfants, d'adolescents et d'adultes, de 59% à 86% avaient un hirsutisme associé à l'ACY. L'apparition est généralement mesurée en mois. L'hirsutisme associé au CYA peut avoir un impact significatif sur le patient transplanté, provoquant une dépression et une insatisfaction vis-à-vis de l'apparence suffisamment significatives pour nécessiter le passage à un autre immunosuppresseur.

- **Mécanisme :**

Des études chez la souris ont montré des effets spécifiques du CYA sur les kératinocytes folliculaires, donnant un aperçu du mécanisme d'action chez l'homme. In vivo les effets observés comprennent la modulation de la production de cytokines (augmentation de l'IL-1a et du TGF- β , les deux cytokines associées aux catagènes), l'inhibition de l'expression des marqueurs de différenciation terminale des kératinocytes associé au catagènes, à l'inhibition du facteur nucléaire calcineurine dépendant des lymphocytes T activés (NFAT1), à la translocation nucléaire dans les kératinocytes folliculaires (entraînant un retard de l'expression des marqueurs de différenciation terminale tels que l'involucrine et la loricrine) et à l'inhibition des produits géniques liés à l'apoptose dans les cellules épithéliales des cheveux. Ces effets se sont traduits par la croissance des poils chez les souris nude et le retard de l'induction catagène spontanée chez les souris normales épilées.

- **Traitement :**

Les options de traitement se sont centrées sur l'épilation au laser ou sur le passage à un autre médicament immunosuppresseur. Plusieurs rapport sont documenté une amélioration de l'hirsutisme avec un passage de l'immunosuppression CYA au tacrolimus (TAC).

- **La prévention :**

Hormis la minimisation de la posologie ou l'utilisation d'agents immunosuppresseurs alternatifs, il n'y a pas d'autres mesures ou agents préventifs spécifiques actuellement disponibles.

b) Hyperplasie sébacée :



Figure 10 : Hyperplasie sébacée étendue lors d'une transplantation rénale sous cyclosporine chez un garçon de 14ans

■ Présentation clinique :

Dans la plupart des cas, l'hyperplasie sébacée survient plusieurs années après le début de l'administration de CYA. Les patients développent généralement de multiples papules jaunes globuleuses, principalement dans la région centro-faciale (Figure 10). Dans une série de cas comparant des patients transplantés cardiaques prenant du CYA qui ont une hyperplasie sébacée à ceux qui ne l'ont pas, la seule différence significative systématiquement notée était que tous les patients affectés étaient des hommes.

■ Mécanisme :

Le mécanisme exact du développement de l'hyperplasie sébacée est inconnu, bien que plusieurs observations intéressantes aient été faites. Parce que CYA prolonge le cycle anagène des cheveux à la fois in vivo et in vitro, il a été

estimé que le changement prolifératif dans la production de la tige du cheveu peut être compensé par des changements dans la glande sébacée associée. En tant qu'enfants, les patients transplantés d'organes solides présentent fréquemment une hypertrichose, mais ne présentent que rarement une hyperplasie sébacée associée au CYA, le CYA exerce son effet sébogène sur les unités pilo-sébacées matures postpubères.

- **Traitement :**

Les rétinoïdes topiques, comme indiqué précédemment, peuvent aider à réduire l'hyperplasie sébacée. Compte tenu de leurs autres effets secondaires, les rétinoïdes systémiques ne sont probablement pas indiqués dans la plupart des cas. D'autres options de traitement comprennent la destruction par cryothérapie à l'azote liquide, les peelings chimiques superficiels, l'élimination du rasage, le laser à colorant pulsé et la thérapie au laser dans le proche infrarouge. Il a été démontré que la conversion du patient de l'ACY à un médicament anti-rejet équivalent tel que le TAC améliore ou résout cet effet secondaire cutané associé à l'ACY sans risque excessif de rejet de l'organe transplanté.

- **La prévention :**

Outre la réduction ou l'élimination de l'exposition à l'ACY, les méthodes de prévention sont limitées. Théoriquement, l'utilisation de rétinoïdes topiques, dont il a été démontré qu'ils réduisent physiquement les glandes sébacées et réduisent la production de sébum, modérera ou éliminera le développement de l'hyperplasie sébacée associée au CYA.

c) Hyperplasie gingivale



Figure 11 : Hyperplasie gingivale chez un patient de 14ans, transplanté rénal sous cyclosporine

▪ **Présentation clinique :**

La prolifération gingivale chez les receveurs de transplantation d'organes prenant de l'ACY est devenue apparente peu de temps après que le médicament est devenu largement utilisé. L'incidence rapportée a varié de 30 à 50% des patients sous CYA.

L'hyperplasie gingivale débute généralement dans les 3 premiers mois après la transplantation. Son aspect est similaire à la prolifération gingivale induite par la phénytoïne. La croissance commence généralement par la gencive interproximale labiale antérieure (Figure 11). La gencive marginale peut devenir impliquée à un point tel qu'elle recouvre des parties des couronnes cliniques des dents.

- **Mécanisme :**

Les études ne rapportent pas l'effet de la dose et des taux sériques de CYA sur le développement de l'hyperplasie gingivale chez les greffés. De la même manière, certains rapports ont établi un lien entre le risque d'hyperplasie gingivale chez les patients prenant du CYA et l'utilisation concomitante de l'inhibiteur calcique nifédipine. Dans une étude portant sur 236 transplantés rénaux, 48% présentaient une hyperplasie gingivale, et la dose de CYA et le taux sérique étaient les indicateurs les plus significatifs du risque de développement. La nifédipine n'était pas un facteur significatif. Il a été constaté que le CYA induisait un certain nombre de facteurs de croissance et, en culture tissulaire, il est prouvé que le CYA stimule la croissance des kératinocytes gingivaux.

- **Traitement :**

Une amélioration de l'hyperplasie gingivale a été notée chez les patients convertis d'une immunosuppression CYA en TAC. L'azithromycine antibiotique, à la fois topique et systémique, a également produit une amélioration marquée de l'hyperplasie gingivale induite par la cyclosporine. La chirurgie parodontale peut être utile dans les cas récalcitrants.

- **La prévention :**

Limiter ou éviter l'immunosuppression par CYA est la meilleure stratégie de prévention. Certaines études ont suggéré qu'une bonne hygiène bucco-dentaire, y compris l'élimination de la plaque dentaire et le traitement de la gingivite, avant la transplantation, pourrait réduire le risque d'hyperplasie gingivale.

2. Tacrolimus :

a) Alopécie :



Figure 12 : Alopécie progressive chez un garçon de 5 ans transplanté rénal sous tacrolimus

■ Présentation clinique :

Un amincissement généralisé des cheveux du cuir chevelu, survenant à un moment donné après le début du traitement par TAC, a été signalé dans différentes séries de cas survenant en moyenne entre 30 et 422 jours (Figure 12). Dans une série de 58 transplantations consécutives de rein-pancréas (27 femmes, 31 hommes), l'incidence d'alopecie cliniquement significative chez les patients recevant le TAC était de 29% (n = 13). D'autres causes possibles d'alopecie ont été écartées. Sur ces 13 patients, 11 étaient des femmes. En dehors du sexe féminin, aucun autre facteur de risque significatif n'a été noté pour le développement de l'alopecie. D'autres facteurs tels que la dose de TAC, l'âge du patient, l'utilisation d'anticorps polyclonaux ou monoclonaux, la dose de stéroïdes, l'incidence de rejet de greffe prouvé par biopsie, la fonction

d'allogreffe du rein et du pancréas ou le développement du diabète sucré n'ont pas été associés à l'alopecie. Bien que d'autres séries de cas aient cité des incidences allant de 3 à 10 %, l'incidence réelle est probablement au moins les 29% signalés plus tôt, car les médecins transplantologues signalent généralement les effets secondaires cosmétiques tels que l'alopecie à une incidence beaucoup plus faible que les patients transplantés ne le font eux-mêmes.

- **Mécanisme :**

Le mécanisme exact de l'alopecie liée au TAC est inconnu à l'heure actuelle, bien que l'effet semble être spécifiquement lié au TAC. L'inversion rapide, parfois observée avec le minoxidil topique, indique que la perte de cheveux n'est pas due aux hormones sexuelles féminines. Le fait que la plupart des cas signalés concernent des femmes peut refléter la prévalence plus élevée d'alopecie androgénétique préexistante chez les hommes, combinée à une sensibilité accrue à l'alopecie chez les femmes.

- **Traitement :**

Le traitement primaire consiste à minimiser la dose de TAC ou à convertir le TAC en CYA. Le minoxidil topique s'est révélé efficace en quelques semaines.

- **La prévention**

Il n'existe aucune mesure préventive efficace.

C. ANTIMETABOLITES :

1. Azathioprine :

Ces dernières années, l'utilisation de l'azathioprine (AZA) a considérablement diminué. L'étude coopérative nord-américaine de transplantation rénale pédiatrique a montré qu'en 1987, la trithérapie standard de prednisone, AZA et CYA était utilisée chez 85%des patients. En 2000, 60% ont reçu du CYA, 36% ont reçu du TAC, 74% ont reçu du mycophénolate mofétil (MMF) et 12% ont reçu de l'AZA au jour 30 après la transplantation. Ce changement est largement attribué au remplacement de l'AZA parle MMF dans de nombreux programmes de transplantation.

Les effets secondaires cutanés à court et moyen terme de l'AZA sont principalement limités aux réactions d'hypersensibilité, y compris les éruptions urticariennes, maculopapuleuses et vasculitiques. D'autres effets secondaires moins courants signalés sont la mucite, les éruptions photosensibles et une sensibilité accrue aux verrues, au zona et à la gale norvégienne. Bien que l'incidence accrue de cancer de la peau chez les patients transplantés sous traitement immunosuppresseur, par rapport à la population générale, ne soit pas contestée, les preuves que l'AZA à soit un effet cancérogène direct, soit que l'immunosuppression à long terme de la monothérapie par AZA est un facteur de risque significatif pour le développement du cancer de la peau chez l'homme n'est pas quantifié définitivement. On pense que les patients dont l'activité génétique de la thiopurine méthyltransférase est diminuée, sont plus susceptibles de développer un cancer de la peau.

2. Mycophénolate mofétil :

Comme indiqué dans la section précédente, le MMF est maintenant largement utilisé en remplacement de l'AZA. Des «éruptions cutanées» ont été rapportées chez 6 à 8% des patients transplantés rénaux et jusqu'à 22% des patients transplantés cardiaques prenant du MMF. De l'acné ainsi qu'un œdème périphérique et une exacerbation de l'eczéma dyshidrotique ont été rapportés chez 10% des patients. Les effets secondaires bien connus sont principalement gastro-intestinaux, hématologiques (leucopénie, anémie) et infectieux. Un cancer de la peau autre que le mélanome survient chez les patients traités par MMF, mais la fréquence ne semble pas dépendante de la dose et n'est pas supérieure à celle observée avec d'autres agents immunosuppresseurs. D'après les registres de bases de données d'Australie et de Nouvelle-Zélande, l'incidence des carcinomes cutanés et non cutanés était de 4% des patients sous MMF contre 4,2% dans un groupe de cohorte sous AZA.

D. SIROLIMUS :

1. Acné / folliculite :



Figure 13 : Éruption acnéiforme associée au sirolimus chez un enfant ayant subi une transplantation cardiaque

■ Présentation clinique :

Dans une étude prospective portant sur 80 patients ayant subi une transplantation rénale et prenant le sirolimus en association avec d'autres agents immunosuppresseurs, les pathologies suivantes de l'unité pilo-sébacée ont été observées : éruption acnéique (46%), folliculite du cuir chevelu (26%), hidradénite suppurée (12%), folliculite cutanée chronique (14%), furoncles (11%) et orgelet ou chalazion (5%) (Figure 13). En comparaison, des études rétrospectives ont estimé la fréquence des lésions acnéiques à 15-25%. Le temps médian avant l'apparition de lésions acnéiques était d'un mois.

Il est intéressant de noter que les pathologies pilo-sébacées étaient significativement sexuellement dépendantes avec 75% des 48 hommes et 6% des 32 femmes affectés. Les éruptions acnéiques étaient principalement faciales et tronculaires et étaient associées à une folliculite du cuir chevelu dans 53 % des cas. Des composants rétentifs (comédons, kystes) n'ont été observés que dans 21 % des cas, mais des composants inflammatoires (papules, pustules) ont été observés dans 95 % des cas. L'hydradenitis suppurativa n'a pas été notée comme étant sexuellement dépendante ou associée à des éruptions acnéiques.

- **Mécanisme :**

Le mécanisme par lequel les personnes recevant du sirolimus développent cette éruption acnéique est inconnu. Le fait que les hommes soient beaucoup plus impliqués que les femmes peut donner un aperçu de la pathogenèse.

- **Traitement :**

Les traitements standards de l'acné et de l'hydradenite, notamment les antibiotiques topiques, le peroxyde de benzoyle et les rétinoïdes, ainsi que les antibiotiques systémiques et les rétinoïdes sont indiqués selon les besoins.

- **La prévention :**

Il n'existe aucune mesure préventive efficace connue.

E. EFFETS RELATIFS DES DIVERS MEDICAMENTS IMMUNOSUPPRESSEURS DANS LE DEVELOPPEMENT DU CANCER DE LA PEAU :

1. Corticostéroïdes :

Les GCS exercent un effet cancérigène par leurs effets immunosuppresseurs généraux.

En exerçant leurs effets immunosuppresseurs, les GCS diffusent librement à travers les membranes cellulaires et se lient aux récepteurs cytoplasmiques de GCS de haute affinité. Ce complexe récepteur-stéroïde GCS se déplace vers le noyau, où il se lie à l'élément de réponse GCS dans l'ADN. Le complexe récepteur GCS-stéroïde peut également se lier à d'autres éléments régulateurs, inhibant leur liaison à l'ADN. Les deux actions provoquent une régulation transcriptionnelle, modifiant ainsi l'expression des gènes impliqués dans les réponses immunitaires et inflammatoires. Les GCS affectent le nombre, la distribution et la fonction de tous les types de leucocytes et de cellules endothéliales. Dans les cellules non lymphoïdes, les stéroïdes entraînent une diminution de la production de facteurs vasoactifs et chimio attractants et d'enzymes lipolytiques et protéolytiques.

En général, les GCS sont ressentis comme ayant un léger effet cancérigène non spécifique résultant de leurs effets immunosuppresseurs généraux. Cet effet cancérigène semble être plus puissant pour le SCC que pour le BCC.

2. Azathioprine :

L'AZA exerce un effet cancérigène par ses effets immunosuppresseurs généraux et par un possible effet cancérigène direct. En tant qu'analogue de la purine, les effets immunosuppresseurs de l'AZA sont directement liés à sa capacité à inhiber la synthèse et le métabolisme des purines. C'est un promédicament de la 6-mercaptopurine et agit en empêchant la réplication des gènes et la division cellulaire, inhibant ainsi directement la croissance et la différenciation des cellules immunitaires. En plus de bloquer l'immunité à médiation cellulaire, il inhibe la synthèse des anticorps primaires et diminue les monocytes et les granulocytes en circulation. On pense que les patients qui ont génétiquement une activité de thiopurine méthyltransférase diminuée ou inférieure sont plus susceptibles de développer un cancer de la peau. Comme indiqué, l'AZA a un effet cancérigène par ses effets immunosuppresseurs généraux et peut avoir un effet cancérigène direct. Parce que l'AZA a une si long histoire d'utilisation comme immunosuppresseur dans la transplantation d'organes et que la durée de l'immunosuppression est si fortement associée au développement du cancer de la peau, l'AZA est fortement liée par de nombreux cliniciens au risque de cancer de la peau après la transplantation.

3. Cyclosporine :

La CYA exerce un effet cancérigène à la fois par ses effets immunosuppresseurs et également par un effet cancérigène direct. En exerçant ses effets immunosuppresseurs, la CYA se lie à des protéines cellulaires appelées cyclophilines. Ce complexe inhibe le mouvement des facteurs de transcription dans le noyau, bloquant ainsi la production d'IL-2 et conduisant finalement à l'inhibition de la prolifération et de la différenciation des

lymphocytes T. La CYA exerce un effet cancérogène direct en augmentant la production de facteurs de croissance (TGF- β , IL-6 et VEGF) qui améliorent l'angiogenèse, la croissance tumorale et les métastases. Il a également été démontré que CYA transforme les cellules d'adénocarcinome phénotypiquement non invasives (épithélium cuboïde) en un phénotype invasif (formation de pseudopodes multiples et augmentation de la motilité cellulaire). Ces changements phénotypiques se sont révélés dose-dépendants, réversibles et évitables avec l'ajout d'anticorps monoclonaux contre le TGF- β .

Des preuves existent pour démontrer l'effet carcinogène dose-dépendant de la CYA. La CYA s'est révélé plus cancérigène que l'AZA. McGeown et coll. ont montré dans une étude de suivi menée auprès de 1 000 greffés rénaux que les patients sous régime CYA avaient une incidence cumulative de tumeurs plus élevée après transplantation que ceux sous régime AZA. D'autres études ont montré une augmentation de l'incidence du cancer de la peau avec une trithérapie immunosuppressive (CYA / AZA / prednisolone) par rapport à deux thérapies (AZA / prednisolone).

En résumé, l'ACY exerce un effet carcinogène significatif à la fois par des effets immunosuppresseurs généraux et des effets cancérigènes directs (augmentation de la production de facteurs de croissance qui améliorent l'angiogenèse, la croissance tumorale et les métastases). Le risque de développer un cancer de la peau est augmenté chez les patients traités par CYA / prednisolone versus AZA / prednisolone, et une trithérapie avec AZA / CYA / prednisolone .

4. Tacrolimus :

Beaucoup moins de données et d'expérience clinique à long terme sont disponibles pour le TAC par rapport au CYA. Les études disponibles ont montré des résultats contradictoires et, en général, il n'y a pas de différence claire de potentiel cancérigène entre les deux. Le TAC est un antibiotique macrolide isolé à partir d'un actinomycète du sol, *Streptomyces tsukubaensis*. Bien qu'il s'agisse d'un macrolide comme CYA, il diffère par son site de liaison cytosolique. Il interagit avec la protéine de liaison FK et inhibe les lymphokines dérivées des cellules T, y compris IL-2, 3 et 4, et IF- γ , et inhibe l'expansion clonale des lymphocytes T auxiliaires et cytotoxiques. Il augmente également la production de TGF- β . Il bloque l'activation des lymphocytes T par un mécanisme similaire à celui du CYA.

Outre l'augmentation de la production de TGF- β , Le TAC n'a pas d'effet cancérigène direct évident. Au début de l'utilisation du TAC, il ne semble pas y avoir de différence significative de potentiel carcinogène entre le TAC et le CYA.

5. Mycophénolate mofétil :

Le MMF exerce un effet cancérigène par ses effets immunosuppresseurs généraux. Le MMF est l'ester éthylique de l'acide mycophénolique, un antibiotique fongique, un acide organique faible isolé de *Penicillium stoloniferum*, qui inhibe la voie de biosynthèse purine de novo dans les lymphocytes B et T. In vivo, il est métabolisé en acide mycophénolique, qui inhibe de manière non compétitive l'inosine monophosphate déshydrogénase (IMP-DH) eucaryote et bloque la conversion de l'inosine-5-phosphate et du xanthine-5-phosphate en guanine-5-phosphate, un précurseur pour la synthèse de l'ARN et de l'ADN.

Il a été rapporté que le MMF inhibe la production d'anticorps, la génération de cellules T cytotoxiques et la prolifération de fibroblastes, de cellules endothéliales et de cellules musculaires lisses artérielles. Le MMF peut également inhiber le recrutement des leucocytes dans les sites d'inflammation et de rejet de greffe, mais il semble n'avoir aucun effet sur la libération de cytokines associées à la transduction du signal des lymphocytes T, comme l'IL-1 et l'IL-2, et, par conséquent, être inefficace dans le traitement du rejet aigu du greffon. Il est maintenant largement utilisé en remplacement de l'AZA. Bien qu'il existe des informations préliminaires montrant que le risque de développer un lymphome n'est pas élevé, il n'y a pas encore de bonnes informations disponibles sur le risque relatif accru de cancers de la peau. Le cancer de la peau autre que le mélanome survient chez les patients traités par MMF, mais la fréquence ne semble pas être dépendante de la dose et n'est pas au-delà de celle observée avec d'autres agents immunosuppresseurs.

Dans l'ensemble, le MMF semble avoir un effet cancérigène général par ses effets immunosuppresseurs généraux, quelque peu équivalent à celui de l'AZA.

6. Sirolimus :

Contrairement aux agents immunosuppresseurs évoqués précédemment, le SRL semble exercer un effet anticarcinogène à travers plusieurs mécanismes. Le SRL est un antibiotique macrolide bactérien produit par *Streptomyces hygroscopicus*.

Les effets antinéoplasiques du SRL semblent être médités par l'inhibition directe de la réplication des cellules cancéreuses, l'induction de l'apoptose, l'inhibition de la production d'IL-10 et l'inhibition de l'angiogenèse tumorale par l'inhibition de la prolifération des cellules endothéliales vasculaires en diminuant à la fois l'expression du VEGF et en inhibant la mitogenèse des cellules endothéliales vasculaires en réponse au VEGF. Les preuves cliniques de l'effet de la SRL sur la carcinogenèse cutanée concernent les patients transplantés rénaux évalués 2 ans après la greffe dans 5 études multicentriques. Les deux premières études comparaient le SRL à l'AZA ou à un placebo chez 1 295 patients prenant du CYA. Deux autres études (n = 161) ont comparé le SRL au CYA en tant que traitement de base. Dans la cinquième étude, les patients ont été randomisés à 3 mois soit pour rester sous SRL / CYA (n = 215) ou pour faire éliminer CYA et rester sous SRL (n = 215). À 2 ans après la transplantation, les patients recevant une SRL /CYA avaient une incidence significativement plus faible de cancer de la peau par rapport au traitement traditionnel. Les patients recevant le SRL comme traitement de base n'avaient pas de tumeurs malignes par rapport à 5% de ceux recevant l'ACY, et l'incidence de la malignité était significativement plus faible chez les patients qui étaient sous SRL seulement (élimination de l'ACY), par rapport à ceux qui restaient sous SRL / CYA.

En résumé, le SRL a des effets anticarcinogènes à travers plusieurs mécanismes, notamment: l'inhibition directe de la réplication des cellules cancéreuses, l'induction de l'apoptose, l'inhibition de la production d'IL-10, l'inhibition de l'angiogenèse tumorale par des mécanismes liés au VEGF et l'inhibition de divers mécanismes cancérogènes cellulaires induits par les UVB. Dans les premières années suivant la transplantation, le SRL semble protéger les patients transplantés du cancer de la peau, même lorsqu'il est administré en association avec l'ACY. L'utilisation optimale du SRL nécessite probablement la conversion d'un CNI avec ou sans GCS après la cicatrisation initiale de la chirurgie de transplantation. L'effet à long terme du SLR sur le développement du cancer de la peau chez les patients transplantés est encourageant, mais reste à déterminer.

*VI- Complications
Cutanées Infectieuses*

A. INFECTION BACTERIENNES :

Les infections bactériennes représentent une cause majeure de morbidité chez les greffés d'organes solides. Les infections bactériennes des tissus mous surviennent généralement au cours du premier mois après la transplantation lorsque la peau est perturbée par la chirurgie elle-même ou par des cathéters. L'incidence des infections de plaies chez les patients transplantés d'organes solides varie de 2 à 56% selon la technique chirurgicale, les caractéristiques de l'hôte et l'antibioprophylaxie.

La flore cutanée peut également être une source d'infection lorsqu'elle est introduite dans un tissu normalement stérile, tel que l'organe transplanté lui-même. La contamination chirurgicale des allogreffes peut entraîner une pyélonéphrite et une cystite chez les greffés rénaux, une cholangite et des abcès intra-abdominaux lors d'une transplantation hépatique, ainsi qu'une bronchite et une pneumonie chez le receveur d'une transplantation pulmonaire.

Si l'infection n'est pas traitée rapidement, une bactériémie peut survenir et se manifester sous la forme d'un abcès sous-cutané dû à une propagation hématogène. Dans ce chapitre, nous discuterons des infections bactériennes chez les patients transplantés d'organes solides.

Ci-dessous, un tableau montrant les pathogènes bactériens cutanés courants (Tableau 1).

**Tableau 1 : Infections cutanées bactériennes chez les receveurs
d'une transplantation d'organes solides**

Agent pathogène	Type d'infection	Présentation clinique
Staphylococcus aureus	Agent pathogène commun causant infection locale agressive / étendue	-Infection primaire (folliculite, furoncles, abcès, impétigo) -Infection secondaire de dermatoses / effractions intégrité de la peau -Infections des tissus mous (cellulite) -Syndromes de toxines (syndrome de choc toxique, scarlatine staphylococcique)
Streptocoque du groupe A (streptococcus pyogenes)	Agent pathogène commun causant infection locale agressive / étendue	-Infection primaire (impétigo, ecthyma) -Infection secondaire de dermatoses / effractions intégrité de la peau -Infections des tissus mous (érysipèle, cellulite) -Syndromes de toxines (syndrome de choc toxique)
Streptocoque du groupe B	Agent pathogène commun causant infection locale agressive / étendue	-Infection primaire (intertrigo de la région anogénitale) -Infection des tissus mous (région anogénitale, MI)
Nocardia	Pathogène opportuniste causant infection agressive / locale +/- dissémination hématogène	Abcès, ulcères, granulomes, infection des tissus mous, ; disséminer vers les poumons, le SNC
Bâtonnets Gram-négatifs (E. coli, P. aeruginosa, K. pneumoniae, P. mirabilis, A. hydrophila)	Pathogène opportuniste causant infection agressive / locale +/- dissémination hématogène vers la peau	Infection des tissus mous, bulles hémorragiques, abcès, nécrose, ulcération
Streptococcus pneumoniae (pneumocoque)	Pathogène opportuniste / commun avec invasion des vaisseaux sanguins et dissémination hématogène vers la peau	Infection des tissus mous
Vibrio vulnificus	Pathogène opportuniste / commun avec invasion des vaisseaux sanguins et dissémination hématogène vers la peau	Infection des tissus mous, nécrose
Bartonella henselae / Quintana	Pathogène opportuniste / commun avec invasion des vaisseaux sanguins et dissémination hématogène vers la peau	Papules, nodules, plaques rouges-violacées localisées ou disséminées ; tumeurs sous-cutanées ; disséminées aux organes viscéraux.

1. *Staphylococcus aureus* :



Figure 14 : Cellulite dû à *S. aureus*. Plaques œdémateuses mal définies, érythémateuses, chez un enfant de 3ans ayant subi une transplantation rénale

S. aureus provoque la majorité de toutes les pyodermes et infections des tissus mous observées chez les patients transplantés d'organes solides. Bien qu'il ne fasse pas partie de la flore cutanée résidente, il colonise les narines antérieures chez jusqu'à 30% des individus sains à un moment donné, et chez plus de 50% des individus souffrant de maladies chroniques. L'incidence du portage nasal de *S. aureus* est plus élevée chez les greffés d'organes solides, comme c'est le cas chez d'autres personnes immunologiquement affaiblies, telles que celles atteintes d'une maladie du VIH, de diabète sucré ou de neutropénie.

Installé dans les narines, *S. aureus* est capable de coloniser et d'infecter les lésions cutanées superficielles, comme autour des follicules pileux, les lésions cutanées dues à des troubles dermatologiques secondaires (dermatite eczémateuse, ulcère herpétique, molluscum contagiosum), ou via des lignes d'accès vasculaires ou des tubes de drainage. Le spectre des pyodermes comprend la folliculite, les furoncles, les abcès, l'impétigo, l'impétigo bulleux et l'ecthyme.

Une fois installé dans la peau, *S. aureus* est capable d'envahir plus profondément les tissus mous, ce qui entraîne une infection de ces derniers, comme la cellulite et la cellulite nécrosante (Figure 14).

S. aureus peut également atteindre la peau par dissémination à partir d'une autre source d'infection. Dans cette forme d'ensemencement hématogène, les lésions peuvent apparaître de manière non spécifique sous forme de pétéchies, d'hémorragies, de nodules sous-cutanés, d'infections des tissus mous et de pyomyosite. Les symptômes systémiques, y compris la fièvre, peuvent être masqués si le patient prend des stéroïdes dans le cadre de son immunosuppression.

La colonisation par *S. aureus* a été associée à un risque accru d'infection des tissus mous, en particulier dans les deux premiers mois suivant la transplantation. Le traitement du portage de *S. aureus* par la mupirocine topique a permis de réduire le taux d'infections en chirurgie post-cardiothoracique.

Diverses souches de *S. aureus* sont capables de produire une variété de toxines, qui provoquent les syndromes cliniques du syndrome de la peau échaudée staphylococcique (rare chez les patients de plus de deux ans), de la scarlatine staphylococcique et du syndrome de choc toxique (SCT). Le SCT est une maladie fébrile touchant plusieurs organes, causée par l'élaboration de toxines staphylococciques, caractérisée par une éruption scarlatiniforme généralisée, une hypotension, des anomalies fonctionnelles de trois systèmes d'organes ou plus, et une desquamation après l'évolution de l'exanthème. La cellulite causée par *S. aureus* qui produit des toxines SCT peut s'accompagner de la découverte cutanée et systémique de la scarlatine staphylococcique ou des SCT.

Des antibiotiques périopératoires standards peuvent être administrés pendant la transplantation pour prévenir des infections potentiellement graves, avec une couverture visant la flore cutanée. Les céphalosporines de première génération sont les plus couramment utilisées. Cependant, les cultures doivent toujours être pratiquées dans les infections des tissus mous, en raison de la prévalence accrue du SARM, et afin de détecter les organismes atypiques, y compris les champignons et les mycobactéries. La vancomycine ou le linézolide peuvent être utilisés lorsque le SARM est un problème important.

2. Streptocoque bêta-hémolytique :



Figure 15 : Impétigo autour de la bouche dû à streptocoque du groupe A chez un enfant transplanté rénal. Plaque érythémateuse circulaire avec croûte dorée et érosions

Les streptocoques bêta-hémolytiques du groupe A (*Streptococcus pyogenes*) colonisent communément les voies respiratoires supérieures et infectent (impétiginisent) secondairement les lésions cutanées mineures, d'où une infection invasive peut survenir. L'impétigo se présente souvent sous la forme de croûtes dorées avec de petites vésicules et pustules (Figure 15). Certaines souches de streptocoques du groupe A ont une plus grande affinité pour la peau que pour les voies respiratoires et peuvent la coloniser, provoquant ensuite des pyodermites superficiels ou des infections des tissus mous.

D'autres streptocoques, tels que ceux du groupe B, colonisent couramment le périnée et peuvent provoquer des infections des tissus mous à cet endroit. La morbidité et la mortalité sont relativement élevées pour les infections à streptocoques du groupe B, avec une incidence élevée de bactériémie.

Enfin, la fasciite nécrosante est une forme sévère d'infection des tissus mous s'étendant dans la graisse sous-cutanée et le fascia profond. Les patients immunodéprimés sont particulièrement sujets à ce type d'infection. Le traitement de la fasciite nécrosante à *S. pyogenes* comprend la clindamycine et la gammaglobuline, en plus de la surveillance aux soins intensifs et du débridement chirurgical, le cas échéant.

S. pneumoniae peut provoquer une gamme d'infections, y compris l'otite moyenne, la sinusite et plus rarement la cellulite. Cliniquement, la peau affectée est caractérisée par la formation de bulles, un érythème et une teinte violacée. Environ 50% des cas sont le résultat d'une bactériémie pneumococcique, souvent d'origine pulmonaire, et sont associés à une morbidité élevée.

Les patients transplantés, en particulier les patients pédiatriques qui présentent le risque d'exposition le plus élevé, sont également plus susceptibles d'avoir une maladie récurrente avec un délai moyen de 5 à 4 mois entre la première et la deuxième infection.

Des études ont démontré une diminution des taux d'anticorps anti-pneumococciques 3 mois après la transplantation, secondaire à la suppression de l'immunité à médiation cellulaire. Dans le passé, la prophylaxie a été controversée mais des études récentes suggèrent que le vaccin anti-pneumococciques poly osidique polyvalent est sûr et efficace pour les patients avec des allogreffes fonctionnelles et que le vaccin conjugué est également efficace pour générer une réponse anticorps fonctionnelle.

3. *Vibrio Vulnificus* :

V. vulnificus est un bâtonnet marin naturel à Gram négatif, qui contamine occasionnellement les huîtres et autres coquillages. L'ingestion de fruits de mer crus ou l'exposition de plaies ouvertes à l'eau de mer peut entraîner une bactériémie à *Vibrio* et des infections des tissus mous. Les lésions cutanées commencent sous forme de plaques érythémateuses, évoluant rapidement vers des bulles hémorragiques, puis vers des bulles nécrotiques et des ulcères. L'infection par l'espèce *Vibrio* peut conduire à des ulcères fulminants septicémie chez les hôtes immunodéprimés et ces patients doivent être mis en garde contre la consommation de fruits de mer non cuits. Doxycycline 100 mg par voie orale deux fois par jour est le traitement privilégié.

4. Angiomatose bacillaire :

L'angiomatose bacillaire (BA), caractérisée par des lésions angio-prolifératives ressemblant à des granulomes pyogènes ou à un sarcome de Kaposi, a été signalée chez des patients ayant subi une transplantation cardiaque et présentant une immunosuppression à forte dose. La BA est causée par une infection par des bacilles Gram-négatifs du genre *Bartonella*, *B. henselae* et *B. quintana*. Cliniquement, les lésions cutanées de BA sont des papules ou des nodules rouges à violacées, en forme de dôme, dont la taille varie de quelques millimètres à 2 ou 3 centimètres de diamètre. On a également signalé la présence de *B. henselae* sous la forme d'une maladie de type "catch-scratch" chez un receveur de greffe. Les antibiotiques de choix sont l'érythromycine 250-500 mg PO quatre fois par jour ou la doxycycline 100 mg deux fois par jour, pendant trois mois. Les rechutes sont fréquentes si la durée du traitement est insuffisante.

B. INFECTION FONGIQUES :

1. Types d'infections fongiques :

Les infections cutanées fongiques chez les receveurs de transplantation d'organes comprennent les dermatomycoses classiques, les infections opportunistes et les infections par des pathogènes fongiques rares.

a) Infections cutanées fongiques classiques



Figure 16 : Tinea corporis chez un patient immunodéprimé: lésion squameuse annulaire avec bords actifs et configuration typique de la teigne

Les infections cutanées fongiques classiques sont des infections primaires typiques également observées chez les patients immunocompétents, c'est-à-dire des infections à dermatophytes ou non dermatophytes, telles que *Scopulariopsis* et *Malassezia furfur*. Chez les greffés, ces infections peuvent différer en ce qui concerne l'aspect clinique, la gravité ou l'évolution de la maladie. La prévalence des infections à dermatophytes chez les receveurs de transplantation est élevée, touchant jusqu'à 50% des patients. Les types cliniques les plus couramment observés sont les infections de surface épithéliales tinea cruris et tinea corporis, suivi de tinea unguium et tinea pedis. *Trichophyton rubrum* est l'agent pathogène le plus couramment isolé. Les receveurs de greffe peuvent avoir une infection généralisée ou une atteinte du cuir chevelu, autrement rare chez les adultes (Figure 16). Parfois, la dermatophytose peut devenir localement invasive dans le derme, comme décrit pour *T. rubrum* ou *Microsporum canis*, se présentant comme des papules et des nodules inflammatoires (Figure 16). La dissémination systémique n'est pas signalée, car les dermatophytes sont considérés comme exclusivement kératinophiles. Une onychomycose due à des dermatophytes avec atteinte de plusieurs ongles des orteils ou des doigts a été observée plus fréquemment chez les patients immunodéprimés que chez les autres sujets. Il peut se présenter sous forme d'onychomycose blanche sous-unguéale proximale, considérée comme pathognomonique de l'immunosuppression (Figure 17).



Figure 17 : Infection cutanée localement invasive (granulomateuse) avec *T. rubrum* chez un receveur de transplantation hépatique recevant des corticostéroïdes intraveineux à forte dose en raison d'un rejet aigu: plaque détartrante discrète avec des bords déterminés

b) Infections opportunistes :



Figure 18 : Cheilitis angularis dû à *C. albicans* (perlèche)

Les infections opportunistes sont causées par des champignons apparaissant à la surface de la peau et des muqueuses du corps humain sous forme de saprophytes (Candidose) ou omniprésente dans l'environnement, comme l'eau, le sol et les légumes, et généralement sans pouvoir pathogène pour les humains, comme *Aspergillus*, *Cryptococcus*, *Zygomycètes*, et *Scedosporium*. Chez un hôte gravement immunodéprimé, pratiquement tout champignon présent dans l'environnement sous forme de saprophyte peut entraîner une infection avec ou sans atteinte de la peau.

La forme localisée, la candidose de la muqueuse buccale, ou muguet, est l'infection fongique la plus courante chez les receveurs de greffes, affectant jusqu'à 64% des patients. Elle est plus importante au cours de la première année suivant la transplantation et est fréquente chez les patients recevant une thérapie antibactérienne et corticostéroïde. L'agent pathogène le plus fréquent est *C.*

albicans, mais des espèces non albicans sont également devenues de plus en plus importantes, parmi lesquelles *C. tropicalis*, *C. krusei*, *C. glabrata* et *C. parapsilosis*. Le spectre clinique de la candidose buccale comprend la glossite, la perlèche (Figure 18), et la forme pseudomembraneuse et érythémateuse, cette dernière étant fréquemment négligée. Le tractus gastro-intestinal peut également être impliqué (par exemple, l'œsophagite à *Candida*), l'infection gastro-intestinale étant considérée comme une maladie invasive. L'infection à *Candida* peut également toucher les plis cutanés et les ongles ; elle peut se présenter sous la forme d'une folliculite à *Candida* ou sembler granulomateuse, comme dans le cas de la candidose mucocutanée, un syndrome impliquant un dysfonctionnement des lymphocytes T. L'incidence de la vulvo-vaginite à *Candida* ne semble pas être plus fréquente chez les receveurs de greffes ; cependant, les données sont rares. La candidose buccale et vulvo-vaginale se traite de préférence avec du fluconazole ou de l'itraconazole. Comme pour toutes les manifestations cutanées, outre la morphologie typique, la microscopie et la culture de grattage de la peau, les frottis ou les coupes de tissus sont nécessaires pour différencier les espèces fongiques et même les sous-espèces. La question de savoir si les méthodes moléculaires contribuent de manière significative au diagnostic des infections à *Candida* reste discutable.

Les infections invasives à *Aspergillus*, un champignon dimorphe omniprésent, sont les deuxièmes infections fongiques opportunistes les plus fréquentes chez les receveurs de greffes, apparaissant en particulier au cours de la première période suivant la transplantation. Les infections cutanées primaires à *Aspergillus* sont peu fréquentes, mais ont été signalées en association avec des dispositifs contaminés, tels que des cathéters. Les lésions cutanées dues à

l'infection par *Aspergillus* indiquent généralement une dissémination systémique de la maladie et peuvent se présenter sous forme d'infiltrats inflammatoires, de plaques et de nodules. L'infection de la plaie de transplantation par *Aspergillus* se manifestant par une nécrose et une propagation rapide a été décrite chez un receveur de rein. Le diagnostic est généralement posé par une biopsie démontrant la présence invasive d'hyphes de type *Aspergillus*. Un diagnostic définitif est établi par culture. Dans certains cas, la croissance est inhibée et des méthodes moléculaires, telles que la PCR, peuvent être nécessaires pour identifier l'agent pathogène. Cependant, les résultats de la PCR sont d'une sensibilité variable. Une option pour diagnostiquer l'aspergillose invasive est la détection du galactomannane par un dosage immunoenzymatique. Les rapports sur la valeur de ce test sont toutefois contradictoires, et le rôle des tests sérologiques chez les receveurs d'organes solides est encore moins clair.

L'infection à *Cryptococcus*, le plus souvent *C. neoformans*, est généralement associée à des infections du système nerveux central chez les patients atteints du sida, mais peut également se produire chez les greffés. La cryptococcose cutanée secondaire touche jusqu'à 15 % des patients atteints d'une maladie disséminée telle que décrite chez les receveurs de greffes rénales, hépatiques et pulmonaires, mais la peau peut également être le principal site d'infection. Sur le plan clinique, la cryptococcose cutanée se présente sous la forme de lésions papulopustuleuses non spécifiques, d'ulcères non cicatrisants ou de cellulite.

c) Infections fongiques rares, y compris les mycoses endémiques :



Figure 19 : Histoplasmosse chez un enfant receveur de greffe de rein,
Ulcération au niveau de la face interne des joues

Les infections cutanées chez les receveurs de greffe peuvent également être causées par des agents pathogènes fongiques rares, tels que *Sporothrix schenckii*, et les agents pathogènes du groupe des mycoses endémiques (par exemple, coccidioïdomycose, histoplasmosse, blastomycose), les infections systémiques pouvant impliquer la peau.

Sporothrix schenckii, un champignon dimorphique rare, se produit dans l'environnement, en particulier sur les plantes, comme les rosiers. La sporotrichose peut également affecter l'hôte immunocompétent. Elle est rare, même chez les greffés, mais en cas d'inoculation, l'infection peut se propager de la peau aux articulations et enfin au système nerveux central. L'infection peut être extrêmement difficile à éradiquer en cas d'immunosuppression chronique.

Un traitement antifongique systémique agressif, par exemple, l'amphotéricine B, peut être nécessaire sur une période prolongée.

Coccidioides immitis, *Histoplasma capsulatum* et *Blastomyces dermatidis* sont des champignons dimorphes endémiques dans certaines régions des États-Unis et d'Amérique du Sud. En Europe et en Afrique, les infections par ces agents sont rares et généralement associées à des antécédents de voyage dans des régions où ces champignons sont endémiques. Ils peuvent provoquer une infection systémique chez l'hôte normal et chez les greffés, et les lésions cutanées représentent généralement une maladie disséminée. L'infection cutanée se présente sous forme de tumeurs sous-cutanées (Figure 19), par exemple, sous forme de nodules au palais ou de cellulite, comme indiqué chez les receveurs de rein atteints d'histoplasmosse.

La biopsie montre les éléments fongiques invasifs. Bien que l'histologie soit assez particulière, la culture confirme l'identité du pathogène. Il existe une possibilité de preuve sérologique d'anticorps spécifiques avec une sensibilité variable; cependant, il existe peu de données sur ses performances chez les receveurs de transplantation. Le traitement de choix est les azoles, principalement l'itraconazole ou le fluconazole, ou l'amphotéricine B dans les infections sévères touchant le système nerveux central. La durée du traitement n'est pas claire; cependant, on sait que dans le cadre d'une immunosuppression, le traitement doit être maintenu jusqu'à plusieurs mois, voire plusieurs années.

2. Diagnostic :

Pour les mycoses superficielles, en particulier la dermatophytose, une culture pour l'identification du champignon est souhaitable. Cependant, pour la preuve d'une maladie invasive due à *Candida*, *Aspergillus*, et d'autres champignons, une biopsie cutanée ou tissulaire pour l'histopathologie est nécessaire, montrant une invasion par les hyphes. Le diagnostic peut également être établi par des cultures positives à partir d'un site normalement stérile tel qu'une biopsie à l'aiguille ou un liquide céphalo-rachidien, bien que les hémocultures soient rarement positives. Les éléments fongiques sont facilement visibles avec les taches fongiques courantes, telles que la méthénamine argent de Gomori (GMS) ou l'acide périodique de Schiff (PAS). Bien que la morphologie, la taille et la ramification des hyphes distinguent généralement *Aspergillus* des agents de la zygomycose, ils ne se distinguent pas d'un certain nombre d'autres moisissures opportunistes, telles que *Fusarium* ou *Scedosporium*, de sorte qu'une culture positive est nécessaire pour confirmer le diagnostic.

Les cultures doivent toujours être entreprises pour identifier le champignon. La culture permet également de procéder à des tests de résistance qui, même s'ils ne sont pas nécessaires en routine, peuvent être utiles en cas de récurrence. Le statut de la résistance aux antifongiques n'est pas aussi étroitement lié au succès ou à l'échec clinique que dans le cas des infections bactériennes et des agents antibactériens. Les tests de sensibilité de *Candida* et *Aspergillus* spp. aux azoles et à l'amphotéricine B, ainsi que leur pertinence clinique et leur interprétation sont normalisés. Les méthodes modernes de biologie moléculaire, telles que la PCR et le séquençage de l'ADN fongique extrait des tissus, pourraient devenir des méthodes de routine à l'avenir, en particulier pour les

champignons rares et incultivables. Toutefois, jusqu'à présent, les tests moléculaires ne sont pas disponibles dans le commerce et ne sont proposés que par des laboratoires de mycologie spécialisés. Chez les patients immunodéprimés, le diagnostic et l'identification des agents pathogènes fongiques devraient être du ressort de laboratoires de mycologie spécialisés et dédiés.

3. Traitement :

En général, la plupart des manifestations cutanées dues à des champignons doivent être traitées comme des infections systémiques, c'est-à-dire qu'une implication systémique doit être exclue dans chaque cas. L'excision chirurgicale, le débridement, les agents antifongiques et la réduction de l'immunosuppression sont les piliers d'un traitement réussi. L'activité antifongique des différents agents dépend largement de l'étendue de l'immunosuppression de l'hôte, de la maladie sous-jacente et de la possibilité d'une excision chirurgicale, d'un débridement et d'une réduction de l'immunosuppression.

L'ablation des tissus infectés, un diagnostic précis et un suivi étroit optimisent les chances de guérison chez un receveur de greffe. Le diagnostic et l'identification corrects du champignon sont obligatoires, car, par exemple, les zygomycètes sont généralement peu sensibles aux azoles, et le *Scedosporium* est résistant à l'amphotéricine B. Pour les infections mucocutanées à *Candida*, le fluconazole reste une bonne option de traitement car il est disponible par voie orale et pratiquement non toxique. Le fluconazole, bien que métabolisé par la voie du cytochrome P-450 comme chacun des azoles, présente un potentiel relativement faible d'interactions avec la cyclosporine A, le tacrolimus et le sirolimus, qui sont métabolisés par la même voie, alors que l'itraconazole, et le

voriconazole en particulier, interfèrent fortement avec ces médicaments. Ainsi, le dosage de la cyclosporine A ou du tacrolimus doit être ajusté, et une surveillance étroite des taux sériques est obligatoire. Le sirolimus ne doit pas être utilisé en concomitance avec le voriconazole, en raison de sa longue demi-vie. Le traitement des infections dermatophytes par la terbinafine est une bonne option pour les greffés, car le risque d'interactions médicamenteuses avec les immunosuppresseurs est minime et le dosage n'a pas besoin d'être ajusté. L'amphotéricine B est toujours l'agent antifongique ayant le plus large spectre et possède - grâce à plus de 50 ans d'expérience - l'effet le mieux documenté contre tous les types de champignons rares. La formulation lipidique de l'amphotéricine B est moins néphrotoxique que la formulation originale et est généralement recommandée chez les greffés gravement malades. Cependant, les données d'efficacité concernant les champignons autres que *Candida* spp. et *Aspergillus* sont rares. Une nouvelle classe de composés antifongiques est les échinocandines, y compris la caspofungine, la micafungine et l'anidulafungine. Ils ont été utilisés avec succès pour le traitement de candidose invasive. Cependant, les données sur l'utilisation de ces composés dans les infections fongiques de la peau sont peu nombreuses. Les doses et la durée des thérapies antifongiques dans les cas rares d'infections fongiques de la peau lors de transplantations ne sont pas non plus bien documentées. La thérapie antifongique chez les receveurs de greffe devrait être maintenue pendant des semaines, voire des mois. Compte tenu de la suppression de la fonction immunitaire nécessaire pour éviter le rejet de l'allogreffe, certains sous-ensembles de patients peuvent nécessiter un traitement antifongique à vie.

C. INFECTION VIRALES :

1. Herpétoviridés (virus de l'herpès humain) :

Les virus de l'herpès humain (HHV), c'est-à-dire le virus de l'herpès simplex (HSV) de types 1 et 2; cytomégalovirus (CMV); virus varicelle-zona (VZV); Virus d'Epstein –Barr (EBV); herpèsvirus humain-6,- 7, -8 (HHV-6, HHV-7, HHV-8), partagent trois caractéristiques communes qui en font des agents pathogènes particulièrement efficaces chez l'hôte immunodéprimé: (1) latence (une fois infecté par le virus, l'individu reste infecté à vie, l'immunodépression étant le principal facteur responsable de la réactivation du virus à partir d'un état latent); (2) association cellulaire (ces virus sont fortement associés aux cellules, ce qui rend l'immunité humorale inefficace comme défense de l'hôte et l'immunité à médiation cellulaire primordiale dans le contrôle de ces infections); et (3) l' oncogénicité (tous les virus du groupe herpès doivent être considérés comme potentiellement oncogènes, la démonstration la plus claire de cette maladie étant la maladie lymphoproliférative liée à l'EBV). Parmi les virus du groupe herpès, ceux qui ont le plus grand impact sur les tissus cutanéomuqueux des patients transplantés immunodéprimés sont HSV, VZV, CMV, HHV-8 et, dans une moindre mesure, EBV (Tableau 2).

Tableau 2 : Types d'infections à herpèsvirus chez les patients immunodéprimés

Herpèsvirus humain	Présentation chez les enfants immunodéprimés	La gestion
HSV-1,2 (HHV-1,2)	Infection locale généralisée, eczéma herpétique Chronique, grands ulcères (orofacial, anogénital, numérique) Infection cutanée disséminée Infection viscérale disséminée (hépatite, pneumopathie, encéphalite)	Pas encore d'immunisation disponible; agents antiviraux, y compris l'acyclovir, le valacyclovir, le acyclovir et le foscarnet.
VZV (HHV-3)	Infection cutanée disséminée Infection viscérale disséminée Infection ecthymateuse chronique à VZV	Immunisation disponible; agents antiviraux, y compris l'acyclovir, le valacyclovir , le famcyclovir et le foscarnet.
EBV (HHV-4)	Maladie lymphoproliférative post-transplantation	Agents antiviraux, y compris l'acyclovir et le gancyclovir
CMV (HHV-5)	Eruption maculopapuleuse (atteinte cutanée) Pneumopathie Colite Rétinite	Vaccination: vaccin prometteur; agents antiviraux, y compris ganciclovir, valaganciclovir, foscarnet et cidofovir.
HHV-8	Le sarcome de Kaposi	Améliorer le statut immunitaire; chimiothérapie

2. Virus herpès simplex (HSV) -1 et -2 :

La majorité des infections à HSV-1 et HSV-2 survenant chez l'enfant immunodéprimé sont des réactivations d'infections latentes, survenant typiquement dans les trois premiers mois après la transplantation. La réactivation du virus de l'herpès simplex après la transplantation est courante.

Avec l'augmentation de l'immunosuppression, l'infection récurrente à HSV peut devenir persistante et progressive, formant de grandes lésions profondes. Par exemple, l'infection herpétique d'un ou de plusieurs doigts peut former de gros panaris très douloureux. Le HSV peut ensuite être inoculé dans presque tous les sites, y compris les oreilles et les orteils. Une dissémination locale peut également se produire de l'oropharynx à la muqueuse oesophagienne et de la région anogénitale au tissu rectal. De grandes cicatrices atrophiques peuvent subsister même après la guérison des ulcères herpétiques profonds.

L'infection primaire à HSV après transplantation d'organe est moins fréquente, mais dans le contexte immunodéprimé, elle peut avoir une présentation plus fulminante telle qu'une insuffisance hépatique aiguë chez le receveur d'une transplantation hépatique. Le HSV primaire et réactivé peut entraîner une dissémination vers les organes viscéraux. L'infection disséminée à HSV peut concerner uniquement la peau ou, ce qui est plus préoccupant, les viscères (poumons, foie et cerveau), qui ont une morbidité et une mortalité associées significatives. La réactivation non compliquée du HSV n'est pas associée à une compromission du patient ou de l'allogreffe, sauf si elle se produit en association avec une co-infection par CMV, qui peut être associée à une survie réduite du patient et de l'allogreffe.

Les infections à HSV peuvent être diagnostiquées par isolement du virus ou identification de l'antigène HSV dans des frottis lésionnels ou des échantillons de biopsie. L'histologie montre des cellules épidermiques géantes multinucléées indiquant une infection par HSV ou VZV. Le test de Tzanck, qui recherche des cellules épithéliales ou annexielles géantes, de préférence multinucléées, dans des frottis d'exsudat lésionnel, est utile mais n'est pas toujours positif même dans les lésions herpétiques franches; sa fiabilité dépend de la compétence du microscopiste. La biopsie lésionnelle est utile lorsque des cellules épidermiques géantes sont détectées, mais ne peut pas distinguer le HSV de l'infection par le VZV. La culture virale d'une lésion a un rendement élevé pour poser le diagnostic. La réaction en chaîne par polymérase peut détecter les séquences d'ADN du VZV et du HSV à partir d'une variété de sources.

Actuellement, trois médicaments sont disponibles pour le traitement oral des infections à HSV: le famciclovir, le valaciclovir et l'acyclovir. Ces agents peuvent être administrés pour traiter une infection primaire ou réactivée ou pour supprimer la réactivation. L'acyclovir intraveineux (5 mg / kg toutes les 8 heures) peut être administré pour les infections sévères. L'amélioration de la biodisponibilité du famciclovir et du valaciclovir rend leur traitement oral préférable à l'acyclovir oral. Le foscarnet, le cidofovir et la trifluridine sont administrés par voie intraveineuse pour les infections causées par le HSV résistant à l'acyclovir. Le gel de cidofovir s'est avéré efficace comme traitement topique des infections à HSV résistantes à l'acyclovir. L'utilisation de la suppression chronique du HSV est controversée. Dans la prise en charge des ulcères herpétiques chroniques, le traitement immunosuppresseur doit être réduit dans la mesure du possible. Heureusement, la résistance à l'acyclovir n'a pas été aussi fréquemment observée dans la population transplantée que dans la population VIH.

3. Virus EPSTEIN – BARR (EBV) :

L'EBV infecte sélectivement les cellules de la lignée des lymphocytes B et certains types d'épithélium squameux. La majorité des adultes ont été infectés par l'EBV et hébergent le virus à l'état latent. Le trouble lymphoprolifératif post-transplantation (PTLD) cutané primaire associé à l'EBV est la manifestation cutanée la plus courante de l'EBV chez les enfants transplantés d'organes solides. Le PTLD peut se présenter de plusieurs manières, y compris des tumeurs lymphoïdes isolées ou multiples et une mononucléose infectieuse.

Le PTLD peut être observé dans n'importe quel site d'organe et l'incidence varie en fonction du type d'organe, de 1% des patients transplantés rénaux à 5% des receveurs d'une greffe cardiaque /pulmonaire. La maladie localisée au niveau de la peau est encore plus rare et l'apparence est polymorphe: nodules érythémateux uniques ou multiples, ulcères ou éruptions maculopapuleuses. Le PTLD est généralement polyclonal au début et, avec une maladie limitée, les patients répondent souvent à une réduction de l'immunosuppression. La maladie peut également devenir une maladie monoclonale à évolution rapide et finalement mortelle.

Le traitement est généralement orienté par les lésions, soit par la chirurgie ou par la radiothérapie.

4. Cytomégalovirus (CMV) :

Le CMV est le principal pathogène microbien des patients transplantés d'organes solides. Il accomplit cela par plusieurs mécanismes: (1) provoque des syndromes de maladies infectieuses, (2) augmente l'immunosuppression iatrogène et est donc couramment associé à une surinfection opportuniste, et (3)

contribue à l'échec du greffon. L'infection à CMV survient chez 20 à 60% de tous les receveurs de greffe, le taux d'infection étant lié au statut sérologique du donneur et du receveur. Les receveurs séronégatifs pour le CMV d'organes provenant de donneurs séropositifs (patients CMV D + / R-) représentent le groupe le plus à risque de développer une maladie à CMV.

Le cytomégalo virus réactivé (CMV) peut provoquer une hépatite, une pneumonie, une chorioretinite, une encéphalite et une colite / oesophagite chez les greffés; les infections cutanées à CMV sont rares. Les infections cutanées à CMV se présentent sous forme de nodules, d'ulcères, de plaques indurées, de vésicules, de pétéchies / purpura ou d'un exanthème maculopapulaire. Les ulcères cutanés et une éruption morbilliforme sont la présentation la plus courante de l'atteinte cutanée du CMV. Une manifestation cutanée peut être observée dans 10 à 20% des infections systémiques à CMV et a été associée à un mauvais pronostic. Cette association a été postulée comme étant un marqueur d'un grave compromis immunitaire car le CMV ne se réplique généralement pas bien dans le derme. L'infection chronique à CMV prédispose les patients transplantés d'organes à l'échec aigu et chronique du greffon, ainsi qu'à une déficience immunitaire secondaire et à un risque supplémentaire d'infections opportunistes.

La détection du CMV peut être obtenue par des échantillons de biopsie démontrant les corps d'inclusion caractéristiques, ou par coloration immunoperoxydase des tissus. Le traitement de choix est le ganciclovir intraveineux pendant 2 à 3 semaines. Pour les souches virales résistantes, on utilise du foscarnet 40 mg / kg IV toutes les 8 heures. Des schémas prophylactiques peuvent être utilisés et le plus courant est le ganciclovir (15 mg

/ kg TID x 14 à 90 jours), mais des médicaments plus récents tels que le valganciclovir semblent prometteurs. La prophylaxie orale par le ganciclovir et le valganciclovir sont toutes deux efficaces pour réduire l'incidence de l'infection dans le groupe de transplantation d'organes solides CMV D + / R-. Comme avantage secondaire, le régime prophylactique aide à contrôler d'autres membres de la famille des herpèsvirus tels que le HSV, le VZV et même l'EBV. Plus récemment, les infections à CMV d'apparition tardive survenant un an après la transplantation suggèrent la nécessité de modifier la durée du schéma prophylactique pour une prolongation plus longue. Cela peut cependant augmenter les taux de résistance virale.

5. Virus de l'herpès humain-8 (HHV-8) :

Le HHV-8 est un herpèsvirus lymphotrope et oncogène qui a été détecté pour la première fois dans le sarcome de KAPOSI en 1994. Le HHV-8 a également été détecté dans d'autres néoplasmes tels que le lymphome à base de cavité corporelle et Tumeur de Castleman. Les cas signalés de transfert de HHV-8 d'un donneur à un receveur lors de transplantations cardiaques et pulmonaires, avec KS résultant, impliquent également fortement ce membre de la famille des herpèsvirus comme la cause du SK associé à la transplantation.

L'évolution du KS dépend de la restitution de la fonction immunitaire. Peu de patients meurent de complications directement liées au SK. Un patient occasionnel développera des lésions du KS impliquant des organes internes en l'absence de toute atteinte mucocutanée visible. Bien que le diagnostic de SK puisse généralement être suspecté cliniquement, dans la plupart des cas, un diagnostic histologique sur un échantillon de biopsie perforante lésionnelle doit être effectué.

Dans la prise en charge du SK, l'objectif thérapeutique initial est la réduction du compromis immunitaire en modifiant les traitements médicamenteux immunosuppresseurs. En particulier, l'ajout de rapamycine en tant qu'immunosuppresseur à la place d'autres médicaments tels que la cyclosporine, a été associé à une régression du KS. Une maladie cutanée localisée peut être abordée avec une injection intralésionnelle de vinblastine, une cryothérapie, une excision chirurgicale ou une radiothérapie. Le SK cutané indolent et disséminé est mieux traité par immunothérapie systémique ou chimiothérapie.



Figure 20 : Molluscum contagiosum au niveau des fesses. Papules en forme de dôme couleur peau avec ombilication centrale chez un enfant transplanté rénal

6. Virus du MOLLUSCUM CONTAGIOSUM (MCV) :

Le MCV infecte la peau kératinisée de manière subclinique et peut provoquer des lésions sur les sites de traumatisme mineur et dans la partie infundibulaire du follicule pileux. La transmission se fait généralement par contact peau-peau, survenant fréquemment chez les enfants et les partenaires sexuels. L'infection par le MCV est fréquente chez les patients transplantés d'organes avec une incidence rapportée de 6,9% chez les patients transplantés pédiatriques.

Cliniquement, l'infection à MCV se présente sous forme de papules ou de nodules de couleur de peau, souvent avec un bouchon kératotique central ombiliqué caractéristique. Sur le plan thérapeutique, l'approche la plus efficace de l'infection par le MCV est la correction de l'immunodéficience sous-jacente. Le cryospray à l'azote liquide est le traitement le plus pratique, et doit généralement être répété toutes les 2 à 4 semaines.

D. INFECTION MYCOBACTERIENNES :

1. Manifestations cliniques :



Figure 21 : Infection par *Mycobacterium chelonae* / abcès chez un enfant de 14ans receveur de transplantation rénale, deux ans après la transplantation. Il avait récemment été traité avec un stéroïde systémique pour rejet. L'infection s'est complètement résolue avec des antibiotiques

Les symptômes cutanés dus à une infection par *M. tuberculosis* et les MNT (mycobactéries atypiques ou non tuberculeuses) peuvent être très diverses et imiter des tumeurs ou des infections bactériennes pyogènes aiguës. Une infection disséminée par des mycobactéries classiques peut se présenter sous forme de cellulite, comme cela a été rapporté chez un enfant transplanté rénal. Chez un autre receveur de rein, un gonflement sous-cutané avec formation d'abcès et drainage purulent était dû à une infection localisée par MTN. Une manifestation

similaire, des nodules sous-cutanés chez un patient ayant subi une greffe de rein, a été signalée avec une infection à *M. chelonae*. Un autre type de MNT, *M. haemophilum*, identifié pour la première fois en 1978 à des lésions cutanées ulcéreuses, survient principalement chez des hôtes immunodéprimés tels que les patients atteints du SIDA et les greffés d'organes et peuvent également se présenter sous forme de cellulites. Une manifestation supplémentaire due à *M. abscessus* chez les greffés, une infections porotrichoïde de la peau est considérée comme un événement très rare. Des cas d'infection cutanée à MAC ont été signalés chez des hôtes immunocompétents et immunodéprimés, c'est-à-dire dans le spectre du syndrome de reconstitution immunitaire mycobactérienne non tuberculeuse chez des personnes infectées par le VIH après le début d'un traitement antirétroviral hautement actif. Les lésions mycobactériennes peuvent se présenter sous forme d'ulcères, de nodules (Figure 21), ou plaques, sont indolentes avec ou sans réaction ganglionnaire ou manifestations systémiques.

L'inoculation accidentelle est un mécanisme important de l'infection cutanée par la MNT chez l'hôte immunocompétent et immunodéprimé. L'infection par le *M. marinum* survient généralement après une exposition à l'eau d'un aquarium, comme cela a été signalé pour un receveur de greffe de poumon. La présentation clinique était constituée de nodules sur la main et l'avant-bras, une affection appelée granulome d'aquarium. Chez les patients immunodéprimés, la dissémination de l'infection à *M. marinum* peut également se produire.

2. Diagnostic :

Le diagnostic d'une infection mycobactérienne cutanée est généralement établi par une biopsie de la peau et des taches histologiques spéciales qui mettent en évidence des bacilles acido-résistants en grappes. Parfois, la charge mycobactérienne est très faible et presque indétectable, mais la culture est une partie essentielle du travail. Grâce aux récents progrès technologiques, il est maintenant possible d'identifier les infections mycobactériennes par l'analyse de la réaction en chaîne de la polymérase (PCR). Comme la culture des mycobactéries peut prendre jusqu'à 12 semaines pour se développer et encore plus longtemps pour les identifier, la PCR peut être utile pour détecter et identifier les mycobactéries en un temps plus court. En cas de cultures positives, les tests de sensibilité des isolats de mycobactéries sont un élément essentiel et sont utiles pour la gestion de la thérapie.

Théoriquement, le diagnostic d'une infection mycobactérienne n'est prouvé que lorsque des bacilles sont présents dans des échantillons biologiques, car l'étalon-or du diagnostic de la tuberculose est la mise en évidence de mycobactéries dans divers fluides corporels. Cependant, cela n'est souvent pas possible dans la peau en raison de la nature pauci-bacillaire de la maladie. Seuls 50% des cas chez les adultes et 30% chez les nourrissons ont un résultat bactériologique positif. En raison de la croissance lente de la plupart des espèces, les résultats des cultures mycobactériennes peuvent être retardés jusqu'à six semaines. Les cultures de peau et de tissus mous nécessitent une incubation à des températures basses (28-30C) et à 35C parce que certaines espèces, tels que *M. marinum*, *M. chelonae* et *M. haemophilum*, ne poussent qu'à basse température en isolation primaire. *M. ulcerans*, *M. genavense*, ou *M. malmoense*, peut nécessiter jusqu'à 12 semaines de croissance.

Les nouvelles techniques moléculaires permettent de détecter les mycobactéries même en faible quantité, et sont de plus en plus utilisées pour l'identification et la détection de la résistance. Pour le dépistage de l'infection à *M. tuberculosis*, un test de Mandel-Mantoux est généralement effectué avant la transplantation. La prise en charge d'un receveur de greffe dont le test cutané est positif est controversée. En général, l'administration prophylactique d'isoniazide est recommandée. Le risque d'hépatotoxicité lié à la prophylaxie par l'isoniazide est faible chez les receveurs de greffes sans maladie du foie. Chez les candidats à une transplantation hépatique souffrant d'une grave maladie du foie, il est recommandé de retarder la prophylaxie jusqu'après la transplantation du foie, lorsque le risque de tuberculose est plus élevé et que le patient est cliniquement stable. Des tests sérologiques peuvent également être utiles pour l'identification d'une infection latente par des mycobactéries typiques, notamment grâce au test interféron-gamma qui mesure la réactivité des lymphocytes à un antigène spécifique de *M.tuberculosis*.

3. Traitement :

Le traitement des infections mycobactériennes cutanées est complexe et dépend de l'étendue de la maladie, de l'espèce et du degré d'immunosuppression. Pour la tuberculose, le traitement les régimes suivent les mêmes directives que pour la tuberculose d'autres organes et comprennent généralement au moins deux différents médicaments, mais le plus souvent une combinaison de trois à quatre. La thérapie et l'éradication de l'organisme chez le patient immunodéprimé peut représenter un défi vu la survenue des interactions des agents antimycobactériens avec les médicaments métabolisés par des enzymes du cytochrome P-450, comme la cyclosporine, tacrolimus, sirolimus, et en

particulier la rifampicine et la rifabutine. Pour le traitement des infections par des mycobactéries typiques, une combinaison d'au moins trois des agents suivants est utilisée : isoniazide, rifampicine, pyrizinamide et éthambutol si la sensibilité est connue. En cas de la multirésistance aux médicaments, une combinaison des agents ci-dessus avec les quinolones et la clarithromycine doit être prise en compte. Les aminoglycosides, qui sont administrés par voie intraveineuse, sont également actifs contre M.tuberculosis, mais peut provoquer une néphrotoxicité.

La durée de la thérapie n'est pas bien établie chez les patients immunodéprimés, et elle est généralement poursuivie entre six et dix-huit mois selon l'étendue de la maladie et de l'immunodépression. La durée peut être prolongée en fonction de la réponse clinique.

*VII- Complications
Cutanées Bénignes
Et Inflammatoires*

A. LES EFFETS DE LA TRANSPLANTATION SUR LES DERMATOSES PREEXISTANTES :

Les changements infectieux et malins chez les enfants transplantés sont bien connus, ce qui conduit à mettre l'accent sur une surveillance dermatologique régulière de la population de transplantés. Ce chapitre traite en détail les dermatoses inflammatoires préexistantes chez les receveurs de transplantation d'organes.

1. Alopécie Areata (AA) :

L'AA est généralement considérée comme une maladie auto-immune spécifique à un organe.

Cette hypothèse a été étayée par plusieurs découvertes:

- Association avec des gènes HLA spécifiques
- Niveaux élevés d'auto-anticorps contre les composants folliculaires
- Expression accrue des antigènes HLA de classe I et II dans le follicule inférieur.
- Réponse clinique aux agents immunosuppresseurs, y compris la cyclosporine et le tacrolimus topique.

Pour résumer, l'AA est connue pour se produire chez les enfants receveurs de transplantation d'organes solides, généralement sous immunosuppression à la cyclosporine. On ne sait pas comment une maladie auto-immune survient au sein d'une population immunodéprimée; cependant, c'est une complication dont les médecins et les patients doivent être conscients. Une alopécie non immunologique peut être associée au traitement par tacrolimus. L'alopécie chez les receveurs de transplantation peut généralement être gérée à l'aide d'agents topiques, tels que le minoxidil.

2. Eczéma atopique (AE) :

L'AE est liée à l'interaction intime entre les mécanismes immunitaires cellulaires et humoraux. Lorsqu'un complexe IgE-antigène est présenté aux cellules de Langerhans, la capacité irritante de l'allergène est amplifiée. Cela conduit à la stimulation des lymphocytes T auxiliaires épidermiques, qui produisent ensuite des cytokines et propagent la sensibilisation allergénique. La rétroaction entraîne alors une production accrue d'IgE. Les lymphocytes T jouent un rôle central dans la pathogenèse de l'AE.

Une étude sur des nourrissons recevant des transplantations cardiaques au cours de la première année de vie fournit un résultat intrigant et inattendu. Niemeier et coll. ont documenté que le développement d'AE chez les receveurs de transplantation cardiaque immunodéprimés au cours de la première année de vie semblait se produire à un rythme plus élevé que celui attendu chez les nourrissons immunocompétents. Quarante et un enfants ont été inclus dans cette étude, et ont tous reçu la cyclosporine après transplantation. Onze des vingt-sept enfants qui ont subi une transplantation au cours de la première année de vie ont développé une AE. Et aucun EI n'a été observé chez aucun des 7 enfants ayant reçu une transplantation cardiaque après l'âge d'un an. Les raisons pour lesquelles une maladie cutanée inflammatoire à médiation immunitaire serait plus fréquente chez les nourrissons qui reçoivent une immunosuppression systémique puissante restent ouvertes à des conjectures. Etant donné que la maturation des lymphocytes T se produit au cours de la première année de vie, il est possible que l'effet inhibiteur spécifique de la cyclosporine sur ces cellules à ce moment favorise le développement de l'AE.

Dans l'expérience clinique, les patients adultes atteints d'AE présentent souvent une amélioration spectaculaire de leur maladie cutanée après une transplantation rénale, probablement en raison d'une combinaison de médicaments immunosuppresseurs et d'une amélioration de la fonction rénale. Les enfants, en particulier ceux transplantés avant l'âge d'un an, peuvent présenter un risque accru d'AE et la maladie peut être grave.

3. Psoriasis :

Il est bien reconnu que l'étiologie du psoriasis est multifactorielle, avec une interaction entre les facteurs héréditaires et environnementaux. Les mécanismes pathogènes exacts doivent encore être établis; cependant, il est évident que les mécanismes immunitaires jouent un rôle à la fois dans l'initiation et la propagation du psoriasis. Le bénéfice de la cyclosporine dans le psoriasis suggère que l'activité des lymphocytes T est une cible efficace pour l'immunothérapie. De plus, l'exacerbation du psoriasis par l'interféron-alpha implique également l'implication de lymphocytes T autoréactifs.

Dans la pratique clinique, de nombreux patients atteints de psoriasis ont tendance à bien répondre aux agents immunosuppresseurs administrés pour la transplantation d'organes.

Malheureusement, certains receveurs de greffes d'organes peuvent continuer à souffrir de psoriasis réfractaire malgré une immunosuppression puissante.

D'autres études évaluant la réponse du psoriasis à la transplantation d'organes pourraient offrir de multiples avantages. Les études de cette réponse pourraient fournir une fenêtre sur les mécanismes immunitaires impliqués dans la formation d'une plaque psoriasique. Cela pourrait à son tour permettre l'identification de cibles immunitaires spécifiques pour l'instauration de thérapies. En outre, avec des informations supplémentaires, les patients subissant une transplantation pourraient être informés de la résolution ou de l'exacerbation potentielle de leur état dermatologique chronique.

B. TUMEURS CUTANÉES BENIGNES CHEZ LES RECEVEURS DE GREFFES D'ORGANES :

1. Les tumeurs kératinocytaires :

a) Kystes épidermoïdes :

Dans la plupart des cas, les kystes épidermoïdes sont cliniquement typiques et solitaires, mais parfois ils peuvent être multiples, nécessitant une intervention chirurgicale répétée. La pathogenèse des kystes épidermoïdes chez les enfants receveurs de greffes d'organes OTR a été particulièrement associée à la thérapie à la cyclosporine, mais le VPH et les traumatismes, y compris une réponse isotopique au zona, ont été proposés comme causes. Les milia, petits kystes de kératine subépidermiques provenant de glandes sébacées sous-développées ou de canaux sudoripares interrompus, sont également décrits chez les receveurs de greffe d'organes OTR.

2. Naevus mélanocytaires :



Figure 22 : Naevus mélanocytaires éruptifs multiples
chez un garçon de 12 ans ayant subi une transplantation rénale

Il existe des preuves substantielles que le nombre de naevus mélanocytaires bénins est considérablement augmenté par rapport aux témoins appariés par âge et par sexe après une transplantation d'organe. Une telle augmentation du nombre de naevus a été signalée tant chez les adultes que chez les enfants ayant subi une transplantation, les sites dorsaux et les sites de pontage étant particulièrement concernés dans toutes les tranches d'âge. L'apparition des naevus peut être éruptive après la transplantation, bien que, du moins chez les enfants, leur nombre ait tendance à augmenter plus progressivement avec la durée de l'immunosuppression. Bien que l'exposition au soleil, l'influence génétique et les facteurs hormonaux aient été impliqués dans leur pathogenèse, une surveillance immunitaire réduite en soi est susceptible d'être un cofacteur important. Un nombre accru de naevus a été signalé dans d'autres modèles d'immunosuppression tels que l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine. Il a été rapporté également que l'incidence du mélanome malin est augmentée à la suite d'une transplantation d'organe, parfois jusqu'à 8 fois.

Étant donné l'association entre l'augmentation des naevus mélanocytaires bénins et le risque de mélanome, ainsi que le fait qu'une proportion significative des mélanomes liés aux transplantations survient dans les naevus dysplasiques, une surveillance attentive des naevus mélanocytaires semble obligatoire chez les receveurs de greffes d'organes et surtout chez les enfants.

3. Les tumeurs des tissus mous :

Le tableau 3 présente les tumeurs bénignes des tissus mous d'origine adipocytaire, vasculaire et péricytaire observées dans plusieurs études chez des receveurs de greffes d'organes.

**Tableau 3 : Néoplasmes cutanés bénins signalés
chez les receveurs de greffes d'organes**

Cellule d'origine		Classification
Kératinocyte		Kératoses séborrhéiques Kystes et milia épidermoïdes
Annexielle	Différenciation apocrine et eccrine Folliculaire Sébacé	Hidrocystome Poroma Syringofibroadenome Spiradénome Syringocystadenome papilliferum Tumeur de l'infundibulum folliculaire Kératose folliculaire inversée Hyperplasie des glandes sébacées (SGH) Adénome sébacé Stéatosé bocystadénome
Mélanocytaire	Naevus	Naevus mélanocytaires bénins Naevus mélanocytaires dysplasiques
Tissu mou	Tumeurs vasculaires / péricitaires Adipocyte Muscle lisse Fibrohistiocytaire Neuronal	Hémangiome. Angiomes en touffes Tumeur du glomus Lipome Angiolipome Angioleiomyome Dermatofibrome Neurofibrome

C. MALADIE CUTANEE ANOGENITALE CHEZ LES RECEVEURS D'UNE GREFFE D'ORGANE :

La peau anogénitale des enfants receveurs de transplantations d'organes (OTR) est généralement affectée par une variété de conditions inflammatoires, infectieuses et prémalignes. Les dermatoses inflammatoires, y compris le lichen scléreux et le lichen plan, n'augmentent pas en incidence, mais comportent un risque accru de malignité.

1. Condylomes acuminés (verrues virales génitales) :



Figure 23 : Condylomes acuminés chez un enfant de 5ans

Les verrues génitales sont une infection courante causée par le VPH avec une incidence accrue chez les receveurs de greffes d'organes OTR. Les caractéristiques cliniques et virologiques des lésions anogénitale liées au VPH chez les receveurs de greffes suggèrent qu'elles pourraient représenter un marqueur d'immunosuppression profonde plutôt que l'association plus courante avec les partenaires sexuels et les pratiques sexuelles.

Les caractéristiques cliniques des condylomes anogénitaux chez les OTR sont similaires à celles observées dans la population générale, mais la maladie est plus susceptible d'être multifocale dans toute la région génitale, étendue et réfractaire au traitement. Le condylome peut atteindre une taille considérable, ce qu'on appelle le condylome géant, et sont généralement associés à des HPV à faible risque de types 6 et 11. Contrairement aux patients immunocompétents atteints de verrues génitales, les infections mixtes à HPV sont fréquentes chez les receveurs de greffes d'organes et peuvent inclure les types de VPH oncogènes 16 ou 18. Une prise en charge partagée entre les dermatologues ou les médecins génito-urinaires et les médecins transplantateurs d'organes est recommandée.

Actuellement, le traitement de première ligne est soit la podophyllotoxine topique 3 jours consécutifs par semaine pendant 4 à 5 semaines, soit le modificateur de la réponse immunitaire (IRM), crème d'imiquimod à 5%, appliquée pendant la nuit 3 fois par semaine pendant jusqu'à 16 semaines. Si les traitements topiques échouent, le traitement au laser peut réussir. De plus, pour un nombre limité de verrues, les thérapies ablatives conventionnelles telles que la cryothérapie, l'excision ou l'électrocautérisation sont encore largement utilisées. Une combinaison de débridement chirurgical suivi d'imiquimod peut être appropriée pour le condylome géant, avec une réduction de l'immunosuppression iatrogène, si possible.

D. MALADIE DU GREFFON CONTRE L'HÔTE APRES UNE TRANSPLANTATION D'ORGANE SOLIDE :

La maladie du greffon contre l'hôte (GVHD) est une complication généralement associée à une greffe de moelle osseuse allogénique, survenant chez 40 à 80% des receveurs. Rarement, la GVHD peut se développer après une greffe d'organe solide, en particulier après une greffe du foie et de l'intestin grêle.

1. Pathogénèse :

Pour que la GVHD se produise, le tissu du donneur contenant des lymphocytes T immunocompétents doit être placé chez un receveur immunodéprimé possédant des antigènes tissulaires autrement absents du donneur. La pathogénèse de la GVHD est initiée avant la transplantation avec des dommages au tissu hôte causés par une maladie sous-jacente, une intervention thérapeutique, une infection ou un conditionnement avant la greffe. Ces agressions peuvent conduire à l'activation des cellules présentant l'antigène hôte et à la libération du facteur de nécrose tumorale alpha, de l'interleukine-1 et de l'interleukine-6. Une fois la transplantation effectuée, ces facteurs facilitent l'activation des cellules T du donneur transférées avec l'allogreffe, qui se différencient en cellules T auxiliaires 1 qui sécrètent l'interféron-gamma et l'interféron-2. Le résultat net de ces événements est l'activation des lymphocytes T cytotoxiques, des cellules tueuses naturelles et des macrophages qui attaquent les cellules hôtes. Les facteurs de risque de développement de la GVHD chez les receveurs d'une transplantation hépatique comprennent un âge supérieur à 65 ans, des receveurs HLA étroitement appariés et un donneur de plus de 40 ans plus jeune que le receveur.

2. Présentation clinique :

La GVHD peut présenter des symptômes dermatologiques (dans les greffes de cellules souches et d'organes solides), hépatiques (dans les greffes de cellules souches), hématologiques (dans les greffes d'organes solides) ou gastro-intestinaux (dans les greffes de cellules souches et d'organes solides).

Depuis 1988, lorsque Burdick et al. ont signalé pour la première fois la GVHD après une transplantation de foie, plus de 50 cas de GVHD ont été signalés en association avec une transplantation de foie. L'apparition des symptômes varie de 2 jours à 6 semaines après la transplantation et les patients présentent une éruption cutanée érythémateuse maculopapuleuse, de la fièvre, une pancytopénie et une diarrhée. L'éruption cutanée a une prédilection pour les paumes et la plante des pieds et, bien qu'initialement maculopapuleuse, elle peut évoluer vers des bulles et une desquamation.

La GVHD cutanée est diagnostiquée par la biopsie cutanée (Tableau 4). Dans environ 15% des cas, elle est confinée à la peau seule et cette présentation est associée à un meilleur pronostic. La plupart des cas de GVHD progressent rapidement pour impliquer le tractus gastro-intestinal et les tissus hématopoïétiques. Dans certains cas signalés, l'éruption cutanée a été initialement diagnostiquée à tort comme une infection ou une allergie médicamenteuse, ce qui a retardé le traitement. Tous les cas signalés de GVHD après une transplantation hépatique, sauf deux, ont été aigus, bien qu'ils aient été signalés jusqu'à 8 mois après l'opération.

Le taux de mortalité de la GVHD chez les greffés du foie est élevé. La mort est généralement due à une septicémie accablante. Les patients qui présentent de la fièvre sont de mauvais pronostic et le décès survient entre 20 jours et 10 mois après la transplantation. Pour les patients qui présentent des manifestations cutanées seules sans atteinte systémique, le pronostic est bon.

Tableau 4 : Classement histologique de la maladie cutané du greffon contre l'hôte

Grade	Résultats
I	Le lymphocyte s'infiltré dans le derme supérieur
II	Vacuolisation de la couche basale
III	Clivages sous-épidermiques par confluence de la vacuolisation basale
IV	Nécrose massive des kératinocytes, ressemblant à une nécrose épidermique toxique

3. Diagnostic :

Les caractéristiques cliniques de la fièvre, des éruptions cutanées et de la diarrhée orientent vers une GVHD. Les biopsies cutanées qui montrent une nécrose épidermique et des kératinocytes dyskératosiques orientent également vers une GVHD, mais ne sont pas pathognomoniques. Le macrochimérisme, où les cellules du donneur représentent plus de 1% des cellules nucléées circulantes dans le sang périphérique, peut être mis en évidence par des techniques moléculaires et constitue un outil de diagnostic important.

4. La prise en charge :

Il n'y a pas de protocole thérapeutique standard pour la GVHD après la transplantation d'organes solides. Les traitements actuels comprennent des schémas thérapeutiques antilymphocytaires (OKT3, globuline antithymocytaire, globuline antilymphocytaire) et une augmentation de l'immunosuppression avec des inhibiteurs de la calcineurine,. Cependant, la maladie est généralement réfractaire à ces traitements et est mortelle dans 75 à 90% des cas. Les causes de mortalité sont variables et comprennent la septicémie, parfois due à des organismes opportunistes inhabituels, des saignements gastro-intestinaux, une pneumonie et une insuffisance rénale.

L'immunosuppression entraîne généralement une amélioration initiale des symptômes, associée à une diminution des lymphocytes T de l'hôte et du donneur. Cependant, les cellules T du donneur se rétablissent préférentiellement, entraînant une récurrence. Une thérapie expérimentale prometteuse est la perfusion de lymphocytes hôtes activés, dans laquelle des cellules T hôtes allo-réactives activées ex vivo sont retransférées de manière répétitive dans l'hôte. De plus, le basiliximab, un anticorps monoclonal IgGchimérique (murin / humain) qui se lie spécifiquement au récepteur alpha de l'interleukine-2 (CD25), est un nouveau médicament prometteur qui inhibe sélectivement les lymphocytes T activés. Cet agent a été utilisé avec succès pour traiter deux cas de GVHD aiguë suite à une transplantation hépatique.

Il y a également eu un cas de GVHD aiguë après une transplantation hépatique, qui s'est résolue après l'arrêt de l'immunosuppression. Étant donné que la GVHD est plus susceptible de survenir après la transplantation de cellules souches que la transplantation d'organes solides, la prévention actuelle de la

GVHD est orientée vers les patients atteints de leucémie. Cependant, la prophylaxie immunosuppressive standard actuelle avec du tacrolimus et de la prednisolone à faible dose est utilisée pour prévenir le rejet de greffe et est similaire à la prophylaxie de GVHD utilisée avant la greffe de cellules souches (par exemple, méthotrexate plus cyclosporine ou méthotrexate plus tacrolimus).

*VIII- transplantation
d'organes et cancer
de la peau*

Les patients transplantés ont une incidence globale de 5 à 6% de tumeurs malignes, ce qui est 100 fois plus élevé que la population générale. Le trouble lymphoprolifératif post-transplantation (PTLD) constitue la malignité post-transplantation la plus répandue chez les receveurs pédiatriques et le carcinome cutané est la deuxième tumeur maligne la plus fréquente associée à la transplantation pédiatrique. Bien qu'il existe de nombreuses études sur les cancers de la peau chez les receveurs de transplantation d'organes adultes, seules quelques études se sont concentrées sur les tumeurs malignes de la peau chez les patients transplantés pédiatriques

A. LA PATHOGENESE DU CANCER DE LA PEAU CHEZ LES RECEVEURS DE GREFFES D'ORGANES :

1. La photocarcinogénicité :

Le facteur de risque le plus important pour le développement d'un mélanome et d'un cancer de la peau autre que le mélanome est une exposition intermittente aux rayons ultraviolets intenses ou chroniques. Les UVR sont subdivisés en UVA et UVB. Les UVA (315–400nm) sont plus répandus à la lumière du soleil (100 fois plus que les UVB) et pénètrent plus profondément dans la peau que les UVB (290–315 nm), mais les UVB sont 1000 fois plus actifs biologiquement. Les UVB sont principalement absorbés par l'épiderme avec seulement 10% atteignant le derme et sont ainsi responsables de la majorité des lésions cutanées épidermiques.

2. Malignité induite par les médicaments :

Les mutations et l'immunosuppression induites par les UVR peuvent être augmentées par des agents pharmaceutiques. Par exemple, les humains ont un risque de cancer de la peau lié à la photochimiothérapie au psoralène (PUVA) utilisée dans le psoriasis. Les patients qui ont reçu plus de 200 traitements PUVA ont un risque significatif de développer un cancer de la peau.

Il existe une association établie entre l'apparition d'un cancer (le plus souvent un cancer de la peau et un lymphome non hodgkinien) et une immunosuppression systémique à long terme induite par une combinaison de différents médicaments immunosuppresseurs, y compris des corticostéroïdes et des inhibiteurs oraux de la calcineurine, chez les receveurs de transplantation. Malgré ce risque associé, il est généralement estimé que les corticostéroïdes jouent un rôle très modeste dans l'augmentation du NMSC chez les receveurs de greffes d'organes OTR.

Sur une base clinique, l'azathioprine a été impliquée comme cancérogène direct chez les receveurs de transplantation rénale. La cyclosporine augmente la production de facteurs de croissance TGF- β , IL-6 et VEGF. Comme ces facteurs améliorent l'angiogenèse, la croissance tumorale et les métastases, la cyclosporine favorise ainsi la carcinogenèse indépendamment de ses propriétés immunosuppressives.

Malgré les différences d'effet cancérogène direct entre les médicaments immunosuppresseurs, plusieurs études n'ont trouvé aucune différence significative entre l'incidence du cancer de la peau en post-transplantation chez les patients traités par divers schémas immunosuppresseurs. Ces études suggèrent que le risque de cancer de la peau chez les greffés d'organes peut être

lié à la charge immunosuppressive cumulative plutôt qu'à un agent immunosuppresseur spécifique. En plus de la charge immunosuppressive, d'autres facteurs associés à une augmentation du cancer de la peau comprennent un âge plus avancé lors de la transplantation, une exposition cumulative au soleil et un type de peau caucasien.

Ces résultats suggèrent que les dommages causés par le soleil avant la transplantation peuvent entraîner des foyers infracliniques de cellules atypiques qui deviennent promues à l'expression sous forme de cancers cutanés complets par exposition à des agents immunosuppresseurs systémiques.

3. Risque de cancer de la peau en fonction du type de peau :

L'incidence la plus élevée de cancer de la peau est observée dans les zones à rayonnement ultraviolet ambiant élevé, en particulier chez les peaux claires. Ainsi, la couleur de la peau est l'un des principaux facteurs de susceptibilité prédéterminant le risque de cancer de la peau.

B. LA PRESENTATION CLINIQUE ET LE DIAGNOSTIC DU CANCER DE LA PEAU CHEZ LES RECEVEURS DE GREFFES D'ORGANES :

La présentation clinique et le diagnostic du cancer de la peau chez les enfants receveurs de greffe d'organes sont généralement similaires à ceux des patients immunocompétents. Ce chapitre traitera les caractéristiques cliniques des types les plus courants de tumeurs observées chez les enfants receveurs de greffes d'organes (OTR). Chaque type de tumeur majeur sera discuté plus en détail, y compris les options de traitement, dans les chapitres suivants.

Le tableau 5 résume les termes couramment utilisés pour décrire l'apparence clinique des lésions dermatologiques.

Tableau 5 : Termes courants utilisés pour décrire les lésions cutanées

Terme	Définition
Macule	Décoloration circonscrite et plate de la peau, jusqu'à 1 cm de diamètre
Papule	Lésion solide élevée, jusqu'à 1 cm de diamètre, généralement avec changement de texture de surface
Plaqué	Lésion circonscrite, large, surélevée, plus plus de 1 cm de diamètre
Nodule	Lésion solide élevée, entre 0,5 cm et 2,0 cm de diamètre, avec un changement de texture de surface minimal
Tumeur	Lésion solide élevée, supérieure à 2,0 cm Diamètre
Érosion	Perte focale d'épiderme uniquement; guérit sans cicatrice
Ulcère	Perte focale de l'épiderme et du derme; guérit avec une cicatrice
Croûte	Collecte de sérum séché, de pus ou de sang; d'habitude mélangé à des débris cellulaires
Télangiectasie	Vaisseaux sanguins superficiels dilatés visibles à travers la peau

1. Carcinome basocellulaire (CBC) :



Figure 24 : Carcinome basocellulaire au niveau du cuir chevelu chez un enfant de 11ans

L'incidence du carcinome basocellulaire (CBC) est augmentée après la transplantation d'organe, mais pas au même degré que le SCC. Au cours des premières années suivant la transplantation, le CBC reste plus fréquent que le SCC.

Bien que les CBC métastasent rarement, ils peuvent entraîner une morbidité importante par croissance localement destructrice. Les CBC peuvent être subdivisés en un certain nombre de variantes distinctes basées sur des critères clinico-pathologiques, y compris le CBC nodulaire, le CBC superficiel et le CBC morphéiforme. Le CBC nodulaire classique est un petit nodule rose ou rouge bien circonscrit avec un aspect «nacré» (c'est-à-dire translucide), une

bordure roulée et des télangiectasies superposées. L'élargissement progressif de la lésion peut entraîner une ulcération centrale et une croûte, ce qui peut masquer les caractéristiques cliniques typiques. Les CBC superficiels sont des plaques roses ou rouges, minces et légèrement squameuses qui peuvent être associées à une télangiectasie fine «filiforme». Les CBC superficiels se produisent plus fréquemment sur le tronc et les extrémités que les CBC nodulaires, qui ont tendance à se développer sur la tête et le cou. Les CBC morphéiformes se présentent sous la forme d'une plaque sclérotique de couleur ivoire mal définie, souvent avec une télangiectasie sus-jacente. La désignation «morphéiforme» est dérivée de sa ressemblance avec la morphée, une forme localisée de sclérodermie. Ces lésions sont facilement confondues avec des cicatrices. Le pigment de mélanine peut être présent en quantités variables dans tous les sous-types de CBC, bien que les CBC morphéiforme soient rarement pigmentés. La présence de pigment mélanique peut conduire le clinicien à classer à tort la tumeur comme une lésion mélanocytaire.

Les données sur le CBC chez les enfants OTR sont étonnamment limitées, très probablement parce que les CBC ne sont pas aussi courants ou potentiellement mortels que les CSC chez cette population. La présentation clinique du CBC chez les OTR est généralement similaire à celle des personnes immunocompétentes bien que plusieurs différences aient été établies.

Pour le diagnostic du CBC, une biopsie est nécessaire pour le confirmer, bien évidemment une biopsie de rasage qui est généralement adéquate et constitue l'approche diagnostique la plus courante. Dans les cas où un diagnostic bénin est hautement improbable et que la lésion a des frontières bien définies, une biopsie excisionnelle peut efficacement fournir simultanément une

confirmation diagnostique et un traitement définitif. Si cette option est utilisée, l'excision doit être portée au niveau du tissu sous-cutané. Toutes les marges doivent être soigneusement évaluées histologiquement pour s'assurer que la tumeur a été complètement retirée.

Etant donné qu'un diagnostic définitif basé uniquement sur un examen clinique est souvent impossible en dermatologie, les biopsies cutanées sont couramment utilisées. Une biopsie cutanée est nécessaire pour un diagnostic définitif de tous les cancers cutanés. Le tableau 6 résume les techniques de biopsie couramment utilisées.

Tableau 6 : Résumé des techniques de biopsie cutanée

	Procédure	Applications
Biopsie de rasage	Enlèvement de la lésion avec une lame de rasoir ou une lame de scalpel n° 15 ; peut-être superficiel (y compris le derme minimal) ou profond (y compris la majeure partie ou la totalité du derme) ; hémostase réalisée sans sutures	Les néoplasmes provenant de l'épiderme pour lesquels le prélèvement d'épiderme confirme le diagnostic et la visualisation complète de la composante dermique n'est pas critique (CBC, KA, SCCIS, SCC à faible risque).
Biopsie par poinçon	Noyau rond de tissu retiré avec un poinçon de 2 à 10 mm outil de biopsie; l'incision est perpendiculaire à la surface de la peau; échantillonne l'épiderme, le derme et une partie de la graisse sous-cutanée; nécessite généralement des sutures pour l'hémostase	Tumeurs dont la composante dermique ou sous-cutanée est importante pour le diagnostic ou le pronostic (par exemple, SCC à haut risque, PTLD, AFX).
Biopsie excisionnelle	Lésion entière enlevée à l'aide d'un scalpel incisant perpendiculairement à la surface de la peau ; tissu enlevé y compris la graisse sous-cutanée superficielle ; sutures nécessaires pour l'hémostase (sutures superficielles +/- profondes)	Technique de choix si mélanome ou une lésion à haut risque de métastase est suspectée (p.ex., métastase, MCC, MM)
Biopsie incisionnelle	Similaire à la biopsie excisionnelle, mais seulement une partie de la lésion est échantillonnée; rarement utilisé (le poinçon ou l'excision est préférable)	Grande plaque ou tumeur qui serait difficile à exciser, trop profonde pour une biopsie à l'emporte-pièce, ou dont le diagnostic clinique est incertain

2. Carcinome cellulaire squameux (SCC) :



Figure 25 : SCC à un stade précoce chez un enfant de 15ans

Le carcinome épidermoïde (SCC) est le cancer le plus fréquent chez les OTR, survenant 65 à 250 fois plus fréquemment que dans la population générale. Plusieurs études ont démontré que le SCC chez les OTR se développe à un âge plus jeune que chez les personnes immunocompétentes. Le risque de SCC semble augmenter considérablement avec le temps, après une transplantation d'organe chez les patients à la peau claire et ayant des antécédents d'exposition importants au soleil ou aux UV. Le SCC chez les OTR est caractérisé par un risque accru de récurrence locale, de métastases ganglionnaires et distantes et de mortalité.

Le SCC typique se présente sous la forme d'une papule, d'un nodule ou d'une plaque rose squameuse sur la peau exposée au soleil. Les changements de surface peuvent inclure une desquamation, une ulcération ou une croûte. On constate souvent un fond de peau gravement endommagé par le soleil,

caractérisé par une élastose solaire, une dyspigmentation tachetée, une télangiectasie et de multiples kératoses actiniques. La plupart des SCC s'élargissent lentement et ne sont pas associés à des symptômes ; cependant, une croissance tumorale rapide peut entraîner des douleurs, des ulcérations et des saignements. L'engourdissement, les picotements, la douleur ou la faiblesse musculaire peuvent refléter une atteinte périnéale sous-jacente et un risque élevé de métastases. Les patients immunodéprimés, y compris ceux qui ont subi une transplantation d'organe, sont plus susceptibles de connaître une croissance rapide du SCC.

Toute lésion suspectée d'être un SCC ou un SCCIS doit être biopsiée. Une biopsie de rasage est le plus souvent utilisée. La biopsie excisionnelle peut également être envisagée pour les lésions petites ou bien circonscrites. Bien que l'ablation chirurgicale complète soit curative dans la plupart des cas, une stadification supplémentaire sous forme d'imagerie ou d'évaluation des ganglions lymphatiques peut être envisagée dans certains cas de SCC à haut risque de métastases. Si la maladie des ganglions lymphatiques est détectée avant que des métastases d'organes à distance ne se produisent, des taux de guérison de l'ordre de 70% peuvent toujours être atteints avec une lymphadénectomie combinée et une radiothérapie adjuvante.

3. Kératoacanthome (KA):



Figure 26 : Un KA plus grand dans lequel le cratère central est plus proéminent mais contient toujours de la kératine

Le kératoacanthome (KA) est un néoplasme épithélial caractérisé par une croissance rapide et un degré élevé de maturation cellulaire. Bien qu'ils puissent se résorber spontanément, ils sont généralement traités comme des SCC car il est difficile de les distinguer cliniquement et histologiquement des SCC.

Le KA commence généralement par une petite papule qui grossit rapidement sur une période de 2 à 4 semaines pour former un nodule ferme et en forme de dôme. Pendant la phase de maturation, un bouchon de kératine solidement intégré se développe au centre du nodule et ressemble à un bouchon dans le cratère d'un volcan. Une régression spontanée peut se produire, généralement sur une période de 2 à 6 mois, laissant une cicatrice atrophique.

Parce que la différenciation par rapport au SCC est difficile et parce que certains KA afficheront une croissance continue, la plupart des cliniciens les gèrent comme les SCC. La plupart des KA se présentent sous forme de nodules solitaires d'un diamètre de 2 cm ou moins. Les variantes moins courantes incluent le KA géant, le KA multinodulaire, le KA verruqueux et le KA subungual.

Les kératoacanthomes sont mieux diagnostiqués par de larges biopsies à rasage profond ou des biopsies excisionnelles conservatrices. La biopsie doit être suffisamment profonde pour retirer la base de la lésion car l'évaluation de la base tumorale est essentielle pour différencier le KA du SCC.

4. Le mélanome malin (MM) :

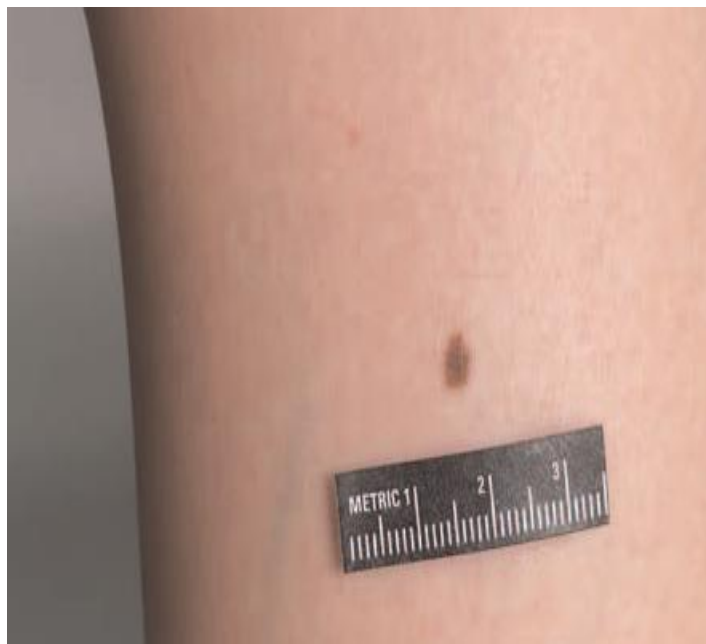


Figure 27 : Un mélanome superficiellement invasif précoce est facilement confondu avec un naevus dysplasique (atypique mais bénin) (grain de beauté)

Le mélanome malin (MM), bien que rare chez les OTR, est potentiellement mortel. Il représente 15% des cancers cutanés post-transplantation chez l'enfant, contre 6,2% seulement chez l'adulte. La moitié des mélanomes chez les transplantés pédiatriques sont survenus pendant l'enfance et avant 18 ans. Cette incidence élevée de mélanome chez les receveurs de transplantation pédiatrique est très préoccupante, étant donné que 36% de ces enfants sont des receveurs d'allogreffe de moelle osseuse et non des receveurs de transplantation d'organe. Ces données suggèrent un seuil bas de la biopsie des lésions pigmentées suspectes chez les patients pédiatriques transplantés. Néanmoins, une immunosuppression débutant à un âge précoce peut être un facteur de risque de mélanome.

Le MM se présente généralement sous la forme d'une macule ou d'une papule pigmentée (c.-à-d. Brun foncé à noire) avec une asymétrie lésionnelle, une bordure irrégulière ou indistincte et une panachure de couleur. La présence de plusieurs couleurs dans une seule lésion, y compris le brun, le noir, le bleu, le blanc et le rouge, est très suspecte pour MM.

Le mélanome amélanotique est une variante difficile à diagnostiquer en raison du manque de pigment brun / noir. Un mélanome amélanotique peut apparaître couleur de peau, rose ou rouge. Tout changement de taille, de forme, de couleur ou de texture d'une lésion pigmentée peut annoncer le développement de MM. De même, des symptômes tels que des démangeaisons, des douleurs, des saignements ou des croûtes peuvent être associés à une transformation maligne d'une lésion pigmentée, bien que la plupart des MM soient asymptomatiques.



Figure 28 : Variante amélanotique du mélanome

Cette variante est souvent négligée ou confondue avec le BCC ou une cicatrice. L'aspect contracté atrophique et la petite quantité de pigmentation aident à éclairer le diagnostic clinique. Une biopsie à l'emporte-pièce doit être réalisée chaque fois que le mélanome est dans le diagnostic différentiel.

La présentation clinique du MM primaire chez les OTR est similaire à celle chez les individus non immunodéprimés, bien que le diagnostic puisse être plus difficile en raison de la présence de nombreuses lésions cutanées. Les patients atteints de MM traités avant une transplantation d'organe sont plus à risque de récurrence, même si la lésion primaire est survenue jusqu'à 10 ans avant la transplantation. En outre, de nombreux rapports documentant la transmission du MM métastatique du donneur au receveur de greffes d'organes ont été publiés.

Une biopsie est nécessaire dans toute lésion pigmentée dans laquelle il existe un soupçon de malignité. En cas de suspicion de mélanome, une biopsie excisionnelle (pas une biopsie de rasage) est nécessaire. Le facteur le plus important dans le pronostic du mélanome est la profondeur de la lésion primaire. Ainsi, une biopsie au poinçon au niveau de la graisse sous-cutanée à travers la partie centrale fournira des informations pronostiques aussi précieuses.

Ces informations auront une influence sur le traitement car les marges d'excision sont basées sur la profondeur de la lésion primaire. Cela influera également sur les décisions de stadification, car le besoin d'imagerie, d'évaluation des ganglions lymphatiques et même d'un traitement adjuvant éventuel sera informé par le pronostic basé sur la profondeur de la lésion primaire. Si la lésion est très suspecte de mélanome, une biopsie par excision peut être la plus appropriée afin de s'assurer que la partie la plus profonde de la tumeur est évaluée pour établir un pronostic.

5. Trouble lymphoprolifératif post-transplantation (PTLD) :



Figure 29 : PTLD se présentant sous la forme de plaques érythémateuses peu profondes avec des bords mal définis et un petit nodule érythémateux bien circonscrit en forme de dôme

D'excellents résultats à court et moyen terme sont maintenant obtenus dans presque toutes les formes de transplantation d'organes solides chez les enfants. Cela a conduit à mettre de plus en plus l'accent sur les complications et la qualité de vie. Les troubles lymphoprolifératifs post-transplantation (TPLT) représentent une complication majeure et potentiellement mortelle de l'immunosuppression thérapeutique et les enfants sont touchés de manière disproportionnée par rapport aux adultes. Malgré une compréhension croissante de la physiopathologie des PTLD, leur gestion optimale reste controversée. Ce chapitre donne un aperçu de la pathologie, des manifestations cliniques et du diagnostic du PTLD en milieu pédiatrique.

Le trouble lymphoprolifératif post-transplantation (PTLD) est une complication courante de la greffe de moelle osseuse et d'organe solide, affectant jusqu'à 5% de tous les receveurs de greffe. La plupart des cas de PTLD (~ 70%) sont d'origine lymphocytaire B et représentent une prolifération induite par le virus Epstein – Barr(EBV). Le PTLD à cellules B se présente souvent sur des sites extra-nodaux, y compris poumons, tractus gastro-intestinal, système nerveux central et organe transplanté.

Des symptômes systémiques tels que la fièvre, la perte de poids, la fatigue et le malaise sont fréquemment rapportés dans de tels cas. L'atteinte cutanée par PTLD est rare, avec moins de 50 cas rapportés dans la littérature. Contrairement à la plupart des cas de PTLD systémique, qui surviennent dans les 1 à 2 ans suivant la transplantation, le PTLD cutané est plus susceptible de présenter un début plus tardif (> 5 ans après la greffe) et est moins susceptible d'être associé à des symptômes systémiques. Le PTLD cutané à cellules B se présente sous forme de nodules solitaires à multiples fermes, sous-cutanés ou dermiques sur le visage, le tronc ou les extrémités. Des plaques asymétriques, érythémateuses et indurées ont également été signalées. Les lésions subissent souvent une hypertrophie rapide et peuvent être associées à une douleur ou une sensibilité, un érythème sus-jacent et une ulcération.

Le PTLD cutané à lymphocytes T est beaucoup moins courant que son homologue à lymphocytes B, et il est le plus souvent EBV négatif. Les patients atteints de PTLD à lymphocytes T présentent généralement des lésions cutanées ressemblant à une mycose fongoïde classique (c.-à-d. Érythémateuse, plaques et plaques squameuses) ou une érythrodermie associée à une lymphadénopathie généralisée. Moins fréquemment, les PTLD cutanés à cellules T peuvent se présenter d'une manière similaire aux PTLD à cellules B avec le développement de multiples nodules sous-cutanés, sensibles, ulcérés et fermes.

Le diagnostic de PTLN est mieux réalisé par un poinçon ou une biopsie excisionnelle. Un examen approfondi des ganglions lymphatiques, une stadification par tomodensitométrie thoracique et abdominale et une référence en oncologie sont appropriés pour tout patient diagnostiqué avec une PTLN cutanée.



IX- Traitement

Les enfants développent une insuffisance organique en phase terminale à une fréquence beaucoup plus faible que les adultes et les maladies qui entraînent une insuffisance organique sont sensiblement différents. Il faut noter également que les enfants ont des besoins médicaux et chirurgicaux uniques, tant avant qu'après la transplantation. Il est important de noter que les nourrissons et les jeunes enfants ne peuvent pas avaler de pilules et qu'ils métabolisent les médicaments à un rythme sensiblement différent de celui des adultes ; ils ont donc souvent besoin de formulations et de calendriers spéciaux . Si ces questions sont abordées directement et soigneusement, le résultat de la transplantation d'organes chez les enfants peut être identique, voire meilleur, que celui observé chez les adultes.

A. TRANSITION EN ADULTE :

Le taux de survie des enfants et des adolescents qui reçoivent des transplantations d'organes est à 80% sur 15 ans. Le défi de développer les soins de transition pour ces jeunes est fondé sur une collaboration efficace à l'interface entre les enfants et les adultes et constitue un défi majeur pour les prestataires de soins pédiatriques et adultes au XXI^e siècle.

Pendant l'adolescence et le début de l'âge adulte, un jeune nécessitant une transplantation d'organe solide pendant son enfance négocie potentiellement plusieurs transitions : de l'adolescence à l'âge adulte, de l'éducation à l'emploi, de la vie familiale à la vie indépendante, ainsi que des soins de santé pédiatriques aux soins de santé pour adultes.

Avec le nombre croissant de jeunes ayant subi une transplantation d'organe solide qui survivent maintenant à l'âge adulte, les soins de transition constituent une question de qualité importante pour les prestataires de soins pédiatriques et adultes.

Parmi les objectifs de cette transition, on cite :

1. Fournir des soins de santé coordonnés, ininterrompus et de qualité, centrés sur le patient, adaptés à son âge et à son développement, axés sur l'avenir, culturellement compétents, flexibles, réactifs et complets.
2. Promouvoir les compétences en matière de communication, de prise de décision, d'affirmation de soi, d'autosoins, d'autodétermination et d'autopromotion.
3. Maximiser le fonctionnement et le potentiel tout au long de la vie.
4. Soutenir les parents/tuteurs du jeune pendant la transition et en particulier améliorer leurs compétences en matière de défense des intérêts.

B. ÉVALUATION AVANT LA TRANSPLANTATION :

L'évaluation avant la transplantation permet des interventions préventives et l'anticipation des complications post-transplantation. Les antécédents et l'examen physique doivent être effectués en accordant une attention particulière aux infections, immunisations et allergies aux médicaments antérieurs.

Les enfants atteints de mucoviscidose ou ceux qui ont fait un séjour prolongé en soins intensifs juste avant la transplantation peuvent être colonisés par des organismes résistants. Les cultures de surveillance effectuées avant la transplantation chez ces patients sont utiles pour guider la sélection ultérieure des antibiotiques, ainsi que des études sérologiques (contre le CMV, l'EBV, les hépatites B et C, la syphilis, le VIH, le virus varicelle-zona et Toxoplasme gondii dans le cas d'une transplantation cardiaque).

Les vaccins inactivés peuvent être administrés en toute sécurité. Les enfants dont on s'attend à ce qu'ils aient une attente prolongée avant la transplantation peut recevoir leurs vaccins vivants atténués contre les virus (par exemple la varicelle et la rougeole, les oreillons et la rubéole).

C. PRISE EN CHARGE DES INFECTIONS :

1. Prise en charge des infections bactériennes et virales :

▪ Traitement :

L'obtention de cultures d'échantillons respiratoires, de sang, d'urine et de plaies avec identification précise et détermination de la sensibilité aux médicaments est essentielle dans le traitement de l'infection bactérienne après une transplantation d'organes. L'élimination des sources d'infection telles que les lignes veineuses centrales et le drainage des collections de fluides focales doivent être entrepris lorsque cela est possible.

Aucune étude bien menée n'a porté sur le choix optimal de l'agent, la durée et l'efficacité de l'antibioprophylaxie pour la transplantation d'organes. En l'absence de cultures positives du donneur ou du receveur, des régimes prophylactiques de 48-72 h et de 7 jours maximum sont recommandés. Donc, des antibiotiques à large spectre sont administrés aux enfants au moment de la transplantation et sont sélectionnés de manière à couvrir les pathogènes bactériens avant la transplantation et les profils de résistance associés.

▪ La prophylaxie :

L'immunosuppression entraîne une sensibilité accrue aux infections bactériennes, virales, fongiques et mycobactériennes . Le cotrimoxazole est donné en prophylaxie contre la pneumocystose. Le ganciclovir est administré en prophylaxie contre les infections par le cytomégalo virus et le virus Epstein-Barr pendant 100 jours, d'abord par voie intraveineuse, mais une fois que le patient est stable, il peut être administré par voie orale.

Si des enfants sont transplantés à cause de l'hépatite B (transplantation hépatique), une prophylaxie avec l'immunoglobuline de l'hépatite B (HBIG) et un antiviral à haute barrière génétique de résistance comme le ténofovir ou l'entécavir est recommandée. L'entécavir est recommandé pour les enfants âgés de 2 à 11 ans et le ténofovir pour les enfants de 12 ans et pesant au moins 35 kg. La lamivudine doit être utilisée chez les enfants de moins de 2 ans. Il n'y a pas de consensus concernant la durée, le dosage et le mode d'administration (IV ou IM) de la HBIG, mais les antiviraux doivent être administrés à vie pour prévenir la récurrence de l'hépatite chronique, qui est inévitable sans prophylaxie.

L'importance des stratégies de préservation de la fonction rénale dans l'immunosuppression devient de plus en plus évidente, puisque 4 à 5 % des survivants à long terme présentent une insuffisance rénale d'origine médicamenteuse nécessitant un traitement de substitution rénale. Cela rend la gestion postopératoire dans un pays en développement encore plus difficile, car la conséquence de la défaillance d'un deuxième organe nécessitant un remplacement est susceptible d'être fatale.

2. Prise en charge des infections fongiques :

▪ Traitement :

Le traitement d'une infection fongique invasive chez les enfants ayant reçu une transplantation d'organes doit comprendre l'intervention d'un spécialiste des maladies infectieuses, notamment en ce qui concerne le choix et le dosage des médicaments. Plusieurs directives nationales et internationales présentent des recommandations de traitement pour les infections fongiques invasives. De nouveaux agents antifongiques ont fait leur apparition au cours de la dernière décennie, notamment les médicaments azolés de deuxième génération et les

échinocandines. Bien que ces agents améliorent les résultats liés aux infections fongiques, les cliniciens doivent accorder une attention particulière à la surveillance thérapeutique des médicaments, aux interactions avec les agents immunosuppresseurs (tant les inhibiteurs de la calcineurine que les mTOR) et aux effets secondaires des médicaments afin de réduire les complications potentielles.

- **Prophylaxie :**

Malgré la morbidité et la mortalité importantes associées aux infections fongiques suite à une transplantation d'organes, il n'existe pas de lignes directrices établies pour la prophylaxie. En pédiatrie, l'impact de la prophylaxie pour prévenir la colonisation et la progression vers l'infection est incertain. Plusieurs petits essais cliniques non randomisés chez des receveurs adultes ont démontré une efficacité allant de 80 à 100 % (Hosseini-Moghaddam et Husain 2010 ; Brizendine et al. 2011). Trois approches principales ont été utilisées chez les receveurs de transplantation pulmonaire : la prophylaxie universelle, la prophylaxie ciblée et la thérapie préventive. La prophylaxie universelle est administrée à tous les receveurs immédiatement après la transplantation, tandis que la prophylaxie ciblée est administrée aux patients présentant des facteurs de risque connus. En outre, la réponse à des cultures positives lors d'un geste médical de routine en post-transplantation peut entraîner le lancement d'un traitement préventif.

D. PRISE EN CHARGE DU PTLD (TRAITEMENT ET PROPHYLAXIE):

La reconnaissance accrue de l'importance du PTLD a suscité un intérêt et des recherches sur la prévention de ce dernier.

L'approche la plus logique serait de vacciner tous les receveurs séronégatifs avant la transplantation. Plusieurs préparations vaccinales sont en cours d'évaluation, mais les progrès sont lents. Une autre stratégie consisterait à éviter de transplanter des receveurs séronégatifs, en particulier avec un donneur séropositif. Cette approche exclurait de fait de nombreux candidats pédiatriques de la réception d'organes et entraînerait d'énormes problèmes logistiques car les sérologies EBV des donneurs ne sont généralement pas disponibles au moment de l'acceptation de l'organe du donneur. Diverses autres stratégies préventives ont été proposées. Contrairement au CMV, le recours systématique à la chimioprophylaxie antivirale ne semble pas efficace pour prévenir l'EBV ou la PTLD. La chimioprophylaxie, avec du ganciclovir intraveineux à court terme, suivie d'un traitement oral à long terme à l'aciclovir, n'a pas permis de prévenir la PTLD dans un essai randomisé sur la transplantation hépatique pédiatrique. Plusieurs études ont également démontré une augmentation de la charge virale de l'EBV par PCR pendant que les patients reçoivent un traitement au ganciclovir ou à l'aciclovir. Malgré ces observations, de nombreux cliniciens ont considéré ces agents comme utiles et leur utilisation reste très répandue dans de nombreux programmes.

L'immunoprophylaxie avec des préparations d'immunoglobulines intraveineuses (IVIG) est une autre option potentielle (mais non prouvée) pour la prévention des complications associées à l'EBV dans le cadre de la transplantation d'organes solides. Dans un récent essai multicentrique randomisé et contrôlé sur la transplantation de foie chez l'enfant, l'immunoglobuline CMV n'a pas entraîné de différences statistiquement significatives entre les groupes, mais on a constaté une tendance à la prévention de la maladie dans le groupe de traitement.

E. PRISE EN CHARGE DU CANCER DE LA PEAU :

Les receveurs de transplantation pédiatrique constituent un groupe particulièrement vulnérable. Bien que le cancer de la peau n'apparait généralement pas pendant leur enfance, les greffés pédiatriques souffriront probablement énormément d'un cancer de la peau dans les décennies à venir. Les dommages cumulatifs induits par les UV sont la principale cause de l'augmentation de la fréquence des cancers cutanés chez les patients transplantés, accentuée par une immunosuppression à vie. Par conséquent, la protection solaire pendant l'enfance et l'adolescence est une stratégie essentielle pour réduire la mortalité et la morbidité auxquelles ces enfants seront confrontés pendant le jeune âge adulte et les années ultérieures. La protection solaire chez les patients pédiatriques transplantés peut être plus efficace pour prévenir le cancer de la peau que chez les adultes qui ont déjà des lésions cutanées causées par le soleil au moment de la greffe. La quantité de dommages causés par le soleil pendant l'enfance joue un grand rôle dans le développement du cancer de la peau plus tard dans la vie.

De plus, la protection solaire pendant les 18 premières années de vie diminue de 80% le risque de cancer de la peau non mélanique. Par conséquent, le potentiel de prévention du cancer de la peau pourrait être plus important chez les enfants que chez les adultes transplantés d'organes. Une éducation cohérente et efficace sur la protection solaire pour ces patients et leurs parents doit être lancée dès qu'une transplantation est envisagée et doit être poursuivie à long terme. UN suivi régulier est recommandé avec un apport dermatologique pour renforcer l'observance. De plus, des visites dermatologiques régulières permettront une détection précoce des néoplasmes suspects.

Pour les patients transplantés pédiatriques qui développent un cancer de la peau, la prise en charge est essentiellement la même que pour les adultes, y compris l'excision chirurgicale ou d'autres modalités thérapeutiques et la prise en compte de la réduction ou de la modification de l'immunosuppression.

F. SURVIE ET QUALITE DE VIE APRES TRANSPLANTATION :

Malgré la fréquence des complications, la transplantation d'organes chez l'enfant offre un espoir de survie à long terme et une qualité de vie relativement satisfaisants.

1. Survie des patients :

La plupart des équipes rapportent un taux de survie actuel de 80 % à 90 % à un an et de 70 à 80 % à 5 et 10 ans. La majorité des décès est survenue dans les 3 premiers mois après la transplantation. La dysfonction primaire ou secondaire du greffon et les complications infectieuses représentent les premières causes de décès précoces.

2. Survie des greffons :

Le taux de survie actuelle des greffons varie de 60 à 75% à 1 an, et de 50 à 70% à 10 ans selon les séries. Les 2 principales circonstances amenant à une retransplantation précoce sont la dysfonction primaire du greffon et celle secondaire après thrombose vasculaire.

Seuls 10% des enfants nécessitent une retransplantation tardive. La principale indication est le rejet chronique (60% des causes de perte du greffon au-delà de 10 ans post-greffe).

3. Qualité de vie après transplantation d'organes :

Les principales études réalisées chez l'enfant révèlent une qualité de vie satisfaisante. Peu d'études ont été réalisées chez l'adolescent ou l'adulte jeune après transplantation d'organes dans l'enfance. La plupart des patients vivent, à

des degrés variables, des difficultés psycho-sociales en rapport avec leurs transplantations. La fréquence de la mauvaise observance du traitement immunosuppresseur, notamment au cours de l'adolescence, a été bien soulignée dans la littérature.

G. ÉDUCATION DU PATIENT ET DE SA FAMILLE :

L'éducation concernant l'importance de la protection solaire et de l'auto-examen est particulièrement importante chez les jeunes receveurs de greffes qui font face à de nombreuses années d'immunosuppression continue et chez qui le cancer de la peau peut être particulièrement agressif.

Puisque la famille représente une source importante de soutien pour les jeunes transplantés, il est important d'offrir une éducation sur le risque de cancer de la peau et des stratégies de prévention au patient et sa famille. De cette manière, les jeunes patients vont adopter facilement des pratiques saines de protection solaire, dont on cite l'application d'écran solaire, le port de vêtements de protection solaire et la limitation de l'exposition au soleil. Les membres de la famille peuvent également jouer un rôle important en rappelant aux patients de procéder à un auto-examen de la peau et peuvent eux-mêmes aider à surveiller les changements cutanés dans des zones difficiles à examiner, comme le dos.



X- Conclusion

Au Maroc comme dans tous les pays en voie de développement, la transplantation d'organes est confrontée à un certain nombre de défis, notamment les grandes disparités socio-économiques, la charge des complications survenant après la transplantation et l'accès incertain à l'immunosuppression et à son suivi.

Certes, il est souvent avantageux de partager les ressources et les compétences entre les programmes pour adultes et ceux pour enfants pour avoir une meilleure prise en charge à long terme. On cite également le jumelage avec des programmes établis à l'étranger pour contribuer à l'amélioration de la base de compétences et permettre aux programmes locaux de transplantation d'être autosuffisants dans tous les aspects de la médecine, de la chirurgie et de la prise en charge des complications après la transplantation.

On conclut donc que la mise en place de programmes de transplantation d'organes durables et autosuffisants au Maroc, avec un accès à tous les citoyens, doit être un objectif essentiel à long terme, car d'une part, il s'agit d'un élément vital de la gestion de diverses maladies et d'autre part, ces programmes ont un autre effet bénéfique, celui d'améliorer le niveau des soins médicaux et chirurgicaux dans les différents centres hospitaliers, ce qui non seulement, est en faveur des patients mais contribue également à retenir le personnel médical hautement qualifié.



XI- Résumés

RESUME

Titre : Les manifestations cutanées après transplantation d'organes chez l'enfant

Auteur : EL AKHIRI Rajae

Mots clés : transplantation, manifestation cutanée, enfant.

La transplantation d'organes est une procédure médicale dans laquelle un organe est prélevé d'un corps et placé dans le corps d'un receveur, pour remplacer un organe endommagé ou manquant. Cette technique est de plus en plus acceptée comme traitement de choix pour de nombreuses maladies en phase terminale chez les patients pédiatriques.

Certes, une transplantation d'organes réussie est l'une des réalisations les plus inspirantes de la médecine moderne et un exemple impressionnant de collaboration multidisciplinaire. En raison de l'implication fréquente de la peau des patients transplantés dans des maladies infectieuses, néoplasiques et systémiques, les dermatologues adhèrent l'équipe médicale qui s'occupe des receveurs de greffes d'organes.

L'immunosuppression systémique chronique et puissante, qui a permis d'assurer une survie prolongée à la plupart des patients ayant subi une greffe d'organes, a donné lieu à une nouvelle série de défis pour ces derniers, qui se manifestent par une augmentation alarmante des cancers de la peau, de complications cutanées infectieuses (bactériennes, virales et fongiques) et de complications cutanées bénignes et inflammatoires telles la porokératose, les tumeurs kératinocytaires et les naevus mélanocytaires.

Pour conclure, le succès de la transplantation d'organes dépend du succès de la bonne gestion des thérapies immunosuppressives, de la capacité à reconnaître et contrôler les infections et les complications survenant après la transplantation et du respect des mesures préventives du cancer de la peau qui consistent principalement en la protection solaire. Si ces points sont abordés soigneusement, le résultat de la transplantation d'organes chez les enfants peut être identique, voire meilleur, que celui observé chez les adultes.

ABSTRACT

Title: Skin manifestations after organ transplantation in children

Author: EL AKHIRI Rajae

Keywords: transplantation, skin manifestation, child.

Organ transplantation is a medical procedure in which an organ is removed from a body and placed in the body of a recipient, to replace a damaged or missing organ. is increasingly accepted as the treatment of choice for many terminal illnesses in pediatric patients.

Certainly, a successful organ transplant is one of the most inspiring achievements of modern medicine and an impressive example of multidisciplinary collaboration. Due to the frequent involvement of the skin of transplant patients in infectious, neoplastic and systemic diseases, dermatologists join the team medical service which deals with organ transplant recipients.

Chronic and potent systemic immunosuppression, which has ensured prolonged survival for most organ transplant patients, has given rise to a new set of challenges for them, manifested in an alarming increase skin cancer, infectious skin complications (bacterial, viral and fungal) and benign and inflammatory skin complications such as porokeratosis, keratinocyte tumours and melanocytic nevi.

To conclude, the success of organ transplantation depends on the success of the proper management of immunosuppressive therapies, the ability to recognize and control infections and complications that arise after transplantation and compliance with preventive measures for skin cancer that consist mainly of solar protection. If these points are approached carefully, the outcome of organ transplantation in children may be the same or even better, than that seen in adults.

ملخص

العنوان: المظاهر الجلدية بعد زراعة الأعضاء عند الأطفال

الكاتب: الاخيري رجاء

الكلمات الأساسية: زراعة، مظاهر جلدية، طفل.

زراعة الأعضاء هي إجراء طبي لعلاج الفشل الوظيفي لعضو معين. يتم فيه نقل عضو من جسم متبرع إلى جسم آخر لاستبدال العضو التالف أو المفقود. يتم الإقبال بشكل متزايد عليها لاعتبارها العلاج المفضل أو المسلم به للعديد من الأمراض المزمنة لدى مرضى الأطفال ...

تعد هذه العملية الناجحة من الإنجازات المحفزة والمشجعة للطب الحديث والمثال الرائع للتعاون مع باقي التخصصات في المجال الطبي، على الخصوص طب أمراض الجلد، كي لا تؤدي الآثار الجانبية على جلد جسم مستقبل العضو إلى تلف العضو المزروع .

إن تقليل أو تثبيط جهاز المناعة يكون ناجحاً وفعالاً لمنع الجسم من رفض العضو المزروع. مما يساعد على احتمال بقاء العضو على قيد الحياة لفترة طويلة، إلا أنه يؤدي كذلك إلى ظهور مجموعة جديدة من التحديات، تتجلى في زيادة خطورة لسرطان الجلد ومضاعفات الجلد المعدية البكتيرية والفيروسية والفطرية....

في الختام، يعتمد نجاح زراعة الأعضاء على نجاح الإدارة السليمة للعلاجات المثبطة للمناعة، والقدرة على التعرف على العدوى والمضاعفات التي تنشأ بعد الزرع ومكافحتها، والامتثال للتدابير الوقائية لسرطان الجلد التي تتكون أساساً من الحماية من أشعة الشمس .

إذا تم التعامل مع هذه النقاط بعناية، فقد تكون نتيجة زرع الأعضاء عند الأطفال هي نفسها، أو حتى أفضل، من تلك التي تظهر عند البالغين.



XII- Bibliographie

- [1] Clark C. Otley, Mayo Clinic College of Medicine, Rochester MN, Thomas Stasko, Vanderbilt University, Tennessee . Skin Disease in Organ Transplantation. 2008
- [2] Stephen P. Dunn, Simon Horslen (eds.) - Solid Organ Transplantation in Infants and Children (, Springer International Publishing)
- [3] Pediatric Solid Organ Transplantation, Second Edition (2007, Wiley-Blackwell)Scalbert-Sadones, Camille. Etude descriptive des complications cutanées des greffés d'organes du Nord-Pas-de-Calais et constitution d'un réseau de surveillance dermatologique.2015
- [4] Klop P., Sarda M., Malcus C., Kobler C. Immunologie de la transplantation : rejet et infections en transplantation d'organes solides. s.l. : Revue francophone des laboratoires Volume 2008, Juin 2008, p : 23–30
- [5] la transplantation hépatique en pédiatrie: une approche communautaire. Juin 2016.
- [6] Druml W. The beginning of organ transplantation: Emerich Ullmann (1861–1937). Wien Klin Wochenschr. 2002.
- [7] Walder BK, Robertson MR, Jeremy D. Skin cancer and immunosuppression.Lancet. 1971.
- [8] Berg D, Otley CC. Skin cancer in organ transplant recipients: epidemiology, pathogenesis, and management. J Am Acad Dermatol. 2002.
- [9] Randle HW. The historical link between solid-organ transplantation, immunosuppression, and skin cancer. Dermatol Surg. 2004.
- [10] L. M. Russo, and S. A. Webber, Pediatric heart transplantation: immunosuppression and its complications. Curr Opin Cardiol., 2004.

- [11] M. G. Massad, Current trends in heart transplantation. *Cardiology.*, 2004.
- [12] P. Keown, Improving quality of life – the new target for transplantation. *Transplantation.*, 2001 Dec 27.
- [13] J. C. Hong, and B. D. Kahan, Immunosuppressive agents in organ transplantation: past, present, and future. *Semin Nephrol.* 2000 Mar.
- [14] P. F. Halloran, Immunosuppressive drugs for kidney transplantation. *New Engl J Med.* 2004 Dec 23.
- [15] C. A. Galbraith, and D. Hathaway, Long-term effects of transplantation on quality of life. *Transplantation.* 2004 May 15.
- [16] V. Q. Habwe, Posttransplantation quality of life: more than graft function. *Am J Kidney Dis,* 2006 Apr.
- [17] H. Yang, Maintenance immunosuppression regimens: conversion, minimization, withdrawal, and avoidance. *Am J Kidney Dis.* 2006 Apr.
- [18] F. Vincenti, Immunosuppression minimization: current and future trends in transplant immunosuppression. *J Am Soc Nephrol.* 14(7): 2003 Jul.
- [19] J. P. Lerut, Avoiding steroids in solid organ transplantation. *Transpl Int.* 2003 Apr.
- [20] A. D. Kirk, R. B. Mannon, S. J. Swanson, and D. A. Hale, Strategies for minimizing immunosuppression in kidney transplantation. *Transpl Int.* 2005 Jan.
- [21] T. S. Mele, and P. F. Halloran, The use of mycophenolate mofetil in transplant recipients *Immunopharmacology.* 2000 May.
- [22] F. Vincenti, What's in the pipeline? New immunosuppressive drugs in transplantation *Am J Transplant.* 2(10):898–903, 2002 Nov.

- [23] Berg D, Otley CC. Skin cancer in organ transplant recipients: Epidemiology, pathogenesis, and management. *J Am Acad Dermatol*. Jul 2002.
- [24] Brash DE, Ziegler A, Jonason AS, Simon JA, Kunala S, Leffell DJ. Sunlight and sunburn in human skin cancer: p53, apoptosis, and tumor promotion. *J Investig Dermatol Symp Proc*. Apr 1995..
- [25] Leffell DJ, Brash DE. Sunlight and skin cancer. *Sci Am*. Jul 1996.
- [26] Wolfson, J.S., A.J. Sober, and R.H. Rubin, Dermatologic manifestations of infection in the compromised host. *Annu Rev Med* 1983.
- [27] Bencini, P.L., et al., Cutaneous manifestations in renal transplant recipients. *Nephron* 1983.
- [28] Tricot, L Lebbe, C, Pillebout, E, et al. Tacrolimus-induced alopecia in female kidney-pancreas transplant recipients. *Transplantation*. 2005.
- [29] Smith, JM, Nemeth, TL, McDonald, RA. Current immunosuppressive agents: efficacy, side effects, and utilization. *Pediatr Clin N Am*. 2005.
- [30] Anstey, AV, Wakelin, S, Reynolds, NJ. Guidelines for prescribing azathioprine in dermatology. *Br J Dermatol*. 2004.
- [31] Mahe, E, Morelon, E, Lechaton, S, et al. Cutaneous adverse events in renal transplant recipients receiving sirolimus-based therapy. *Transplantation*.2005.
- [32] Dantal, J, Souillou, JP. Immunosuppressive drugs and the risk of cancer after organ transplantation. *NEJM*. 2005.
- [33] Hibberd, P.L. and R.H. Rubin, Renal transplantation and related infections. *Semin Respir Infect*, 1993.
- [34] Bert, F., et al., Risk factors for *Staphylococcus aureus* infection in liver transplant recipients. *Liver Transpl*, 2005.

- [35] Paterson, D.L., et al., Lack of efficacy of mupirocin in the prevention of infections with *Staphylococcus aureus* in liver transplant recipients and candidates. *Transplantation*, 2003.
- [36] Schutze, G.E., et al., Pneumococcal infections in children after transplantation. *Clin Infect Dis*, 2001.
- [37] Chapman, S.W. and J.P. Wilson, Nocardiosis in transplant recipients. *Semin Respir Infect*, 1990.
- [38] Wiesmayr, S., et al., Nocardiosis following solid organ transplantation:
- [39] a single-centre experience. *Transpl Int*, 2005.
- [40] Patterson JE. Epidemiology of fungal infections in solid organ transplant patients. *Transpl Infect Dis* 1996.
- [41] Fishman JA, Rubin RH. Infection in organ-transplant recipients. *N Engl J Med* 1998.
- [42] Prakash J, Singh S, Prashant GK, Kar B, Tripathi K, Singh PB. Mucocutaneous lesions in transplant recipients in a tropical country. *Transpl Proceed* 2004.
- [43] Miele PS, Levy CS, Smith MA, Dugan EM, Cooke RH, Light JA, et al. Primary cutaneous fungal infections in solid organ transplantation: a case series. *Am J Transplant* 2002 Aug.
- [44] Pandya, A., et al., Varicella-zoster infection in pediatric solid-organ transplant recipients: a hospital-based study in the prevaricella vaccine era. *Pediatr Transplant*, 2001. p. 153–9.
- [45] Chaves Tdo, S., et al., Seroprevalence of antibodies against varicellazoster virus and response to the varicella vaccine in pediatric renal transplant patients. *Pediatr Transplant*, 2005. p. 192–6.

- [46] Collart, F., et al., Visceral Kaposi's sarcoma associated with human herpesvirus 8 seroconversion in a heart transplant recipient. *Transplant Proc*, 2004.
- [47] Stallone, G., et al., Sirolimus for Kaposi's sarcoma in renal-transplant recipients. *N Engl J Med*, 2005.
- [48] Euvrard, S., et al., Skin diseases in children with organ transplants. *J Am Acad Dermatol*, 2001. 44(6): p. 932–9.
- [49] Stockfleth, E., et al., Human papillomaviruses in transplant-associated skin cancers. *Dermatol Surg*, 2004. 30(4 Pt 2): p. 604–9.
- [50] Griffiths, W.J., T.G. Wreghitt, and G.J. Alexander, Reactivation of herpes simplex virus after liver transplantation. *Transplantation*, 2005.
- [51] Barba, A., et al., Renal transplantation and skin diseases: review of the literature and results of a 5-year follow-up of 285 patients. *Nephron*, 1996. 73(2): p. 131–6.
- [52] Roka, S., et al., Prevalence of anal HPV infection in solid-organ transplant patients prior to immunosuppression Human papillomaviruses in transplant-associated skin cancers. *Transpl Int*, 2004. 17(7): p. 366–9.
- [53] Vandermarliere A, Van Audenhove A, Peetermans WE, Vanrenterghem Y, Maes B. Mycobacterial infection after renal transplantation in a western population. *Transpl Infect Dis* 2003.
- [54] Singh N, Paterson DL. Mycobacterium tuberculosis infection in solid-organ transplant recipients: impact and implications for management. *Clin Infect Dis* 1998
- [55] Palenque E. Skin disease and nontuberculous atypical mycobacteria. *Int J Dermatol* 2000.

- [56]** Adapted from Phillips MA, Graves JE, Nunley JR. ;Alopecia areata presenting in 2 kidney-pancreas transplant recipients taking cyclosporine J Am Acad Dermatol. 2005.
- [57]** Roger D, Charmes JP, Bonnetblanc JM. Alopecia occurring in a patient receiving cyclosporin A [letter]. Acta Derm Venereol. 1994.
- [58]** Niemeier V, Passoth Pr, Kramer U, Bauer J, Oschmann P et al. Manifestation of atopic eczema in children after heart transplantation in the first year of life Pediatr Dermatol. 2005.
- [59]** Euvrard S, Kanitakis J, Cochat P, Cambazard F, Claudy A. Skin diseases in children with organ transplants. J Am Acad Dermatol. 2001;
- [60]** Polson RJ, Lim CK, Rolles K, Calne RY, Williams R. The effect of liver transplantation in a 13-year-old boy with erythropoietic protoporphyria. Transplantation. 1988.
- [61]** Herranz P, Pizarro A, de Lucas R, Robayana M, Rubio F, Sanz A, Contreras F, Casado M. High incidence of porokeratosis in renal transplant patients. Br J Dermatol 1997.
- [62]** Kanitakis J, Euvrard S, Faure M, Claudy A. Porokeratosis and immunosuppression. Eur J Dermatol 1998; 8: 459–65.
- [63]** Sasson M, Krain A. Porokeratosis and cutaneous malignancy. A review. Dermatol Surg 1996.
- [64]** Euvrard S, Kanitakis J, Cochat P, Cambazard F, Claudy A. Skin diseases in children with organ transplants. J Am Acad Dermatol. 2001 Jun;44(6):932–9.

- [65]** Anna Belloni Fortina 1, Stefano Piaserico, Mauro Alaibac, Alida L P Caforio, Lara Brandolisio, Graziella Zacchello, Giovanni Franco Zanon, Lucia Zancan, Andrea Peserico , Skin disorders in patients transplanted in childhood,2005 Mar.
- [66]** Smith CH, McGregor JM, Barker JN, Morris RW, Rigden SP, MacDonald DM. Excess melanocytic nevi in children with renal allografts. *J Am Acad Dermatol.* 1993 Jan;28(1):51–5.
- [67]** Euvrard S, Kanitakis J, Chardonnet Y, Noble CP, Touraine JL, Faure M, Thivolet J, Claudy A. (1997) External anogenital lesions in organ transplant recipients. *Arch Dermatol.* 133:175–78.
- [68]** Daneshpouy M, Socie G, Clavel C, Devergie A, Rivet J, Cartier I, Brousse N, Birembaut P, Gluckman E, Janin A. (2001) Human papillomavirus infection and anogenital condyloma in bone marrow transplant recipients. *Transplantation.*
- [69]** Taylor AL GP, Bradley JA. Acute Graft Versus Host Disease Following Liver Transplantation: The Enemy Within *American Journal of Transplantation* 2004.
- [70]** Mazareigos GV A-EK, Jaffe R, Bond G, Sindhi R, Martin L, Macedo C, Peters J, Girnita A, Reyes J. Graft-versus-Host Disease in Intestinal Transplantation. *American Journal of Transplantation* 2004.
- [71]** Pfizmann R HM, Grauhan O, Waurick P, Ewerta R, Loebe M, Wenig Y and Hetzer R. Acute Graft-versus-Host Disease after Human Heart- Lung Transplantation: A Case Report. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997.

- [72] Berg D, Otley CC. :Skin cancer in organ transplant recipients: Epidemiology, a. pathogenesis, and management. J Am Acad Dermatol.2002
- [73] Adami J, Ga bel H, Lindelo f B, et al. Cancer risk following organ transplantation: a nation-wide cohort study in Sweden. Br J Cancer 2003.
- [74] Birkeland SA, Storm HH, Lamm LU, et al. Cancer risk after renal transplantation in the Nordic countries 1964–1986. Int J Cancer 1995.
- [75] Jensen P, Hansen S, Moller B et al. Skin cancer in kidney and heart transplant recipients and different long-term immunosuppressive therapy regimens. J Am Acad Dermatol 1999.
- [76] Euvrard S, Kanitakis J, Cochat P, Claudy A. Skin cancers following pediatric organ transplantation. Dermatol Surg 2004.
- [77] Coutinho HM, Groothoff JW, Offringa M et al. De novo malignancy after pediatric renal replacement therapy. Arch Dis Child 2001.
- [78] Penn I. De novo malignancy in pediatric organ transplant recipients. Pediatr transplant 1998.
- [79] Penn, I. Posttransplant malignancies in pediatric organ transplant recipients. Tranplant Proc 1994.
- [80] Jensen P, Hansen S, Moller B, Leivestad T, Pfeffer P, Geiran O, Fauchald P, Simonsen S. Skin cancer in kidney and heart transplant recipients and different long-term immunosuppressive therapy regimens. J Am Acad Dermatol. 1999.
- [81] Penn I. De novo malignancies in pediatric organ transplant recipients. Pediatr Transplant. 1998.
- [82] Buell JF, Trofe J, Hanaway MJ, Beebe TM, Gross TG, Alloway RR, First MR, Woodle ES: Immunosuppression and Merkel cell cancer. Transplant Proc 2002.

- [83]** Taylor AT, Marcus R, Bradley A. Posttransplant lymphoproliferative disorders (PTLD) after solid organ transplantation. *Crit Rev Oncol Hematol* 2005.
- [84]** Euvrard S, Kanitakis J, Cochat P, Claudy A. Skin cancers following pediatric organ transplantation. *Dermatol Surg*. 2004.
- [85]** I. Occurrence of cancers in immunosuppressed organ transplant recipients. *Clin Transpl*. 1994.
- [86]** Penn I. De novo malignances in pediatric organ transplant recipients. *Pediatr Transplant*. 1998.
- [87]** A. Skin cancers after organ transplantation. *N Engl J Med*. 2003.
- [88]** Euvrard S, Kanitakis J, Pouteil-Noble C, Dureau G, Touraine JL, Faure M, Claudy A, Thivolet J. Comparative epidemiologic study of premalignant and malignant epithelial cutaneous lesions developing after kidney and heart transplantation. *J Am Acad Dermatol*. 1995.
- [89]** Webb MC, Compton F, Andrews PA, Koffman CG. Skin tumours posttransplantation: a retrospective analysis of 28 years' experience at a single centre. *Transplant Proc*. 1997.
- [90]** Coutinho HM, Groothoff JW, Offringa M, Gruppen MP, Heymans HS. De novo malignancy after pediatric renal replacement therapy. *Arch Dis Child*. 2001.
- [91]** Bernstein D, Baum D, Berry G, Dahl G, Weiss L, Starnes VA, Gamberg P, Stinson EB. Neoplastic disorders after pediatric heart transplantation. *Circulation*. 1993.
- [92]** Stanley, M.A., Imiquimod and the imidazoquinolones: mechanism of action and therapeutic potential. *Clin Exp Dermatol*, 2002. p. 571–7.

- [93]** Urošević, M., et al., Mechanisms underlying imiquimod-induced regression of basal cell carcinoma in vivo. *Arch Dermatol*, 2003. 139(10): p. 1325–32.
- [94]** Schon, M., et al., Tumor-selective induction of apoptosis and the small-molecule immune response modifier imiquimod. *J Natl Cancer Inst*, 2003. 95(15): p. 1138–49.
- [95]** Hyde JN. On the influence of light in the production of cancer of the skin. *Am J Med Sci*. 1906;131:1–22.
- [96]** Green A, Williams G, Neal R, et al. Daily sunscreen application and betacarotene supplementation in the prevention of basal-cell and squamous-cell carcinomas of the skin: a randomized controlled trial. *Lancet*. 1999.
- [97]** Rigel DS. The effect of sunscreen on melanoma risk. *Dermatol Clin* 20 (2002)
- [98]** Berg D, Otley CC. Skin cancer in organ transplant recipients: epidemiology, pathogenesis, and management. *J Am Acad Dermatol*. 2002.
- [99]** Sheil AG, Disney AP, Mathew TH, Amiss N. De novo malignancy emerges as a major cause of morbidity and late failure in renal transplantation. *Transplant Proc*. 1993.

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.
- Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.
- Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.
- Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.
- Les médecins seront mes frères.
- Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.
- Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.
- Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.
- Je m'y engage librement et sur mon honneur.

قسم أبقراط

بسم الله الرحمان الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوة في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
- وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
- وأن أمارس مهنتي بوازع من ضميري وشرفي جاعلة صحة مريض ي هدفي الأول.
- وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
- وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
- وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
- وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
- وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
- وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
- بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بالله.

والله على ما أقول شهيد.



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



أطروحة رقم: 123

سنة: 2021

المظاهر الجلدية بعد زراعة الأعضاء عند الأطفال

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم: 2021/ /

من طرف

السيدة رجاء الأخيري
المزودة يوم 26 مارس 1995 ببني ملال

لنيل شهادة

دكتور في الطب

الكلمات الأساسية: زراعة؛ مظاهر جلدية؛ طفل.

أعضاء لجنة التحكيم:

السيد عبد العالي بن تهيلة

أستاذ في طب الأطفال

السيدة: فاطمة جابويريك

أستاذة في طب الأطفال

السيدة سعيدة طلال

أستاذة في الكيمياء الحيوية

رئيس

مشرف

عضو