

**ROYAUME DU MAROC  
UNIVERSITÉ MOHAMED V  
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE RABAT**



**MEMOIRE POUR L'OBTENTION DU  
DIPLOME DE SPECIALITE  
EN NEPHROLOGIE**

**Complications Néoplasiques En Transplantation  
Rénale : Expérience du service de Néphrologie,  
Dialyse et Transplantation rénale - CHU Ibn Sina  
Rabat – A propos de 4 cas**

**Présenté par: Dr BENBEKHA SALMA**

**Sous la direction du : Pr OUZEDDOUN NAIMA**

**Année universitaire : 2021**

# TABLE DES MATIERES

LISTE DES ABREVIATIONS .....	4
INTRODUCTION ET OBJECTIFS DU TRAVAIL .....	7
PATIENTS ET METHODES.....	8
RESULTATS.....	20
DISCUSSION .....	23
A.    EPIDEMIOLOGIE.....	23
1.    Prévalence des cancers après transplantation .....	23
2.    Prévalence des différents types de cancers rencontrés après transplantation rénale	23
23	
B.    FACTEURS DE RISQUE.....	25
1.    Âge et sexe .....	26
2.    Ethnie.....	26
3.    Facteurs de risque liés au receveur.....	27
3.1.    Facteurs environnementaux .....	27
3.2.    Durée en dialyse et néphropathie initiale.....	27
3.3.    Lésions précancéreuses.....	28
3.4.    Antécédents de cancer chez le receveur .....	28
3.5.    Les virus .....	30
4.    Facteurs de risque liés au donneur .....	31
5.    Facteurs immunologiques .....	31
6.    Traitement immunosuppresseur .....	31
C.    PARTICULARITES DES CANCERS RENCONTRES CHEZ NOS PATIENTS.....	33
1.    Cancers cutanés : Carcinomes basocellulaire (CBC) et spinocellulaire (CSC) .....	33
2.    Syndromes Lymphoprolifératifs Post Transplantation (SLPT) .....	35
2.1.    Epidémiologie.....	35
2.2.    Physiopathologie .....	36
2.3.    Facteurs de risque .....	37
2.4.    Clinique.....	38
2.5.    Histologie.....	39
2.6.    Surveillance et prévention .....	40
2.7.    Approche curative .....	41

2.8. Les SLPT rencontrés dans notre étude.....	42
2.8.1. Lymphome cutané à lymphocytes T (LCLT) .....	42
2.8.2. La Maladie de Waldenström (MW) .....	44
3. Adénocarcinome pulmonaire.....	45
4. Cancer du cavum .....	46
5. Glioblastome cérébral .....	48
6. Association de plusieurs cancers chez un même patient .....	49
D. PREVENTION ET DEPISTAGE .....	50
E. MORTALITE ET CANCER EN TRANSPLANTATION RENALE .....	50
CONCLUSION .....	52
RESUMES .....	53
REFERENCES .....	56

# LISTE DES ABREVIATIONS

ADN/ ARN : acide désoxyribonucléique/ acide ribonucléique

ADP : adénopathie

ARA II : antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II

AZA : azathioprine

CBC/CSC : carcinome basocellulaire/carcinome spinocellulaire

CBP : cancer broncho-pulmonaire

CCNM : cancers cutanés non mélanomateux

CHC : carcinome hépatocellulaire

CHOP : cyclophosphamide-doxorubicine-vincristine-prednisolone

CMV : cytomégalovirus

CsA : ciclosporine

CS : corticostéroïdes

CT : chimiothérapie

CTL : cytotoxic T lymphocytes

DFG : débit de filtration glomérulaire

DP : dialyse péritonéale

EBER : Epstein Barr encoding region

EBNA : Epstein Barr nuclear antigen

EBV : Epstein Barr virus

EME : état de mort encéphalique

HD : hémodialyse

HHV8 : human herpes virus 8

HIV : virus d'immunodéficience humain

HLA : human leucocyte antigen

HPV : Human Papillomavirus

HTA : hypertension artérielle

HVC/HVB : virus hépatite C/virus hépatite B

HVG : hypertrophie ventriculaire gauche

IgG : immunoglobuline G

IgM : immunoglobuline M

IRCT : insuffisance rénale chronique terminale

LCLT : lymphome cutané à lymphocytes T

LMNH : Lymphome malin non hodgkinien

LMP : latent membran protein

MF : mycose fongoïde

MMF : mycophenolate mophétil

mTOR : mammalian target of rapamycin

MW : maladie de Waldenström

NK : natural killer

OKT-3 : orthoclone

OMS : organisation mondiale de la santé

ORL : oto-rhino-laryngé

PA : paquet-année

PCR : polymerase chain reaction

PKR/PKRAD : polykystose rénale/ polykystose rénale autosomique dominante

PSA : antigène prostatique spécifique

SH : syndrome d'hyperviscosité

SLPT : syndrome lymphoprolifératif post transplantation

RT : radiothérapie

SK/MK : sarcome/maladie de Kaposi

TAC : tacrolimus

TMG : thymoglobuline

UVA/UVB : ultraviolets A/B

# INTRODUCTION ET OBJECTIFS DU TRAVAIL

La transplantation est le traitement de choix de l'insuffisance rénale chronique terminale (IRCT) car elle conduit à une amélioration de la survie et de la qualité de vie par rapport à la dialyse.

La survie des patients greffés est augmentée au cours des 20 dernières années grâce à une meilleure sélection des patients, au perfectionnement des traitements chirurgicaux et des immunosuppresseurs diminuant l'incidence des rejets de greffe, et à l'amélioration de la prise en charge des infections opportunistes (1). A distance de la chirurgie, les principales causes de décès des patients transplantés, y compris rénaux, restent les maladies cardiovasculaires, les infections et les pathologies néoplasiques (1).

Le fardeau croissant du cancer a poussé les cliniciens à se pencher sur la prévention, le dépistage et les stratégies thérapeutiques dans cette population à risque. Ainsi une bonne évaluation des donneurs et receveurs potentiels permet un dépistage et un diagnostic précoce de tout cancer, et l'instauration d'un traitement adapté avec une bonne gestion du cancer et de l'immunosuppression.

De nombreuses études, pour la majorité rétrospectives, ont établi le lien entre cancer et transplantation à partir de données de registres internationaux. Le risque de cancer chez les patients transplantés d'organe serait multiplié par 2 à 3 par rapport à la population générale (1). Ce sur-risque serait lié à la fois au terrain des malades greffés, à certaines indications de transplantation qui peuvent elles-mêmes être des facteurs de risque de cancer, et au traitement immunosuppresseur prolongé altérant les capacités de réponse immunitaire anti-tumorale (1). Ces observations renforcent l'idée que le cancer survient dans un contexte de dérégulation du système immunitaire, et fournissent un rationnel complémentaire pour les traitements par immunothérapie de nouvelle génération.

Nous rapportons dans ce mémoire l'expérience du service à travers quatre cas cliniques qui illustrent différentes atteintes néoplasiques en transplantation rénale, leur mode de découverte, l'évolution sur le plan néoplasique, les différentes modalités de prise en charge et la répercussion sur la gestion du traitement immunosuppresseur.

# PATIENTS ET METHODES

Il s'agit d'une étude rétrospective observationnelle ayant recensée quatre cas de néoplasie après transplantation rénale au service de Néphrologie-Dialyse-Transplantation du Centre Hospitalo-Universitaire Ibn Sina de RABAT.

Les cas ont été colligés sur une période de 22 ans, s'étalant de janvier 1998 à octobre 2020.

Les éléments cliniques, paracliniques et évolutifs ont été relevés des dossiers médicaux des patients notamment :

- Les circonstances diagnostiques
- Les antécédents personnels
- Les antécédents familiaux
- Le profil sérologique viral des donneurs et receveurs
- Le schéma d'immunosuppression d'attaque et d'entretien
- Les examens complémentaires réalisés
- Les modalités thérapeutiques et la gestion de l'immunosuppression
- L'évolution

## **Objectifs du travail :**

Le but de ce travail est de décrire et d'analyser les observations des patients chez qui le diagnostic de néoplasie est survenu après transplantation rénale, d'étudier les différents facteurs de risque associés à chaque atteinte néoplasique, les différentes modalités de prise en charge oncologique et la gestion du traitement immunosuppresseur, et enfin d'étudier l'évolution de chaque patient, le tout associé à une revue de la littérature.

# CAS CLINIQUES

## Cas clinique N° 1

Mr L.M âgé de 40 ans, est hémodialysé chronique durant 1 an, la néphropathie initiale étant indéterminée.

Ses antécédents personnels sont marqués par une hypertension artérielle (HTA) équilibrée sous antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II), et dans ses antécédents familiaux on note la notion de cancer du cavum chez le frère.

Une transplantation rénale est réalisée en 2014, un an après sa mise en dialyse, le donneur de rein étant son épouse avec une identité HLA en commun.

Les sérologies virales réalisées avant la greffe sont comme suit : une sérologie HIV négative, une sérologie HVB en faveur d'une immunisation par vaccination, une sérologie HVC négative. La sérologie EBV trouve des IgG chez le donneur et le receveur, de même que la sérologie du CMV. La sérologie HSV1 trouve des IgG alors que celle du HSV2 est négative.

Il a reçu la thymoglobuline (TMG), du mycophénolate mophétil (MMF) (2g/jour) et de la méthylprednisolone (bolus de 500 mg) en traitement d'induction ; du tacrolimus (cible de tacrolémie à 8 µg/L), du MMF (1.5 g/j) et des corticoïdes à 5 mg/j en entretien. Le tacrolimus (TAC) est switché à la ciclosporine (CsA) après 7 mois de greffe suite à une infection au BK virus. Les cibles de ciclosporinémie moyennes étaient à 100 µg/l puis réduites à 65 µg/L, ce qui a permis la négativation de la PCR du BK virus au 5<sup>ème</sup> mois après baisse de l'IS.

Son nadir de créatininémie est à 14 mg/L, soit un DFG à 59 ml/min.

En janvier 2018, soit 4 ans après la greffe, une nasofibroscopie réalisée pour picotements laryngés a mis en évidence une obstruction de la fosse nasale gauche par déviation septale gauche.

La TDM et l'IRM du cavum (figure 1-A) ont montré un épaississement du tissu nasopharyngé prédominant à gauche et étendu vers les choanes sans infiltration des espaces pharyngés, ni adénopathies cervicales.

L'étude histologique est en faveur d'un carcinome indifférencié de type nasopharyngé.

A la sérologie EBV, l'IgG était positive et la PCR EBV était négative.

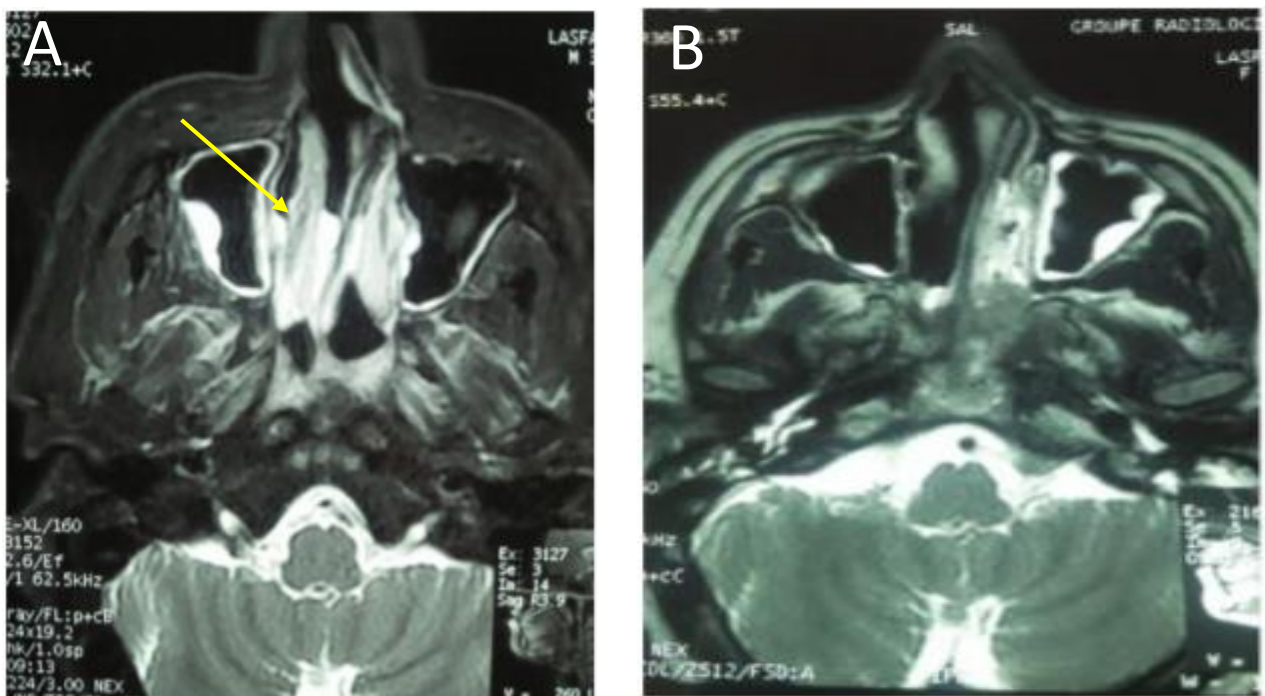
L'électrophorèse des protéines sériques était normale. Sa créatininémie est restée stable (14-15 mg/L).

Le traitement immunosuppresseurs n'a pas été modifié, notamment la ciclosporine avec ciclosporinémie moyenne à 65 µg/L.

Le patient a bénéficié de 35 séances de radiothérapie sur une durée de 1 an.

L'évolution à 1 an est marquée par une amélioration sur le plan clinique et radiologique : à l'IRM de contrôle on note une régression quasi-totale du processus lésionnel avec persistance d'un discret épaissement postérieur rhinopharyngé (figure 1-B).

En Septembre 2019, le patient se présente avec une rechute de sa néoplasie, d'où l'indication d'une reprise de nouvelles séances de radiothérapie. Il est ensuite perdu de vue, car suivi en France pour ce problème.



**Figure 1 : IRM du cavum : (A) Lésion nasopharyngée initiale avec déviation septale vers la gauche  
(B) Rémission complète après ttt**

## Cas clinique 2

Mr S.J.M, âgé de 61 ans, est suivi pour polykystose rénale (PKR).

Dans ses antécédents personnels, on note un tabagisme chronique à raison de 52 Paquet/Année (sevré en 2019) et un alcoolisme occasionnel.

Sa mère est diabétique, hypertendue et greffée rénale en Belgique en 1997.

Il n'y a pas de notion de néoplasie dans la famille.

En 2008, Mr S.J.M. a bénéficié d'une transplantation rénale préemptive en Egypte, à partir d'un donneur vivant non apparenté ayant une identité HLA en commun.

Avant la greffe rénale les sérologies HIV, HVC sont négatives. Il est immunisé par vaccination contre l'HVB. La sérologie du CMV montre des IgG chez le donneur et le receveur. La sérologie de l'EBV est non connue.

Son nadir de créatininémie est à 10 mg/L soit un DFG à 80 ml/min.

Son évolution est marquée par l'apparition :

- D'une HTA bien équilibrée sous bithérapie (inhibiteur calcique et inhibiteur de l'enzyme de conversion), mais compliquée d'une hypertrophie ventriculaire gauche
- D'un diabète cortico-induit survenu 10 ans après la greffe rénale et bien équilibré sous antidiabétique oraux et insuline
- D'une dyslipidémie traitée par Atorvastatine
- D'une cataracte bilatérale et glaucome
- D'une artérite oblitérante des membres inférieurs ayant nécessité une angioplastie avec pose de stent de l'artère fémorale superficielle du membre inférieur gauche
- D'un goitre multi-hétéro nodulaire ayant bénéficié d'une thyroïdectomie totale en 2019, l'aspect histologique étant en faveur d'une hyperplasie multi hétéro-nodulaire bénigne de la thyroïde sans signes de malignité
- D'une hyperplasie parathyroïdienne ayant nécessité une para thyroïdectomie en 2019. L'aspect histologique est en faveur d'une hyperplasie parathyroïdienne bénigne sans signes de malignité
- D'un adénome surrénalien découvert en 2019 avec bilan sécrétoire normal

- D'une hypertrophie bénigne de la prostate traitée médicalement par alpha bloquant

Le traitement d'induction reçu est inconnu (pas de compte rendu) et en traitement d'entretien, le patient reçoit :

- CsA avec ciclosporinémies entre 80 et 100 µg/L
- MMF 1.5 g/jour
- Corticoïde : 5 mg/jour

Sur le plan néoplasique, le patient a présenté en décembre 2008, soit 4 mois après la greffe, des lésions de kératose actinique (KA) au niveau de l'avant-bras droit.

En octobre 2018, soit 10 ans après la greffe, Mr S.J.M. a présenté une masse au niveau du mamelon gauche dont l'étude histologique est en faveur d'un carcinome basocellulaire (CBC). Une résection complète est réalisée en février 2019. Il a également présenté deux lésions frontales dont l'histologie est en faveur d'une verrue vulgaire pour l'une et d'un remaniement inflammatoire pour l'autre, sans signes de malignité.

En janvier 2020, l'exérèse de deux nodules jugaux est réalisée avec à l'histologie un aspect d'adénomes sébacés, sans signes de malignité.

En février 2020, il présente une extension rapide en nombre et en taille des papules frontales. Une deuxième biopsie est réalisée revenant en faveur d'une lymphoprolifération cutanée CD30+ évoquant une papulose lymphomatoïde ou un lymphome anaplasique CD30+.

Le reste de l'examen dermatologique retrouvait :

- Une lésion érythémato-squameuse au niveau du pavillon de l'oreille droite évoquant une kératose actinique
- Plusieurs lésions nodulaires indolores, non pulsatiles, parsemées de fines télangiectasies, de diamètres différents au niveau du visage et du cou
- Plusieurs lésions de kératose séborrhéique au niveau du visage avec des papules couleur chair évoquant des adénomes sébacés
- Plusieurs nævi sans signes cliniques de malignité

L'immunophénotypage sanguin sur cytométrie en flux a confirmé le diagnostic d'un syndrome lymphoprolifératif T. La sérologie EBV était positive témoignant d'une infection ancienne (IgG positifs) et la PCR EBV était négative. La sérologie et PCR HHV8 n'ont pas été réalisées.

Sur le plan clinique, il n'y avait pas d'adénopathie périphérique ni splénomégalie.

A l'électrophorèse des protéines sérique existe une hypo-protidémie globale.

A la TDM thoraco-abdomino-pelvienne, on note la présence d'une masse pulmonaire du lobe supérieur droit (figure 2) d'allure suspecte, d'un nodule surrénalien d'allure suspecte et d'une dilatation des voies biliaires intra et extra-hépatiques.

Le complément par bili-IRM montre une pancréatite chronique avec dilatations kystiques du pancréas et dilatation modérée de la voie biliaire principale sans obstacle visible.

Un coloscanner réalisé devant une constipation n'a pas montré d'épaississement digestif.

Au Pet scanner on note :

- Des nodules frontaux hypermétaboliques connus
- Une masse pulmonaire supérieure droite d'hypermétabolisme intense évoquant beaucoup plus un cancer primitif qu'une localisation pulmonaire du lymphome T anaplasique classée T4
- Un hyper métabolisme ganglionnaire médiastinal suspect N2
- L'absence de foyer hypermétabolique viscéral ou osseux suspect notamment au niveau surrénalien M0

Des biopsies multiples sont donc réalisées. Ainsi :

- La biopsie cutanée met en évidence une lymphoprolifération CD30+
- La biopsie pulmonaire révèle un aspect morphologique et un profil immunohistochimique d'adénocarcinome infiltrant d'architecture solide TTF1 négatif, étendu au muscle pariétal (CK7 positif, CK20 négatif, TTF1 négatif, anti-calrétinine négatif, anticorps anti-CD30 négatif)
- La biopsie ostéo-médullaire était normale

Sur le plan thérapeutique, la tumeur pulmonaire, classée T4, était inopérable car siège en contact de l'artère pulmonaire. Elle est traitée par chimiothérapie (7 séances) à base de Paclitaxel 800 mg et Carboplatine 160 mg par séance, et par radiothérapie pulmonaire (30 séances). Les lésions cutanées sont traitées par radiothérapie au niveau du front (20 séances).

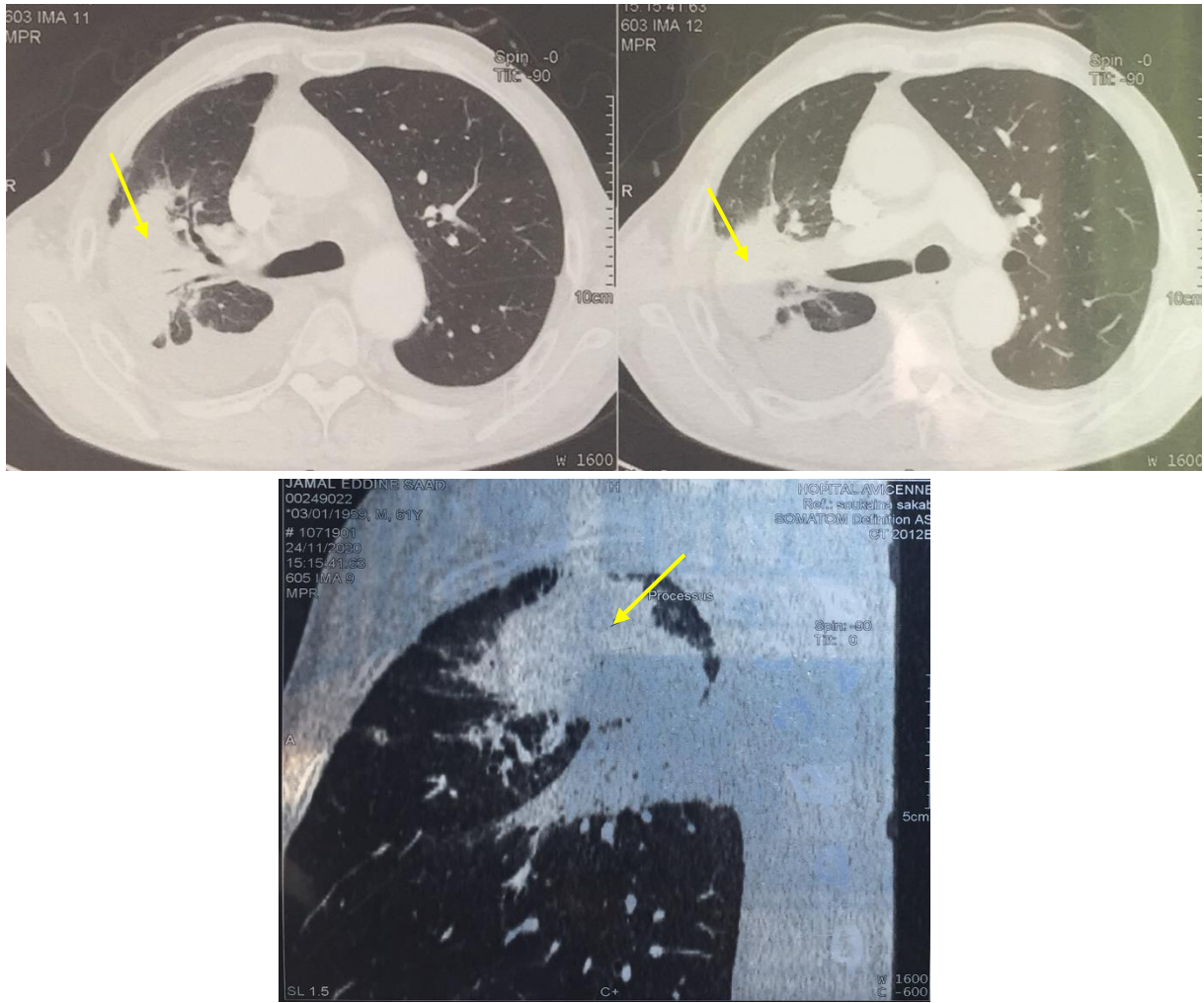
Sur le plan immunosuppression : réduction de la posologie de la CsA avec ciclosporinémie cible 50 µg/L, réduction de la posologie du MMF à 1 g par jour. Le switch vers un inhibiteur de mTOR n'a pas pu être fait du fait de l'indisponibilité des inhibiteurs de mTOR au Maroc.

Sur le plan clinique l'évolution est marquée par l'apparition d'adénopathies (ADP) cervicales multiples et volumineuses en Octobre 2020, et sur le plan radiologique par une progression tumorale avec augmentation en taille de l'adénopathie de la chaîne 4R et apparition d'une adénopathie de la chaîne 7, d'adénopathies latéro-cervicales droites (figure 3), d'une pleurésie droite et d'un épanchement péricardique de moyenne abondance.

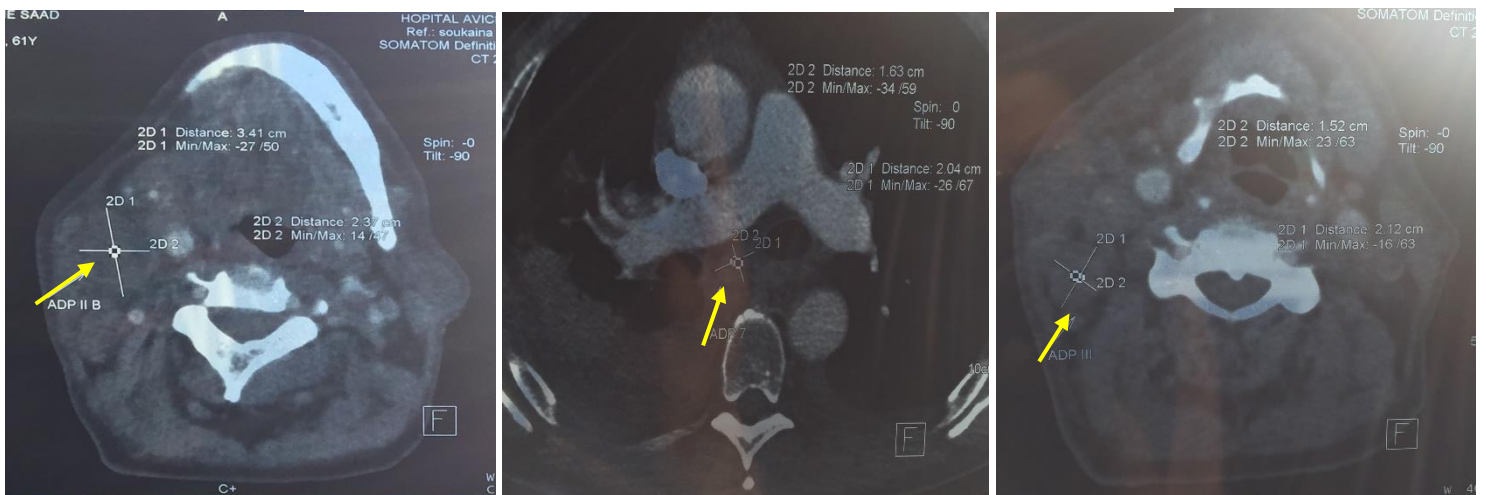
La biopsie des ADP cervicales est en faveur d'un lymphome T CD 30+.

Sur le plan rénal, la créatinine sérique du patient est restée stable (8.9 mg/L) soit un DFG à 91 ml/min.

Le patient est décédé le 15/12/2020 d'une pneumopathie Covid-19.



**Figure 2 : TDM cervico thoraco abdominale : processus tumoral pulmonaire**



**Figure 3 : TDM cervico thoraco abdominale : ADP cervicales**

### Cas clinique 3

Mr B.M, 65 ans, est mis en dialyse péritonéale (DP) en 2007 suite à une néphropathie indéterminée.

Il ne présente pas d'antécédent familial.

En 2008, soit après un an de DP, Mr B.M. a bénéficié d'une transplantation rénale. Le donneur étant son fils, ils ont deux identités HLA en commun. Son nadir de créatininémie est à 12 mg/L soit un DFG à 64 ml/min.

Son évolution est marquée par l'apparition :

- D'une HTA bien équilibrée sous quadrithérapie (Inhibiteur de l'enzyme de conversion, indapamide, inhibiteur calcique, rilménidine) compliquée d'une hypertrophie ventriculaire gauche (HVG)
- D'une sténose athéromateuse de l'artère sous-clavière gauche et de la carotide interne à 50%

Les sérologies de l'HVB, HVC, HIV et CMV avant la greffe rénale sont négatives. La sérologie de l'EBV montre des IgG positifs chez le donneur et le receveur.

Le patient n'a pas reçu de traitement d'induction après la greffe, et son traitement d'entretien est à base de :

- CsA avec des cibles de ciclosporinémie en moyenne à 100 µg/L les premières années après la greffe, puis à 60 µg/L
- MMF : 1.5 g par jour
- Corticoïdes : 5mg par jour

En mai 2020, soit 12 ans après la greffe, on découvre fortuitement sur le bilan biologique une hyperprotidémie à 92 g/L avec à l'électrophorèse des protéines sérique un pic  $\beta$ -2 globuline à 62g/L et à l'immunofixation des protéines sérique une IgM kappa.

La protéinurie de Bence Jones est positive avec identification de chaînes libres kappa dans les urines.

Le dosage des chaînes légères d'immunoglobuline dans le sang met en évidence un pic kappa à 362 mg/L, le rapport Kappa/Lambda est élevé à 18.75.

Sur le myélogramme on retrouve 26% de lymphocytes, et sur la biopsie ostéo-médullaire la moelle paraît réactionnelle sans infiltration tumorale.

La PCR EBV est positive à 3197 copies/ml de plasma (seuil à 153 copies/ml).

La cryoglobulinémie est négative.

De façon concomitante, le patient a présenté un syndrome néphrotique avec une protéinurie à 5.2g/24h et une hypo albuminémie à 25 g/L. La fonction rénale est stable (créatininémie à 11 mg/L, soit un DFG à 71mL/min).

Une ponction biopsie rénale est réalisée, montrant un épaissement mésangial et une hypercellularité mésangiale modérés segmentaires, avec dépôts intra-capillaire segmentaires, un infiltrat interstitiel lymphocytaire avec dépôts de CD20 à l'immunohistochimie, associé à des lésions d'artérite intimale légère. L'étude en immunofluorescence n'est pas réalisée (fragment aglomérulaire). L'aspect morphologique en accord avec les données cliniques serait évocateur d'une cryoglobulinémie type I.

Dans le cadre du bilan d'extension, la TDM thoraco-abdomino-pelvienne montre un épanchement pleuro-péricardique de faible abondance.

Le diagnostic de maladie de Waldenström (MW) est retenu, et le patient a reçu une chimiothérapie faite de Rituximab (375 mg/m<sup>2</sup>) / Bendamustine (162 mg) / Méthylprednisolone (80mg). Sur le plan de l'immunosuppression : baisse de la posologie de la CsA avec des cibles de ciclosporinémie à 46 µg/L. Le switch à inhibiteur de mTOR n'a pas été possible dans notre contexte.

Le patient est à ce jour sous chimiothérapie et sa dernière créatininémie est à 13 mg/L.

#### **Cas clinique 4**

Mr G.R, 44 ans, sans antécédents, est hémodialysé chronique depuis 1995 et sa néphropathie initiale est indéterminée.

En 2001, soit après 6 ans d'hémodialyse (HD), il bénéficie d'une transplantation rénale, le donneur étant son frère avec 3 identités HLA en commun.

Les sérologies de l'HVB et HIV sont négatives et les sérologies EBV et CMV sont négatives chez le donneur et le receveur. La sérologie HVC est positive.

Le patient n'a pas reçu de traitement d'induction et le traitement immunosuppresseur d'entretien est à base de CsA, MMF et corticothérapie orale. Son nadir de créatinine sérique est à 11 mg/l soit un DFG à 77 ml/min/1.73m<sup>2</sup>.

En 2017, soit 16 ans après la greffe, le patient a présenté des vertiges avec vomissements. L'examen neurologique et ORL étaient normaux.

A l'IRM cérébrale on note la présence d'un processus fronto-calleux droit d'allure tumorale (figure 4). L'étude anatomopathologique et immunohistochimique était en faveur d'un glioblastome grade IV.

Le scanner thoraco-abdomino-pelvien n'a pas montré de localisation métastatique. La sérologie virale EBV était négative avant et après greffe chez notre patient, et la PCR EBV n'a pas été réalisée.

Le patient a bénéficié de séances de radiothérapie (25 séances) compliquées d'un érythème cutané frontal ; et d'une chimiothérapie orale à base de témozolomide à la dose de 150-200 mg/m<sup>2</sup>/jour pendant cinq jours tous les 28 jours pour une durée de deux cycles. Sur le plan de l'immunosuppression, les doses de CsA et MMF ont été réduites, le switch vers un inhibiteur de mTOR n'a pas été possible.

Un mois plus tard, on note l'apparition d'une monoparésie du membre supérieur gauche. Au scanner cérébral existe un important œdème en doigt de gant avec début d'engagement sous falcorial.

Malgré le traitement par mannitol et corticothérapie intra veineuse, l'évolution était marquée par l'installation de crises convulsives tonico-cloniques généralisées et le décès du patient 48H plus tard.

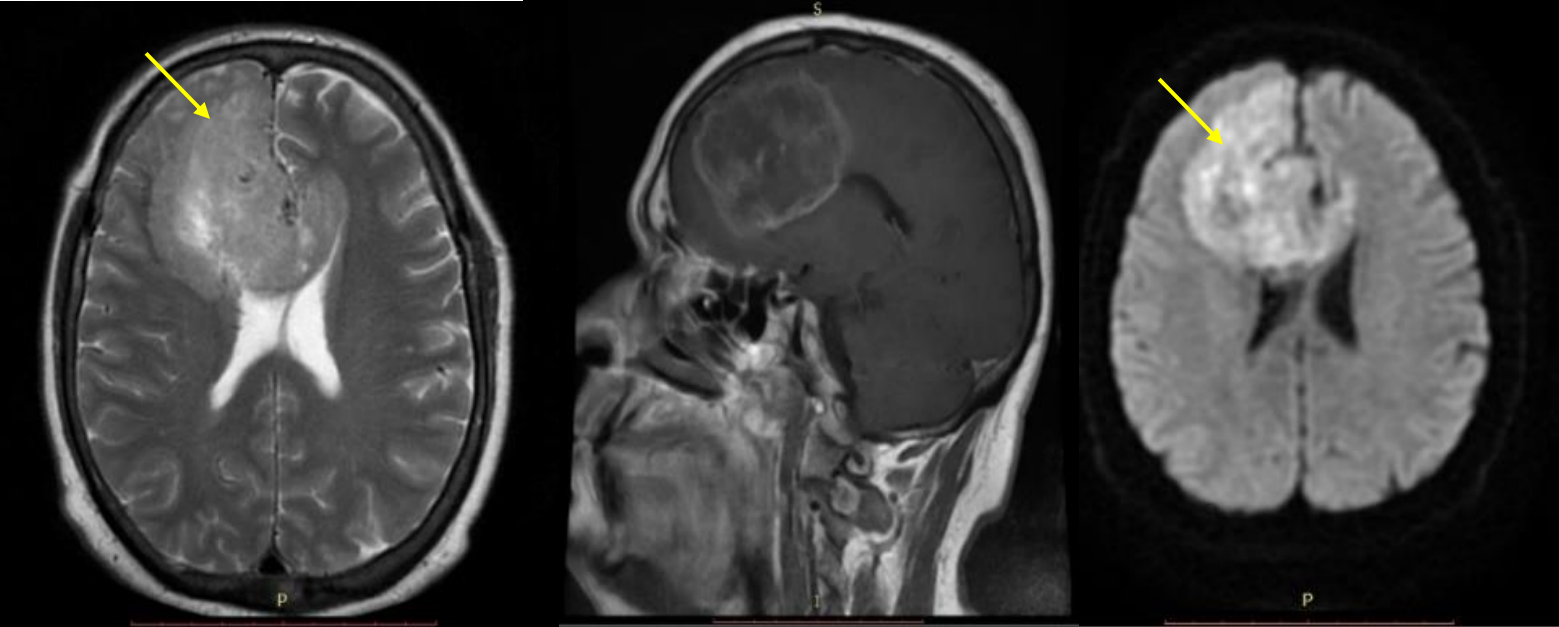


Figure 4 : IRM cérébrale : glioblastome fronto-calleux

# RESULTATS

De 1998 à 2020, 165 patients ont bénéficié d'une transplantation rénale.

Parmi eux, 4 ont développé une néoplasie après greffe, soit une incidence de 2.4 % dans notre étude. Tous nos patients sont des hommes avec un âge moyen de 52 ans.

La néphropathie initiale est une PKR chez un patient et reste indéterminée pour les trois autres. Aucun patient ne présente d'antécédent personnel de cancer, et un patient a un antécédent familial de cancer. Tous ont bénéficié d'une greffe rénale par donneur vivant ; apparenté dans 3 cas et non apparenté dans 1 cas.

Cette greffe rénale est préemptive dans 1 cas. Deux patients étaient en HD chronique et un en DP. La durée moyenne de dialyse avant greffe était de 2.6 ans.

Un de nos patients est greffé en Egypte (pas de compte rendu).

Un seul patient a reçu un traitement d'induction par TMG.

Tous nos patients étaient sous CsA, MMF et corticoïde en traitement d'entretien avec des ciclosporinémies moyennes entre 60 et 100 µg/L après un an de greffe. Un seul patient était sous TAC, remplacé au 7<sup>ème</sup> mois post transplantation par la CsA, vu la toxicité rénale du TAC (T0 > 10 µg/L).

Le délai moyen de survenue de la néoplasie après greffe est de 11 ans (4 à 16 ans).

Deux patients ont développé, 12 ans après transplantation rénale, un syndrome lymphoprolifératif post-transplantation (SLPT) avec PCR EBV positive dans un cas. Trois patients ont développé une tumeur solide : un cancer du cavum, un adénocarcinome pulmonaire et un glioblastome cérébral, avec dans les trois cas des PCR EBV négatives. Un patient a présenté un cancer cutané à type de carcinome basocellulaire. La sérologie HHV8 n'a pas été réalisée. Ce même patient a présenté concomitamment un syndrome lymphoprolifératif T et un adénocarcinome pulmonaire, soit 3 types de cancer chez un même patient.

Chaque patient a bénéficié d'un traitement oncologique spécifique à son cancer (radiothérapie (RT), chimiothérapie (CT)) associé à une baisse de l'immunosuppression avec des cibles moyennes de ciclosporinémies à 53 µg/L. Aucun patient n'a bénéficié de chirurgie.

L'évolution est marquée par :

- Une rechute chez le cas N°1, mais perdu de vue
- Une récurrence du carcinome basocellulaire chez le cas N°2, avec extension du lymphome T anaplasique malgré la radio-chimiothérapie. Ce patient est décédé par infection Covid-19.
- Le cas N°3 est toujours en cours de chimiothérapie
- Le décès du cas N°4, par œdème cérébral

Sur le plan néphrologique, un patient (cas N°3) a présenté un syndrome néphrotique impur avec, à la biopsie du greffon, la présence d'une cryoglobulinémie type I. Pour les autres patients, la créatininémie est restée stable.

**Tableau 1 : Caractéristiques cliniques de nos transplantés rénaux avec une néoplasie**

	Sexe/âge	Néphropathie	EER/ durée	Donneur	CMV/EBV	HVC/HVB	Date TR	Traitement IS
Cas 1	M/40 ans	indéterminée	HD/ 1 an	Epouse	Positif/positif	Négatif/négatif	19/05/2014	TMG+CS+CsA+MMF
Cas 2	M/61 ans	Polykystose rénale	Greffe préemptive	Non apparenté	Positif/positif	Négatif/négatif	30/08/2008	CS+CsA+MMF
Cas 3	M/65 ans	indéterminée	DP/ 1 an	Fils	Négatif/positif	Négatif/négatif	04/11/2008	CS+CsA+MMF
Cas 4	M/44 ans	Indéterminée	HD/ 6 ans	Frère	Négatif/négatif	Positif/négatif	2001	CS+CsA+MMF

M : masculin, EER : épuration extrarénale, CMV : cytomégalovirus, EBV : Epstein Bar Virus, HVC : virus hépatite C, HVB : virus hépatite B, TR : transplantation rénale, IS : immunosuppresseur, HD : hémodialyse, DP : dialyse péritonéale, TMG : thymoglobuline, CS : corticostéroïde, CsA : ciclosporine, MMF : mycophénolate mophétyl

**Tableau 2 : Caractéristiques cliniques et évolutives des néoplasies chez nos patients**

	Signes cliniques	Délai post-TR	Type de néoplasie/localisation	PCR EBV	Traitement IS	Traitement cancer	Evolution	Devenir/Recul en Décembre 2020
Cas 1	Picotements pharyngés	4 ans	Cancer du cavum	négative	Baisse CsA et MMF	RT	Rechute après 9 mois de rémission	Perdu de vue/1 an
Cas 2	Nodule cutané	10 ans	CBC cutané	négative	Baisse CsA et MMF	Résection chirurgicale CT/RT frontale et pulmonaire	Extension du lymphome, apparition ADP après ttt	Décédé/ 1 mois
	Papulose extensive du front et visage	12 ans	Lymphome T anaplasique cutané et ganglionnaire					
	Découverte fortuite	12 ans	ADK pulmonaire					
Cas 3	Découverte fortuite	12 ans	Maladie de Waldenström	positive	Baisse CsA et MMF	CT	-	Sous ttt/ 0 mois
Cas 4	Vertiges Vomissements	16 ans	Glioblastome cérébral	N.F	Baisse CsA et MMF	CT/RT	Engagement cérébral	Décédé/ 3 ans

PCR : polymerase chain reaction, RT : radiothérapie, CT : chimiothérapie, ADK : adénocarcinome, ttt : traitement

# DISCUSSION

## A. EPIDEMIOLOGIE

### 1. Prévalence des cancers après transplantation

Le cancer est une des plus importantes causes de mortalité à travers le monde et ce malgré les progrès thérapeutiques réalisés. Chez les transplantés, elle constitue avec les maladies cardiovasculaires les deux principales causes de morbidité et de mortalité.

La base de données CRISTAL de l'Agence de Biomédecine portant sur des patients greffés de 1990 à 2005 (2; 3) montre bien une augmentation du risque de cancer dans cette population. La prévalence globale du cancer dans cette cohorte, hors carcinomes cutanés, est de 7%. L'incidence cumulée du cancer à 10 ans, tous cancers et toutes greffes confondues, est de 8,6%, dont 1,7% pour les lymphomes non hodgkiniens. Dans cette même étude, le risque de développer un cancer semble lié au type d'organe greffé. Ainsi, l'incidence de cancer de novo chez un patient greffé rénal est de 7.9 % à 10 ans (2; 3).

Ces résultats sont comparables à ceux d'autres études épidémiologiques internationales, affirmant que l'incidence du cancer chez les transplantés rénaux est au moins deux à quatre fois plus élevée que celle des personnes appariées selon l'âge et le sexe dans la population générale (4).

Cette incidence des cancers chez les transplantés rénaux est supérieure à celle chez les dialysés, avec un risque relatif de cancer *de novo* en dialyse de 1,1 à 1,8 (5) versus 2,5 à 3,9 chez les transplantés rénaux (5; 6) ; et l'incidence cumulée des cancers d'organes solides est de 4 à 5% après 5 ans post-transplantation, 10% après 10 ans et supérieur à 25% après 20 ans (4).

### 2. Prévalence des différents types de cancers rencontrés après transplantation rénale

Les taux d'incidence sont augmentés pour certains cancers, notamment cutanés, alors que pour d'autres sites, les taux sont comparables à ceux de la population générale (3; 4). Dix-sept pour cent des patients développent un cancer après transplantation rénale. Il s'agit

de cancers non cutanés dans 7 % des cas, de carcinomes spinocellulaire (CSC) dans 9 % des cas et de carcinomes basocellulaires (CBC) dans 7 % des cas (5). L'incidence de ces carcinomes augmente régulièrement avec l'ancienneté de la transplantation, passant de 5 % à 2 ans à 10 à 27% à 10 ans et jusqu'à 40 à 60 % à 20 ans (7).

L'incidence des cancers de la cavité buccale, de l'estomac, des organes génitaux féminins, du rein, de la thyroïde, des leucémies et des lymphomes est significativement plus élevée par rapport à la population générale (4; 5). La plus forte incidence est observée pour le sarcome de Kaposi (incidence 300 fois plus élevée que celle chez un individu sain), les cancers cutanés non mélaniques (CCNM) (2 à 40 fois plus élevée), le cancer des lèvres (> 10 fois), les cancers viro-induits comme les SLPT (4 à 16 fois) et les cancers ano-génitaux (4; 6; 8). L'incidence des cancers du sein et de la prostate est en revanche similaire, voire moins élevée (3; 4; 5; 8)(Tableau 3). Le taux de survie à cinq ans est de 36 %, c'est-à-dire bien inférieur à celui de la population générale (5). Des données similaires ont été observées chez les patients infectés par le VIH, confirmant ainsi la théorie d'un défaut général d'immunosurveillance (8).

Un risque légèrement accru d'autres types de cancers est noté pour les cancers colorectaux et pulmonaires (de ~ 1,5 à 3 fois) (4).

Par ailleurs, l'organe transplanté est lui aussi associé à une augmentation spécifique du risque de certains cancers. Par exemple les patients receveurs d'une greffe rénale ont un risque plus élevé de développer un cancer du rein (3).

Dans notre étude l'incidence du cancer après transplantation rénale est de 2.4 % sur une période de 22 ans. Ce chiffre est plus faible comparativement aux données de la littérature. Ceci pourrait être expliqué par le fait que 91.4 % de nos patients ont une greffe rénale par donneur vivant apparenté, avec par conséquent une meilleure exploration des donneurs, et un bilan pré-greffe exhaustif chez le receveur permettant un meilleur dépistage de toute anomalie ou facteur de risque de cancer avant la greffe.

**Tableau 3 : Classification des cancers selon le SIR (standardized incidence ratio) et l'incidence (8)**

	<i>Cancers fréquents dans la population générale (incidence &gt; 10 pour 100 000) et après transplantation</i>	<i>Cancers rares dans la population générale (incidence &lt; 10 pour 100 000), mais fréquents après transplantation</i>	<i>Cancers rares (incidence &lt; 10 pour 100 000) dans la population générale et après transplantation</i>
SIR élevé (> 5)		Kaposi** Lymphomes non hodgkiniens** Cancers cutanés□ Lèvres□ Thyroïde#	Œil
SIR modéré (> 1-5)	Poumon Côlon Col utérin** Estomac Foie**	Sphère ORL Œsophage Rein <sup>‡</sup> , vessie <sup>‡</sup> Leucémie	Mélanome Larynx Myélome Anus** Hodgkin
Pas d'augmentation de risque	Sein Prostate Rectum		Ovaires Pancréas Cerveau Testicules

\*Le tableau différencie trois groupes de cancers selon leur fréquence dans la population générale et après transplantation. L'incidence après transplantation est fonction de la fréquence dans la population générale et de l'augmentation de risque après transplantation. Ainsi, des cancers dans l'incidence n'est pas augmentée après transplantation peuvent néanmoins être fréquents (prostate, sein). À l'inverse, des cancers dont l'incidence est très augmentée (œil, lèvres) restent rares ou assez rares après transplantation. Les cancers les plus fréquents sont ceux dont la fréquence est élevée ou moyenne dans la population générale et dont l'incidence est augmentée après transplantation.

\*\* Cancers viro-induits.

□ Cancers possiblement viro-induits.

# Cancers de fréquence augmentée chez les insuffisants rénaux.

## B. FACTEURS DE RISQUE

Selon la littérature, les facteurs les plus impliqués dans l'augmentation de l'incidence des cancers chez les patients transplantés sont:

- Les caractéristiques démographiques
- L'exposition à des carcinogènes
- Les comorbidités
- Certaines néphropathies initiales
- La durée de dialyse avant transplantation
- L'existence de lésions précancéreuses
- Les infections chroniques notamment par des virus oncogènes
- Les antécédents de cancers
- Le type, intensité et durée de l'immunosuppression

## 1. Âge et sexe

Le risque absolu de survenue de cancer à 5 ans chez les greffés rénaux de plus de 55 ans est au moins trois fois plus élevée que chez les greffés plus jeunes (âgés < 35 ans) (9). Si le risque absolu de cancer chez les greffés rénaux augmente avec l'âge (4; 10), le risque relatif semble être plus élevé chez les jeunes greffés (9; 11; 12).

Chez les patients de sexe masculin, ce risque est plus élevé de 20 à 30% par rapport aux femmes (13; 14).

Ainsi, selon différents registres de cancer en Europe, l'incidence du cancer chez les transplantés augmente avec l'âge et le sexe masculin, tous types de cancer confondus (figure 5) (10; 15).

Dans notre étude tous nos patients sont des hommes, ce qui rejoint les données de la littérature, avec un âge moyen de 52 ans.

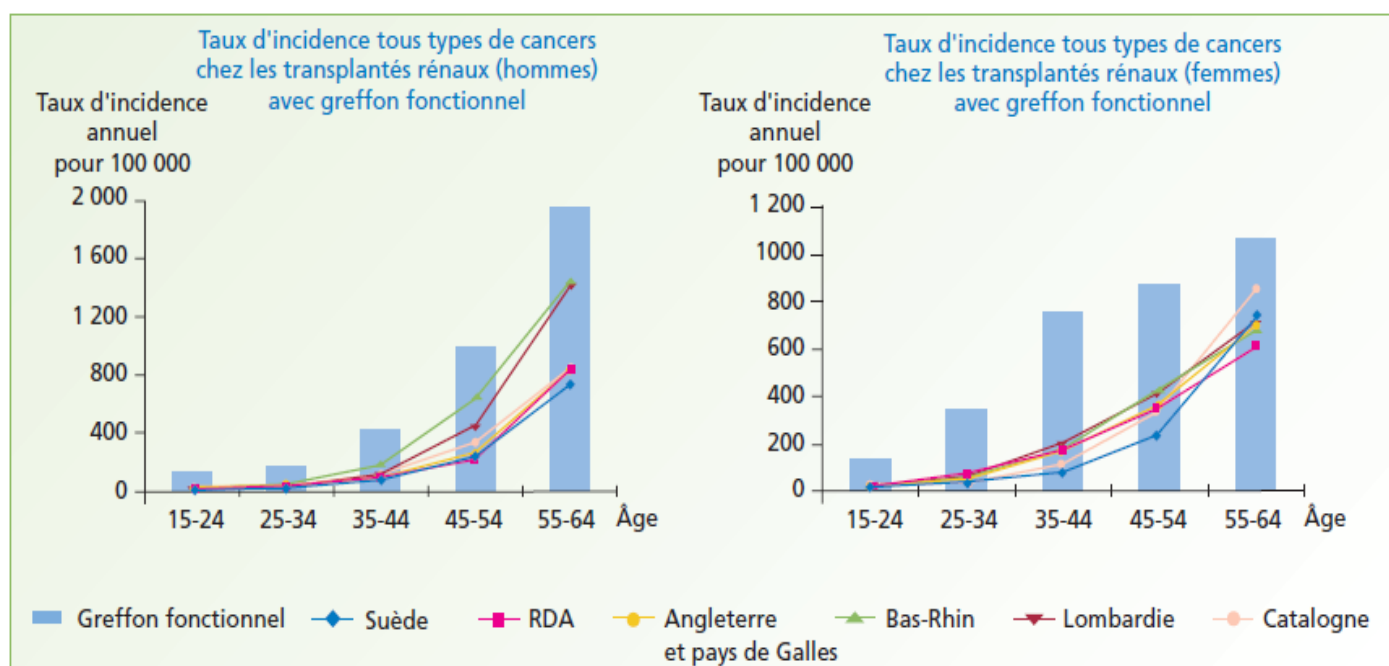


Figure 5 : Taux d'incidence des cancers chez les transplantés rénaux avec greffon fonctionnel selon l'âge et le sexe, comparés aux taux d'incidence pour six registres de cancers en Europe [9]

## 2. Ethnie

Le risque de cancer est plus élevé de 20 à 35% chez les receveurs d'origine ethnique blanche comparés aux personnes d'origine ethnique non blanche (y compris les afro-

américains et asiatiques) (9; 13). Cette différence pourrait s'expliquer par des taux plus bas de certains cancers, comme le mélanome post-greffe chez les receveurs non blancs, et par une réduction de la survie globale et de celle du greffon dans cette catégorie de population (9).

### **3. Facteurs de risque liés au receveur**

#### **3.1. Facteurs environnementaux**

L'exposition à certains facteurs environnementaux connus (le tabac par exemple) favorise le développement de cancer.

La photo-exposition et le phototype clair sont des facteurs de risque importants de développer des cancers cutanés. En Australie, l'incidence des cancers cutanés chez les patients greffés est plus importante que dans les pays nordiques (Italie, Canada, Pays-Bas par exemple), suggérant le rôle de la photo-exposition chronique (16; 17).

#### **3.2. Durée en dialyse et néphropathie initiale**

Selon diverses études observationnelles et analytiques de registres internationaux, la durée en dialyse ainsi que certaines néphropathies initiales sont des facteurs de risque de survenue d'un cancer.

La durée en dialyse reste assez variable d'une étude à l'autre allant d'un à 3 ans, notamment pour le risque de survenue de cancers cutanés (18). Une étude australienne (19) a montré qu'il y avait une relation linéaire entre la durée de la dialyse et le risque de survenue de cancer après transplantation.

Concernant la néphropathie initiale, les patients atteints d'une PKR non transplantés ont un risque accru de cancer hépatique, colorectal et rénal par rapport aux individus appariés dans la population générale (20). Cependant, une diminution du risque global de cancer de 16% est rapportée dans une cohorte de 10166 transplantés rénaux avec PKR par rapport à ceux sans PKR, notamment pour le cancer sur rein natif. Ceci peut en partie être expliqué par la fréquence élevée des néphrectomies chez les patients avec PKR avant transplantation (20). Cependant les porteurs d'une maladie rénale kystique acquise ont un plus grand risque de carcinome rénal, avec une prévalence de 19,4% versus 0,5 % pour ceux sans maladie rénale kystique acquise (21).

D'autre part, les mutations de PKD1 non tronquantes au cours de la PKRAD ont été identifiées comme facteur de risque de CCNM multiples en analyse multivariée ( $p < 0,001$ ) (21).

Dans notre étude, le cas N°2, dont la néphropathie initiale est une PKRAD, est le seul patient ayant développé des lésions cutanées précancéreuses à type de kératose actinique (KA) et de verrues, avec apparition ultérieure d'un CBC. Le phototype de notre patient est clair. Ce même patient a développé un adénocarcinome pulmonaire et un SLPT à type de lymphome T. Il est tabagique chronique à raison de 52 paquet/année.

Sans surprise, les cancers pouvant causer l'IRCT, tels que le myélome, cancers du rein et cancers des voies urinaires, surviennent à des taux plus élevés chez les patients dialysés et en transplantation rénale, que dans la population générale. La récurrence de ces cancers après transplantation reste possible, notamment dans le cadre du myélome (22).

Un risque accru de carcinomes urothéliaux est rapporté en cas d'IRCT secondaire à une néphropathie aux analgésiques notamment l'acide aristolochique. Sa prévalence varie de 14% à 55% selon les études (23; 24).

### 3.3. Lésions précancéreuses

L'infection à *Helicobacter pylori* est un facteur de risque connu de carcinome gastrique chez les patients transplantés. Le portage de verrues, KA, condylome acuminata augmente le risque de développer des CSC (25), comme pour le cas N° 2 de notre étude. L'immunosuppression peut elle-même favoriser le développement de cancers à partir de conditions ou lésions pré-néoplasiques.

### 3.4. Antécédents de cancer chez le receveur

Les transplantés rénaux avec antécédent de cancer sont significativement plus à risque de développer un cancer de novo que les patients sans antécédent de cancer (7,8 % versus 2,8 % ;  $p < 0,0001$ ) (5). Le registre australien et néo-zélandais des transplantés fait mention de 5 % de récurrence de cancer chez les transplantés avec antécédent de cancer versus 0,09 % chez l'ensemble des transplantés (26). Le taux de récurrence varie selon le site anatomique tumoral, l'histologie, le grade et le stade initial. Ainsi, il est recommandé de respecter un délai de 2 à 5 ans avant une éventuelle transplantation chez des patients avec

antécédents de cancer, en raison du potentiel risque de récurrence de la maladie allant jusqu'à 50 % si le patient est greffé dans les 2 ans après rémission (tableaux 4 et 5) (4; 5; 27). Un antécédent de cancer avant transplantation est associé à 1,5 à 3 fois plus de risque de décès par cancer après transplantation, par rapport aux receveurs sans antécédents de cancer (4). Ces patients sont exposés à un double risque : celui du développement d'une nouvelle tumeur et celui de résurgence d'un ancien cancer.

**Tableau 4 : Antécédent de cancer avant transplantation chez le receveur – Estimation du risque de récurrence post-transplantation (27)**

Taux de récurrence		
Faible (0-10 %)	Modéré (11-25 %)	Élevé (> 26 %)
Tumeurs rénales de découverte fortuite	Cancers du corps de l'endomètre	Cancers de la vessie
Lymphomes	Tumeurs de Wilms	Sarcomes
Cancers du testicule	Cancers colorectaux	Cancers cutanés (mélanomes et autres)
Cancers du col de l'utérus	Cancers de la prostate	Cancers du rein symptomatiques ou de taille supérieure à 5 cm
Cancers thyroïdiens	Cancers du sein	Myélomes

**Tableau 5 : Délai minimal requis entre rémission du cancer connu et transplantation (27)**

Moins de 2 ans	2 ans	Entre 2 et à 5 ans (ou plus selon les autres facteurs pronostiques)
Tumeurs rénales de découverte fortuite	Théoriquement tous les cancers indiqués dans les 2 autres colonnes	Mélanomes
Carcinomes <i>in situ</i>		Cancers du sein
Tumeurs vésicales de bas grade		Cancers colorectaux
Carcinomes cutanés basocellulaires		Cancers infiltrants de l'utérus
		Lymphomes
		Cancers de la prostate
		Cancers du rein symptomatiques ou de taille supérieure à 5 cm

### 3.5. Les virus

Plusieurs infections virales sont connues pour être liées à la survenue de cancer en post-transplantation, comme les hépatites virales B et C (cancer du foie), le virus lymphotrope-T humain de type I (lymphomes), le virus de l'herpès (sarcome de Kaposi, lymphome), le virus d'Epstein-Barr (cancer ORL, lymphomes), le papillomavirus (cancer ORL, de l'utérus, génitaux. . .) (4). L'infection prolongée par des virus oncogènes est donc un facteur de risque de cancer important dans ce contexte d'immunosuppression au long cours (tableau 6).

L'Epstein-Barr virus (EBV) est connu pour favoriser certaines tumeurs épithéliales comme les carcinomes indifférenciés du cavum ainsi que les SLPT (28). L'incidence de ces derniers est de 1 à 2% en transplantation rénale (29). Dans notre étude les cas N°2 et 3 ont tous deux développé un SLPT dans un délai de 12 ans après la greffe rénale et un seul avait une infection à EBV (cas N°3). Ce dernier avait sur la sérologie EBV des IgG positifs avant la greffe et n'avait pas reçu de traitement d'induction après la transplantation, mais était sous CsA avec des ciclosporinémies entre 60 et 100 µg/L.

**Tableau 6 : Risque de cancer secondaire chez les transplantés d'organe par rapport à la population générale (3)**

Cancers solides liés aux infections chroniques		
Agent infectieux	Cancer développé	Ratios standardisés d'incidence chez le patient transplanté : SIR (95 %)
VHB/VHC	Cancer du foie	2,13 (1,16–3,91)
HHV8	Sarcome de kaposi	208,0 (114–349)
<i>Helicobacter pylori</i>	Estomac	2,04 (1,49–2,79)
HPV	Col	2,13 (1,37–3,30)
	Vulve et vagin	22,76 (15,8–32,7)
	Pénis	15,79 (5,79–34,4)
	Anus	4,85 (1,36–17,3)
	Oro-pharynx	3,23 (2,40–4,35)

La réactivation du BK polyomavirus après transplantation peut également affecter le risque de survenue de cancer (30). Celle-ci est notée chez plusieurs patients atteints de cancer du rein ou urothélial suggérant un rôle oncogène de ce virus (31).

#### **4. Facteurs de risque liés au donneur**

La transmission d'un cancer par le donneur est un événement rare voir exceptionnel (4; 32), avec une incidence estimée entre 0,01% et 0,05% (30; 33). Selon une revue systématique de tous les cas publiés, des séries de cas et des données de registres sur la transmission du cancer en transplantation rénale, les types de cancer les plus fréquemment transmis sont les cancers du rein (19%), les mélanomes (17%), les lymphomes (14%) et les cancers du poumon (14%) (34).

Selon les recommandations de l'Agence de Biomédecine, un bilan exhaustif du donneur vivant ou en état de mort encéphalique (EME) devra être réalisé afin d'éliminer une maladie néoplasique en cours (35). Comparativement aux receveurs de rein de donneur vivant, les receveurs de rein donneur en EME et à critères élargis ont un risque plus élevé de survenue de cancer (50%), en particulier pour les SLPT, les cancers de rein, les cancers des voies urinaires et gynécologiques (36).

Les recommandations européennes préconisent d'éviter la transplantation d'organe à partir de donneurs ayant un antécédent de cancer (3; 4; 5).

#### **5. Facteurs immunologiques**

Certains allèles HLA chez le receveur sont associés à un risque de survenue de cancer post-transplantation (37; 38). Par exemple, les transplantés d'organes solides avec deux mésappariements HLA-DR ont un risque élevé de 24 % de développer un lymphome B à grandes cellules par rapport aux receveurs sans miss-match HLA-DR (37).

#### **6. Traitement immunosuppresseur**

Les traitements immunosuppresseurs utilisés de manière usuelle après transplantation d'organe sont les corticoïdes, les anti-métabolites, les anti-calcineurines et les inhibiteurs de mTOR. L'immunosuppression prolongée entraîne une altération des mécanismes de surveillance immunitaire pouvant faciliter la prolifération des virus

oncogènes et la carcinogenèse à partir de lésions pré néoplasiques. Ainsi, l'incidence des cancers augmente avec la durée totale de l'immunosuppression (5; 6; 8).

Il existe peu d'arguments expérimentaux ou cliniques permettant d'attribuer un rôle significatif aux corticoïdes dans la survenue de cancers après transplantation (8).

Parmi les anti-métabolites peu prescrits, l'azathioprine (AZA) pourrait présenter un rôle pro-tumoral. Une augmentation des mutations somatiques est observée dans les lymphocytes des patients sous AZA. Au niveau cutané, l'intégration au génome a un effet photo-sensibilisant, entraînant l'accumulation de mutations et le développement de cancers cutanés (8). Le MMF n'a pas d'effet pro-tumoral connu. Ceci pourrait s'expliquer par un recul plus court avec ce dernier (3).

Concernant les anti-calcineurines, un traitement par CsA avec cyclosporinémie basse (75–125 ng/ml) était moins pourvoyeur de cancers ( $p < 0,034$ ), et notamment moins de cancers cutanés (3; 4; 39; 40).

Les sérums antilymphocytaires et l'OKT3 utilisés en traitement d'induction ou pour traiter un rejet prédisposent aux SLPT, le risque de survenue de lymphome non hodgkinien étant de 30 à 80% par rapport aux receveurs sans thérapie d'induction ou n'ayant eu aucun épisode de rejet aigu (41; 42).

Dans une cohorte américaine comportant 111,857 transplantés rénaux, l'utilisation de l'anticorps monoclonal ciblant CD52 (alemtuzumab) en traitement d'induction est associée à un risque accru de lymphome non hodgkinien, de cancer colorectal et de cancer thyroïdien (augmentation de 70 à 200% ou plus) par rapport aux patients n'en ayant pas reçu (43). En revanche, l'augmentation du risque de cancer n'est pas observé chez des receveurs traités par les anticorps anti-IL-2 (comme le basiliximab et le daclizumab) en induction (44; 45).

Certains immunosuppresseurs ont, par contre, un effet « protecteur », comme les inhibiteurs de mTOR (6). Ils sont même utilisés comme traitement anti-tumoral du cancer du sein métastatique et des tumeurs neuroendocrines par exemple (3). Le risque de cancer (notamment CCM) est de 30 à 50% plus faible dans trois méta-analyses d'essais contrôlés randomisés et d'études observationnelles portant sur plus de 9000 transplantés rénaux

traités par rapamycine (mTOR) comparativement à ceux traités par un inhibiteur de la calcineurine (46; 47). Cependant, et compte tenu du risque accru et non négligeable de mortalité chez les patients traités par sirolimus, l'utilisation de ce médicament n'est pas justifiée pour tous les transplantés rénaux (47).

Les essais avec le bélatcept (immunosuppresseur bloquant le signal de co-stimulation CD28) ont montré un risque accru de SLPT, en particulier chez les receveurs EBV-négatifs d'un greffon de donneur EBV-positif, d'où la contre-indication du bélatcept dans ce type d'appariement (48).

D'autre part, une triple immunosuppression au long cours semble augmenter le risque de développer un cancer par rapport à une double immunosuppression (49).

Dans notre étude, un seul patient a bénéficié d'un traitement d'induction par TMG. Tous les patients ont bénéficié d'une trithérapie en entretien par CsA, MMF et corticoïdes. Le délai moyen de survenue des cancers après la greffe est de 11 ans, ce qui souligne le fait que la durée cumulée d'immunosuppression longue constitue un facteur de risque de développer une néoplasie. Le switch vers des inhibiteurs de mTOR n'était pas possible dans notre contexte, le traitement n'étant pas disponible, néanmoins l'immunosuppression a été réduite chez tous les patients dès la découverte de la néoplasie.

## **C. PARTICULARITES DES CANCERS RENCONTRES CHEZ NOS PATIENTS**

### **1. Cancers cutanés : Carcinomes basocellulaire (CBC) et spinocellulaire (CSC)**

Les cancers cutanés sont les plus fréquents après transplantation rénale (3; 4; 10). Il s'agit surtout de carcinomes mais également de mélanome ou de tumeur de Merkel.

Les CSC sont plus fréquents que les CBC avec un rapport CSC/CBC de 2 à 4 pour 1, à l'inverse de la population générale (6; 50; 51). Le délai moyen de survenue après transplantation varie de 4 à 10 ans selon l'âge et la localisation du cancer (8; 50; 51). La localisation des carcinomes dépend aussi de l'âge : dos des mains et tronc avant 40 ans, visage après 40 ans (6) (Fig.6). Ces cancers cutanés sont les plus agressifs (CSC surtout) et susceptibles de récurrences ou de localisations multiples après transplantation rénale (10). Les lésions multiples sont fréquentes (50 % des cas) et l'apparition d'un CSC est un facteur prédictif d'un second cancer (cutané ou extra cutané) (6; 50; 51).

Les CSC se développent souvent à partir de lésions précancéreuses (kératose séborrhéique, hyperplasie sébacée, maladie de Bowen, kératose actinique ou verrues). Ils sont, par ailleurs, plus susceptibles de survenir sur des zones photo exposées en cas forte exposition solaire (52). Le phototype cutané joue également un rôle majeur : les patients au phototype clair ont un risque accru de carcinomes cutanés. Les patients greffés doivent donc éviter de s'exposer au soleil et prendre des mesures de protection nécessaires (crème écran total, port de chapeaux).

Les HPV sont également incriminés dans la survenue des épithéliomas cutanés (53).

Les autres facteurs de risque identifiés dans différentes études sont le sexe masculin et l'âge plus avancé (> 45 ans) (50; 51). La trithérapie immunosuppressive augmente le risque de CSC et réduit leur délai de survenue (8) alors que les faibles doses de CsA semblent associées à une plus faible incidence de cancers cutanés (40).



**Figure 6 : A. Carcinome cutané du menton. B. Carcinome spinocellulaire érosif et croûteux du dos de la main (6).**

La surveillance annuelle permet un diagnostic précoce et réduit la morbidité et la mortalité secondaires aux tumeurs cutanées (6). La prise en charge thérapeutique dépend

du type histologique des lésions, de leur extension locale et de leur nombre. Les lésions superficielles de type CBC ou kératose préépithéliomateuse peuvent être traitées par cryothérapie, électrocoagulation ou photothérapie dynamique. Les lésions tumorales nodulaires doivent bénéficier d'une ablation chirurgicale avec des marges adaptées à la taille de la tumeur et au site. Les métastases ganglionnaires sont traitées par curage simple ou par radiothérapie. Les métastases viscérales relèvent de la chimiothérapie. En cas de lésions multiples et/ou récidivantes ou de métastases, la réduction de l'immunosuppression est indiquée (6; 8). En cas d'épithéliomas récidivants, l'arrêt des inhibiteurs de la calcineurine et leur remplacement par un inhibiteur de mTOR (rapamycine) prévient de nouvelles récurrences (46; 50). L'apparition d'un premier carcinome cutané chez le patient transplanté impose une intensification du suivi dermatologique (tous les trois mois après un CSC) (6; 8). Malgré des formes plus graves au diagnostic, il ne semble pas que ces cancers cutanés soient associés à une surmortalité (3)

Dans notre étude un seul patient (cas N°2) a développé un CBC, des lésions précancéreuses à type de kératose actinique et de verrues. Son phototype cutané étant clair, ceci constitue un facteur de risque supplémentaire. Il a bénéficié d'une résection chirurgicale avec exérèse complète de la lésion. L'immunosuppression n'a été réduite que 2 ans plus tard, non pas pour les lésions cutanées mais devant l'apparition d'un SLPT à type de lymphome T et d'un adénocarcinome pulmonaire. Selon les données de la littérature, la survenue de cancer cutané et sa récurrence prédispose à la survenue d'autres cancers.

## **2. Syndromes Lymphoprolifératifs Post Transplantation (SLPT)**

### **2.1. Epidémiologie**

Les SLPT sont, après les épithéliomas cutanés, le cancer le plus fréquent chez les patients greffés (21 % du total des cancers contre 4 à 6 % dans la population générale). Ils sont associés à une mortalité élevée (61 % à cinq ans) (6). Le risque de développer un SLPT est maximum durant les trois premières années, avec un pic de fréquence la première année. Son incidence après transplantation rénale est de 1 à 2 %, soit un risque relatif multiplié par 20 par rapport à la population générale (6).

## 2.2. Physiopathologie

Les SLPT varient de l'hyperplasie bénigne spontanément régressive aux formes polymorphes et parfois à des pathologies monoclonales T ou B ou à une maladie de Hodgkin. L'EBV peut également être associé chez les patients immunodéprimés à différents types de lymphomes malins non hodgkiniens (LMNH) (8). Ce virus pénètre dans l'hôte via la salive et se multiplie au niveau de la muqueuse de l'oropharynx impliquant les lymphocytes B et les cellules épithéliales du tissu lymphoïde local (54). Durant la primo-infection, la réponse immunitaire de l'hôte est fortement sollicitée pour lutter contre l'infection et la prolifération des lymphocytes infectés (latence du type III). Les effecteurs principaux de cette réponse anti-EBV sont les cellules NK (natural killer) de l'immunité innée et les lymphocytes T CD8+ de l'immunité adaptative (29). Néanmoins, certains lymphocytes B infectés échappent à l'immunité cellulaire et sont protégés de l'apoptose. Ceci est particulièrement vrai pour les lymphocytes B mémoires qui suivent un programme de latence, de type 0 ou I, limité à l'expression des ARN non codants EBER (Epstein Barr Encoding Region) ± EBNA1 (Epstein Barr Nuclear Antigen), et qui sont considérés comme le principal site de persistance de l'EBV (6; 29; 54). La figure 7 illustre bien l'histoire naturelle de l'infection par l'EBV et les différentes phases d'infection et de latence du virus.

Pendant la phase de latence, la réponse immunitaire T permet de contrôler la prolifération des lymphocytes B infectés et la réactivation de l'EBV. Ainsi, un équilibre s'établit entre la multiplication du virus dans l'organisme et l'élimination par les défenses immunitaires des lymphocytes B infectés (6; 29).

En cas d'immunodépression, cet équilibre peut être rompu avec une dysrégulation cytokinique en faveur de la prolifération lymphocytaire B au détriment de la cytotoxicité CD8+ (6; 29). C'est le cas après une transplantation rénale, où les lymphocytes B infectés prolifèrent, favorisant l'apparition de mutations génétiques. Ces mutations associées à l'expression accrue des antigènes viraux de latence EBNA et LMP (latent membrane protein) peuvent déclencher le développement d'un SLPT associé à l'EBV.

Une infection par l'EBV mal contrôlée par le système immunitaire est donc le facteur principal de l'émergence d'un SLPT mais reste insuffisante à elle seule (29). Le terrain génétique, le rôle de l'inflammation chronique liée aux transplantations et les

caractéristiques des drogues immunosuppressives sont des cofacteurs influençant probablement le développement des SLPT (29). Enfin, 20 à 40 % des SLPT ne sont pas associée à l'EBV, comme pour le cas N°2 de notre étude. Ces derniers apparaissent plus tardivement après la greffe, touchent aussi bien les lymphocytes B que les lymphocytes T et seraient de plus mauvais pronostic (55).

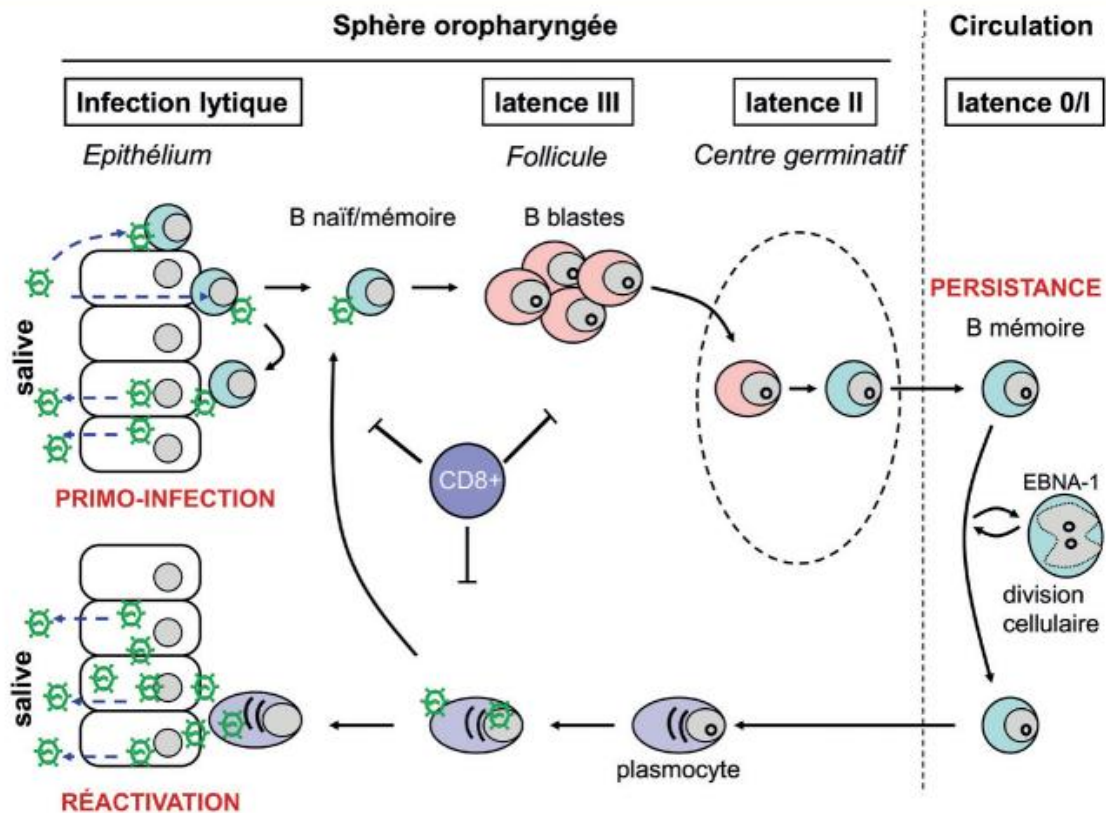


Figure 7: histoire naturelle de l'infection à EBV (29)

### 2.3. Facteurs de risque

Les deux principaux facteurs de risque de SLPT sont la sérologie EBV (receveur séronégatif) et l'intensité de l'immunosuppression notamment la déplétion en lymphocytes T. Un receveur EBV-négatif recevant un greffon EBV-positif (REBV-/DEBV+) est à très haut risque de développer un SLPT avec une incidence de SLPT précoces 10 à 76 fois supérieure et un risque multiplié par 24 par rapport à un receveur EBV positif. Quatre-vingt-dix-huit pour cent des LMNH sont associés à une infection par l'EBV latente (6; 54).

Par ailleurs, les SLPT sont plus fréquents chez les patients ayant reçu un traitement lymphodéplétant, avec une incidence élevée chez ceux traités par OKT3, CsA ou TAC (56; 57). Par contre le MMF n'augmenterait pas ce risque (6), il pourrait même le réduire par un effet inhibiteur sur la prolifération lymphocytaire B (8).

Le tableau 8 permet d'illustrer certains facteurs de risque et caractéristiques des SLPT précoces et tardifs.

**Tableau 7 : SLPT précoces vs tardifs : facteurs de risque et caractéristiques (54)**

Type de PTLD	Facteurs de risque	caractéristiques
<b>PTLD précoces</b>	REBV- Induction par TMG Entretien par TAC Traitement par MMF	Survient < 1 an post-transplantation EBER + Polymorphe Atteinte du greffon Peut répondre à une baisse d'immunosuppression
<b>PTLD tardifs</b>	Age avancé (> 60 ans) Immunosuppression de longue durée	Survient > 1 an post transplantation EBER – Monomorphe Disséminé, extra ganglionnaire (atteinte rare du greffon) Résistant à la baisse d'immunosuppression

#### 2.4. Clinique

L'infection peut être primaire (primo-infection chez REBV-/DEBV+) ou secondaire (réactivation de l'infection à EBV du receveur sous l'influence de l'immunodépression). La primo-infection est plus souvent symptomatique que la réactivation. Les manifestations cliniques vont du syndrome de type mononucléose infectieuse à des symptômes «B» plus constitutionnels compatibles avec un lymphome mettant en jeu le pronostic vital (6; 8; 29; 54).

Quatre-vingt-treize pour cent des SLPT sont de type non hodgkinien (versus 65 % dans la population générale), 3 % des myélomes et 4 % des maladies de Hodgkin. Les lymphocytes B sont à l'origine de la prolifération dans 85 % des cas, plus rarement lymphomes T (58) ou une association B et T et exceptionnellement les cellules NK.

Contrairement à la population générale, la présentation clinique est extra-ganglionnaire dans 70 % des cas, avec atteinte du système nerveux central (30 % des cas), du tube digestif (15 à 30%) et plus rarement des poumons, du foie et de la peau (5 à 10 %). Les atteintes ganglionnaires isolées représentent 20% des cas (6; 8). L'atteinte du greffon se voit dans 18 à 30 % des cas conduisant souvent à une perte du greffon (6; 54). Il existe également de très rares forme d'atteinte naso-orbitaire, 7 cas seulement ont été décrits jusque-là (59).

La survenue des SLPT est bimodale, avec un premier pic précoce au cours de la première année et un second plus tardif. Le SLPT « précoce », est associée à l'infection EBV de novo (latence de type III), avec atteinte du greffon (57%) et peut répondre à la réduction de l'immunosuppression. Le SLPT «tardif» est souvent monomorphe et correspond à des lymphomes non hodgkiniens. Il survient chez les patients âgés et se traduit par une atteinte extra-ganglionnaire (moins d'atteinte du greffon : seulement 15%), et une sérologie EBV négative. Il est résistant à la réduction de l'immunosuppression. Enfin, les lésions de type lymphomes de Hodgkin sont fréquemment associées à l'EBV (latence de type II) et ne régressent pas à l'arrêt du traitement immunosuppresseur. Les facteurs de risque des SLPT «précoce» et «tardif» ainsi que les caractéristiques supplémentaires sont résumées dans le tableau 8 (29; 54).

Parfois le patient est asymptomatique, et le diagnostic positif est retenu sur l'élévation de la charge virale EBV sanguine, constatée lors d'un suivi systématique. Des examens complémentaires, en particulier d'imagerie, comme le PET scanner (tomographie par émission de positron) peuvent mettre en évidence une masse ou du tissu tumoral.

## 2.5. Histologie

L'Organisation mondiale de la santé (OMS) a publié des critères standardisés qui distinguent quatre catégories (6; 8):

- 1- *les formes précoces de SLPT (hyperplasie lymphoïde, lymphoprolifération post-transplantation MNI-like)* : ce sont des hyperplasies polyclonales bénignes (55 % des

cas), touchant essentiellement la sphère oto-rhino-laryngologique et survenant lors d'un épisode de sur-immunosuppression en début de transplantation. Elles régressent après réduction de l'immunosuppression.

- 2- *les lymphoproliférations polymorphes* : il s'agit de 30 % des cas. Ils touchent les ganglions ou des sites extra ganglionnaires et sont caractérisés par une prolifération B maligne souvent monoclonale.
- 3- *les lymphoproliférations monomorphes* : les lymphomes monomorphiques immunoblastiques (15 % des cas) avec atteinte disséminée sont les plus graves. Ils sont caractérisés par une prolifération B monoclonale.
- 4- *les lymphomes de Hodgkin*.

## 2.6. Surveillance et prévention

Il est impératif de surveiller la sérologie de l'EBV chez les patients greffés séronégatifs et chez ceux à haut risque de développer un SLPT (jeunes). Pour les patients à risque (REBV-/DEBV+, faible compatibilité HLA donneur-receveur, un ou plusieurs épisodes de rejet aigu pendant la première année, traitement par anticorps antilymphocytaires poly- ou monoclonaux), une charge virale EBV doit être réalisée dans la semaine qui suit la greffe, puis toutes les 2 à 4 semaines pendant 3 mois, puis 1 fois par mois pendant 3 mois suivants et ensuite 1 fois tous les 3 mois la première année (6; 29). Enfin, un suivi trimestriel ou semestriel est recommandé pendant les deux à trois ans post-greffe. Chez les patients avec une virémie EBV positive, le suivi pourra être prolongé.

Chez les REBV+, le suivi n'est pas recommandé sauf si l'immunosuppression est majorée, comme pour traiter un rejet de greffe (29).

La prévention repose sur la minimisation du traitement immunosuppresseur et sur le traitement antiviral. Il est aussi important de sélectionner les couples donneurs-receveurs en fonction de leurs sérologies EBV (DEBV- pour REBV-).

La réduction de l'immunosuppression sera anticipée chez les patients asymptomatiques avec une charge virale EBV augmentée (29). Chez les patients à risque, l'administration d'un traitement d'induction par des agents déplétant les lymphocytes est à éviter (6) avec cependant un risque de survenue d'un de rejet de greffe. La modification du schéma immunosuppresseur avec introduction d'un inhibiteur de mTOR pourrait avoir son

intérêt. Il faut noter que cette stratégie serait plus efficace dans le traitement des SLPT que dans la prévention et que les résultats des études sont parfois contradictoires (29).

Les immunoglobulines polyvalentes ou le valganciclovir peuvent être utilisés en prophylaxie des patients asymptomatiques, séropositifs pour l'EBV. Le traitement préventif par ganciclovir ou aciclovir peut réduire le risque de survenue du SLPT dans respectivement 38 % et 17 % (60).

## 2.7. Approche curative

Cette approche a pour objectifs :

- d'éliminer les lymphocytes B infectés qui prolifèrent par des anticorps monoclonaux anti-CD20 (rituximab), la polychimiothérapie de type CHOP (cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine et prednisone), ou la RT;
- de restaurer la réponse T cytotoxique anti-EBV, en diminuant le traitement immunosuppresseur ou en utilisant des CTL (cytotoxic T lymphocytes) anti-EBV autologues.

Le seul consensus clairement admis dans le traitement des SLPT est la baisse ou l'arrêt de l'immunosuppression (3; 6). Le taux de réponse varie de 23 à 86 % dans certaines analyses rétrospectives (8), alors qu'il n'est que de 6 % dans d'autres (61). Pour les SLPT malins, en plus de la réduction ou l'arrêt de l'immunosuppression, les options thérapeutiques sont nombreuses : exérèse chirurgicale d'une masse tumorale (notamment digestive), CT, RT et anticorps monoclonaux antilymphocytes B (6).

La preuve de l'efficacité des traitements antiviraux est trop faible pour pouvoir les recommander. Certaines observations suggèrent l'efficacité de l'association cidofovir et immunoglobulines polyvalentes dans des formes réfractaires au traitement par rituximab et CHOP (8; 61).

Le rituximab peut être utilisé en monothérapie en cas de faible masse tumorale et en l'absence de critères de gravité. Pour les patients ayant une réponse partielle après rituximab, une chimiothérapie type CHOP est associée séquentiellement afin de réduire les effets secondaires (6; 8; 29).

L'utilisation de lymphocytes T cytotoxiques anti-EBV est rapportée dans une étude prospective (61). Elle est testée avec succès en greffe de moelle et pourrait être appliquée chez les transplantés rénaux (3; 6; 29). Cette approche est à réserver aux SLPT cérébraux primitifs, aux formes réfractaires et chez les patients en mauvais état général (8). Enfin, les résultats obtenus avec les CTL anti-EBV sont encore trop préliminaires pour pouvoir établir des recommandations (29).

La RT et/ou la chirurgie sont réservées à des lésions uniques et focalisées, ou en urgence en cas de compression d'un organe vital (8).

De nouvelles molécules sont à l'étude comme les anticorps ou les inhibiteurs spécifiques des protéines cruciales des voies de signalisation (29).

Dans notre étude, deux patients ont développé un SLPT. Il s'agit pour le premier (cas N°2) d'un lymphome T anaplasique exprimé sous forme de papulose cutané extensive du visage. Le deuxième cas (cas N°3) a présenté une lymphoprolifération B sous forme de maladie de Waldenström (MW) découverte fortuitement en présence d'une hyperprotidémie. Le délai d'apparition de la maladie après la greffe est de 12 ans pour les deux patients ce qui rejoint les données de la littérature. La sérologie EBV avant greffe est positive chez un patient et inconnue chez le deuxième. Chez ce dernier, elle est positive après la greffe et bien avant la survenue du SLPT. La PCR EBV est positive chez un seul patient (cas N°3). Sur le plan de l'immunosuppression, le cas N°3 n'a pas reçu de TMG et le traitement d'induction est inconnu pour le cas N°2, greffé en Egypte. En entretien, les deux patients étaient sous CsA, corticoïdes et MMF. Les doses de CsA ont été réduites, faute de disponibilité des inhibiteurs des mTOR, ainsi que les doses de MMF.

Il s'agit dans ces deux cas de manifestations rares que nous discutons ci-dessous.

## 2.8. Les SLPT rencontrés dans notre étude

### 2.8.1. Lymphome cutané à lymphocytes T (LCLT)

Les SLPT cutanés sont rares et sont en troisième position des tumeurs cutanées post-transplantation après les carcinomes cutanés et la MK (62). Seule une minorité de SLPT sont d'origine lymphocytaire T et le lymphome cutané primitif à lymphocytes T (LCLT) est extrêmement rare (63). Chez les transplantés, la peau est en effet un site de prolifération

lymphoïde extra-ganglionnaire inhabituel, contrairement au tube digestif, à l'organe transplanté et au système nerveux central, plus fréquemment atteints (62).

Dans une étude européenne multicentrique étudiant 35 cas de SLPT cutanés, 68.7% étaient des lymphoproliférations T, proportion contrastant avec les données de la littérature (64). La mycose fongoïde (MF) est le sous-type de CTCL le plus courant (50%) (62; 64) suivi des lymphoprolifération cutanées CD30+ (62), comme dans la population générale. Dans notre étude, le cas N°2 a développé un LCLT anaplasique CD30+ dans un délai de 12 ans après la greffe, alors que ce délai varie en moyenne de 6 à 9 ans selon les études (63; 64).

Les atteintes cutanées des SLPT pures sont le plus souvent comparables à celles observées lors des lymphomes cutanés de la population des immunocompétents (62). Pour le phénotype T, les aspects cliniques coïncident avec ceux de la MF en plaques ou de lymphome CD30+ sous forme de nodules uniques ou groupés, qui apparaissent tardivement après la transplantation (62; 64). C'est le cas chez notre patient (cas N°2) qui a présenté une papulose extensive du front et du visage. L'EBV est habituellement absent in situ en sonde EBER et chez notre patient la PCR EBV est négative.

Pour les lymphomes CD30+, le type est fréquemment anaplasique et une pénétration en profondeur des nodules vers le muscle est possible et semble de mauvais pronostic (62). Contrairement à la population générale, le pronostic est plus mauvais en transplantation rénale (62; 63; 64). Notre patient (cas N° 2) a reçu une CT (7 séances) à base de Paclitaxel 800 mg et Carboplatine 160 mg par séance, et une RT frontale. Il a également reçu une RT pour un adénocarcinome pulmonaire qu'il a développé simultanément à son LCLT, le tout associé à une réduction de l'immunosuppression. L'évolution est marquée par une extension ganglionnaire du lymphome, deux mois après la fin de sa CT et RT et le décès deux mois plus tard suite à une infection par la Covid-19. Dans une étude multicentrique européenne (64), 6 patients sur 9 avec un LCLT CD30+ sont décédés au cours du suivi (soit 67%), dont 5 avec une progression du lymphome, ce qui est le cas de notre patient. Enfin, les facteurs pronostiques des SLPT cutanée restent à ce jour non connus (62).

### 2.8.2. La Maladie de Waldenström (MW)

La MW est un sous-type de lymphome non hodgkinien indolent (à évolution lente) qui touche les petits lymphocytes. Il s'agit d'un syndrome lymphoprolifératif B caractérisé par une infiltration médullaire par des cellules lymphoplasmocytaires monotypiques et une immunoglobuline M (IgM) monoclonale sérique. C'est une maladie rare représentant 1 à 2% des hémopathies malignes, avec une incidence d'environ trois par million de personnes par an (65). L'âge médian des patients est de 63 à 68 ans avec une prédominance masculine (65).

L'étiologie de la MW reste inconnue. Elle semble être sporadique, bien qu'il existe certaines formes familiales. Le plus grand facteur de risque connu pour développer la MW est d'avoir une gammopathie monoclonale à signification indéterminée (MGUS) à IgM (65). La surproduction d'IgM dans la MW entraîne une hyperviscosité sanguine provoquant de nombreux symptômes : anomalies de la coagulation, saignements anormaux sous forme d'épistaxis, gingivorragies, hémorragies digestives, fatigue, céphalées, infections, vertige, troubles visuels, essoufflement, confusion voir démence (65).

En transplantation, le SLPT correspond rarement à une prolifération des plasmocytes monoclonaux, et encore plus rarement avec syndrome d'hyperviscosité (SH) (66). Le SLPT plasmocytaire est une forme rare et inhabituelle de SLPT monomorphe signalée comme étant un myélome plasmocytaire ou un plasmocytome extramédullaire chez les enfants et les adultes receveurs de transplantation d'organe solide (65). Certains cas de MW sont décrits après transplantation hépatique (66; 67), associés à un SH mais pas à une infection EBV. Aucun cas de MW après transplantation rénale n'a été rapporté dans la littérature à ce jour.

Dans notre étude, le cas N°3 âgé de 65 ans présente une MW diagnostiquée fortuitement en présence d'une hyperprotidémie, avec à l'électrophorèse des protéines sérique un pic  $\beta$ -2 globuline à 62g/L, à l'immunofixation des protéines sérique une IgM kappa, et la présence de 26 % de lymphocytes au myélogramme. Le dosage des chaînes légères d'immunoglobulines dans le sang met en évidence un pic kappa à 362 mg/L et le rapport Kappa/Lambda était élevé à 18.75. La PCR EBV est positive chez notre cas.

L'atteinte rénale au cours de la MW est souvent glomérulaire en rapport avec des dépôts non organisés d'immunoglobuline monoclonale type IgM. Une cryoglobulinémie

types 1 et 2 peut se voir ainsi qu'une amylose AL. L'atteinte tubulo-interstitielle est beaucoup plus rare (68).

Chez notre patient, la protéinurie de Bence Jones est positive avec identification de chaînes libres kappa dans les urines. La recherche de cryoglobulinémie est négative mais la biopsie rénale est en faveur d'une cryoglobulinémie de type I.

Les principales options thérapeutiques comprennent les agents alkylants, les analogues nucléosidiques et le rituximab, en monothérapie ou en association. Les résultats préliminaires des études testant de nouvelles combinaisons de CT sont encourageants, mais aucune association thérapeutique n'a fait la preuve de sa supériorité. De plus, une réponse complète est très rarement obtenue et la survie sans traitement reste courte pour la plupart des patients (69).

Notre patient reçoit à ce jour une CT faite de Rituximab (375 mg/m<sup>2</sup>) / Bendamustine (162 mg) / Méthylprednisolone (80mg) associée à une baisse de l'immunosuppression.

### **3. Adénocarcinome pulmonaire**

Le cancer du poumon est le premier cancer dans le monde, que ce soit en termes d'incidence (1.35 million) ou de mortalité (1.18 millions) (70). En 2000, en France, ce cancer était, par sa fréquence, au 2ème rang chez l'homme (après le cancer de la prostate) et au 4ème rang chez la femme (après le cancer du sein, le cancer colorectal et le cancer du corps de l'utérus) (70). Il représente la première cause de mortalité par cancer dans les pays industrialisés avec une prédominance masculine (70; 71). Une étude rétrospective marocaine monocentrique menée de 1994 à 2004 a montré que 8.4% des cancers étaient pulmonaires (70), avec 88,5 % d'hommes et 11,5 % de femmes, ce qui rejoint les données du registre des cancers de Casablanca (72) ainsi que les données européennes (70; 71). Néanmoins la prédominance masculine tend à diminuer à cause de l'augmentation du tabagisme chez la femme. En effet, 95% des cancers broncho-pulmonaires (CBP) sont liés à un tabagisme excessif (71).

Peu de données sur le cancer du poumon existent chez les patients greffés rénaux. Dans une étude rétrospective au CHU de Nancy portant sur 504 greffés rénaux entre 1985 et 1995, 17,78 % des cancers sont des tumeurs bronchiques (71). Il a été démontré dans cette

étude que le risque de développer ce type de cancer chez un transplanté rénal n'est pas plus important que dans la population générale française malgré le traitement immunosuppresseur. Selon étude rétrospective multicentrique française de 2003 à 2012 (Foch, Bichât et Necker) et portant sur les CBP survenus après greffe rénale comparés à des témoins non transplantés (73), l'incidence du CBP chez les greffés rénaux est de 2.55/1000 patients-année. L'âge médian des patients est de 60 ans et 80% sont des hommes, comme dans la population générale (73). Le tabac étant le facteur de risque principal de développer un CBP, tous les hommes atteints dans cette étude sont fumeurs avec une médiane de 30 PA. Le délai entre l'exposition et la survenue du CBP varie de 10 à 15 ans, ce qui explique que 75% d'entre eux n'apparaissent que dans les cinquième et sixième décades (71).

Dans notre étude, le cas N°2 âgé de 61 ans présente un adénocarcinome pulmonaire infiltrant classé T4 découvert fortuitement lors du bilan d'extension d'un LCLT. Il est tabagique chronique (52 PA). Ceci rejoint les données de la littérature où la majorité des cancers sont diagnostiqués au cours d'examens de routine chez des patients greffés rénaux fumeurs (73). Soixante-dix pour cent sont des stades III ou IV, la survie globale après diagnostic est de 19 mois, le décès étant relié au cancer chez 87 % des greffés rénaux (73). Malgré un suivi médical régulier, le diagnostic est le plus souvent fait à un stade avancé et le pronostic global est sombre (73).

Notre patient a reçu une CT à base de Paclitaxel 800 mg et Carboplatine 160 mg par séance, visant à la fois son CBP et son LCLT, et par RT pulmonaire. Il est décédé dans un délai de 10 mois après le diagnostic de ses deux cancers (LCLT et CBP), le décès n'étant pas lié à sa néoplasie mais à une infection par la Covid-19.

#### **4. Cancer du cavum**

L'incidence du cancer du cavum varie de 0,5-2/100 000/an dans les zones à faible endémie, à 30-80/100 000/an dans les zones à forte endémie (74). On distingue deux grands types histologiques : les carcinomes épidermoïdes, kératinisants ou non, qui réalisent les types I et II de l'OMS, et les carcinomes indifférenciés dits UCNT (Undifferentiated Carcinoma of Nasopharyngeal Type), qui constituent le type III. Ce type III représente entre 65 % (Amérique du nord) et 95 % (Chine) des cas (74).

Au Maroc, comme c'est le cas des autres pays du Maghreb, l'incidence du cancer du cavum est élevée. Le pic se situe vers 40-50 ans, avec une distribution souvent bimodale et l'homme est plus fréquemment touché que la femme (74; 75). Une étude de 344 cas de cancer du cavum recensés dans le centre d'Oncologie Al Azhar – Rabat, de Juillet 1994 à Décembre 2004, montre que 70.9% des cas étudiés sont des hommes et 29.1 % des femmes (75). Il n'y a pas d'agent étiologique clairement identifié. L'EBV est fréquemment retrouvé dans les carcinomes indifférenciés. Des formes familiales ont été décrites, mais restent rares (74).

L'EBV est connu pour favoriser les SLPT et les tumeurs épithéliales particulières telles que le carcinome nasopharyngé indifférencié. Après revue de la littérature, un total de 7 SLPT de la zone naso-orbitaire ont été identifiés (76; 77; 78; 79; 80; 59). La médiane d'âge des patients est de 53 ans. Le délai d'apparition après transplantation varie de 4 à plus de 10 ans. Tous étaient des transplantés d'organes solides, dont 3 transplantés rénaux, 3 pulmonaires et 1 transplanté cardiaque. La majorité des cas (83%) avait des résultats positifs pour l'EBV. Le cas N°1 de notre étude est un homme âgé de 40 ans, ayant présenté un carcinome indifférencié du cavum survenu 4 ans après transplantation rénale. Notre patient avait un antécédent familial de cancer du cavum chez son frère. Sur la sérologie EBV, l'IgG était positive et la PCR EBV était négative. Ainsi, le cancer du cavum ne serait pas lié à l'EBV, mais possiblement à une prédisposition familiale.

Ce cancer présente un taux élevé de métastases ganglionnaires et viscérales qui explique une partie des échecs thérapeutiques. Le traitement de référence est la RT externe, associée à une CT concomitante dans les formes évoluées (74). Notre patient a bénéficié de 35 séances de RT sur une durée de 1 an. La posologie du traitement immunosuppresseur a été réduite. L'évolution à 1 an est marquée par une amélioration clinique et radiologique avec régression quasi-totale du processus lésionnel. En cas de récurrence locale, une nouvelle RT peut permettre un contrôle local (74). C'est le cas de notre patient qui a présenté une récurrence localisée de son cancer, neuf mois après arrêt de la RT. Il a ensuite été perdu de vue et a poursuivi son suivi en France.

La survie après le début du traitement ne diffère pas selon le sexe et l'évolution vers le décès ne dépend pas de l'âge des patients atteints du cancer du cavum (75). La durée

moyenne de survie après le début du traitement est de  $1,34 \pm 1,88$  an selon l'étude marocaine menée au centre d'oncologie Al Azhar (75).

## **5. Glioblastome cérébral**

Le glioblastome est connu pour son caractère agressif. Le pronostic reste sombre avec une espérance de vie médiane de 15% à 17mois (81), et un taux de survie de 5% à 5ans. Il peut survenir à tout âge, mais affecte les adultes entre 45 et 70 ans. Son incidence augmente en fréquence avec l'âge et affecte plus d'hommes que de femmes (82). Le cas N°4 de notre étude, âgé de 44 ans, a développé un glioblastome cérébral après 11 ans de greffe rénale sans incrimination d'une infection virale par EBV. La prévalence du glioblastome chez le transplanté est méconnue : aucun cas n'a été décrit dans la littérature. Un cas de leiomyosarcome du système nerveux central (sinus caverneux) a été décrit en 2003 en France (83) chez un greffé rénal entrant dans le cadre d'un SLPT lié à l'EBV. En effet, 30 % des SLPT ont des localisations au niveau du système nerveux central (6; 8).

La manifestation clinique du glioblastome n'est pas spécifique, elle dépend plus de sa localisation que de ses propriétés pathologiques. Les patients restent asymptomatiques, jusqu'à l'apparition de signes généraux (céphalées, nausées, vomissements voire des crises convulsives) ou de troubles neurologiques moteurs, sensoriels, phasiques ou autres. Notre patient avait présenté des vertiges avec céphalées et vomissements, puis des crises convulsives avec une hémiparésie.

Le traitement du glioblastome repose sur l'éradication complète de la masse tumorale. Une résection chirurgicale, aussi complète que possible, permet de diminuer l'effet de masse lié à la tumeur. Elle sera suivie d'une radio-chimiothérapie concomitante durant six semaines. Une étude multicentrique de phase III a démontré que la radio-chimiothérapie, comparée à la RT seule, améliore la survie médiane (14,6 versus 12,1mois). Celle-ci est à 2 ans de 26,5 versus 10,4% (84). Notre patient a bénéficié d'une radio-chimiothérapie complète. L'éradication chirurgicale n'a pas pu être réalisée vu la localisation et l'envahissement des structures adjacentes.

Le traitement immunosuppresseur constitue le principal facteur de risque de cancérogénèse chez les transplantés, et donc chez notre patient. Ce dernier était sous

ciclosporine pendant 11 ans de greffe rénale, avec un taux sérique résiduel moyen entre 50 et 100 µg/l, ne témoignant pas d'un surdosage.

## **6. Association de plusieurs cancers chez un même patient**

Dans notre étude, le cas N°2 a développé 3 types de cancers : un CBC, un SLPT de type lymphome cutané T et un adénocarcinome pulmonaire. Ces 3 cancers sont survenus 10 et 12 ans après transplantation rénale.

Il n'existe pas d'études s'intéressant à des patients ayant développé plusieurs cancers en post-transplantation. Néanmoins plusieurs facteurs de risque de cancer post-transplantation sont identifiés et notre patient en présente plus d'un. Sa néphropathie initiale est une PKAD, connue pour être un facteur de risque de CCNM après transplantation rénale (11). Son phototype clair et ses lésions cutanées précancéreuses (KA et verrues) constituent également un facteur de risque supplémentaire à ce type de cancers. En effet, notre patient a développé, 10 ans après greffe rénale, un CBC au niveau du mamelon gauche traité par résection chirurgicale complète.

Pour notre patient, le traitement immunosuppresseur est de longue date, associant CsA, corticoïdes et MMF, en plus d'un tabagisme chronique à raison de 52 PA, et d'une consommation chronique d'alcool. Etant greffé en Egypte (pas de compte rendu), nous ignorons s'il a reçu un traitement d'induction. Il a ensuite développé, 12 ans après greffe rénale un lymphome cutané T avec découverte simultanée d'un adénocarcinome pulmonaire stade 4. Le tabac étant le principal facteur de risque de CBP, c'est donc le premier facteur incriminé chez notre patient.

Selon les données de la littérature, la survenue d'un cancer cutané après transplantation est un facteur prédictif de développer un second cancer cutané ou autre (50; 51), ce qui est le cas chez notre patient. Malgré la découverte de multiples lésions cutanées et du CBC chez notre patient, l'immunosuppression n'a été réduite que 2 ans plus tard (suite à la découverte du LCLT et du CBP). Tous ces facteurs réunis (environnementaux, étiologie de l'IRCT et iatrogènes) pourraient expliquer la survenue des 3 cancers chez notre patient.

## D. PREVENTION ET DEPISTAGE

Bien que l'incidence globale du cancer chez les greffés soit plus élevée que celle de la population générale, les avantages et les inconvénients du dépistage systématique du cancer n'a pas fait l'objet d'une évaluation approfondie après la transplantation (4; 8). Une stratégie individualisée de prévention des cancers doit être mise en place. Le sevrage tabagique doit être proposé systématiquement, ainsi qu'une éducation sur les risques de la photo-exposition. Chez les patients aux antécédents de consommation excessive d'alcool, le maintien d'un suivi rapproché en addictologie est fondamental afin de prévenir les récives. La vaccination contre l'HPV pourrait permettre de réduire le risque de lésions liées à ce virus (3). Les tests de dépistage de cancer chez les transplantés sont les mêmes que ceux recommandés pour la population générale, avec des examens cutanés réguliers supplémentaires pour identifier les mélanomes et CCNM (4). Un certain nombre de recommandations ont été établies et sont résumées dans le tableau 8. La prévention varie pour chaque type de cancer (8).

**Tableau 8 : dépistage et prévention des cancers spécifiques après transplantation (8)**

	<i>Dépistage</i>	<i>Prévention</i>
Peau et lèvres	Suivi dermatologique annuel	Réduction de l'exposition solaire
Col de l'utérus	Suivi gynécologique annuel (frottis)	Vaccination anti-HPV (selon les indications de la population générale)
Sein	Identique à la population générale	–
Prostate	Identique à la population générale	–
Côlon, rectum	Identique à la population générale	–
Rein	Échographie chez les patients à risque	–

## E. MORTALITE ET CANCER EN TRANSPLANTATION RENALE

Chez les transplantés rénaux, l'arrêt de l'immunosuppression et la remise en dialyse permettent dans certains cas une régression tumorale et une amélioration de la survie (5).

Néanmoins, dans la plupart des cas, la mortalité globale induite par un cancer en transplantation rénale est très importante (5). Comme en dialyse, la principale cause de mortalité des transplantés reste cardiovasculaire, toutefois, le cancer reste la deuxième cause de mortalité, place occupée auparavant par les infections. Une telle augmentation de la mortalité par cancer semble être due à l'importance croissante des immunosuppresseurs en transplantation rénale.

# CONCLUSION

Le cancer est une cause de morbidité et de mortalité importantes chez les receveurs de greffe rénale. L'incidence des cancers augmente avec le temps après la transplantation rénale, et l'incidence et la mortalité globales des cancers sont au moins deux fois plus élevées que dans la population générale. Les risques absolus de cancer sont plus élevés pour les CCNM et pour les cancers viro-induits, notamment les SLPT. La combinaison d'immunosuppression et d'infection virale chez les receveurs contribue à l'augmentation de ces risques. Les patients avec un antécédent de cancer nécessitent une évaluation approfondie avant transplantation, et une période d'attente de 2 à 5 ans après rémission est souvent nécessaire avant d'envisager une transplantation rénale. Malgré le fardeau plus lourd du cancer chez les transplantés rénaux, il existe des preuves limitées pour guider les pratiques de dépistage du cancer chez les receveurs de rein et chez les donneurs. Par conséquent, les recommandations pour le dépistage du cancer reposent en grande partie sur celles de la population générale. Chez les transplantés rénaux qui développent un cancer, les stratégies thérapeutiques associent une réduction de l'immunosuppression, CT, RT et autres moyens thérapeutiques en fonction du type de cancer. Les inhibiteurs de mTOR sont utiles dans la prévention du CCNM récurrent. Enfin, le cancer chez le patient transplanté requiert une prise en charge oncologique spécifique, tant en termes de dépistage que de choix de traitement et de surveillance. La prise en charge de ces patients nécessite la rencontre d'experts en transplantation, en cancérologie et en pharmacologie clinique afin d'optimiser chaque traitement et en limiter les risques de toxicité.

# RESUME

## **Les complications néoplasiques en transplantation rénale: Expérience du Service de Néphrologie-Dialyse-Transplantation Rénale du CHU de Rabat – A propos de 4 cas**

**Auteur :** Salma BENBEKHA

**Mots clés :** néoplasie – transplantation rénale – syndromes lymphoprolifératifs post-transplantation – épithéliomas cutanés – carcinome broncho-pulmonaire – glioblastome

**Introduction :** Le cancer est la deuxième cause de morbidité et de mortalité en transplantation rénale après les causes cardiovasculaires. Nous rapportons dans cette étude notre expérience à travers quatre cas cliniques. L'objectif de notre travail est de rapporter les différentes atteintes néoplasiques en transplantation rénale, leur mode de découverte, l'évolution sur le plan néoplasique, les différentes modalités de prise en charge et la répercussion sur la gestion du traitement immunosuppresseur.

**Matériels et méthodes :** Il s'agit d'une étude rétrospective observationnelle ayant recensée quatre cas de néoplasies après transplantation rénale, de janvier 1998 à octobre 2020, au service de transplantation rénale du CHU Ibn Sina de RABAT.

**Résultats :** Tous nos patients sont des hommes avec un âge moyen de 52 ans. Tous ont bénéficié d'une greffe rénale par donneur vivant. Un seul patient a bénéficié d'un traitement d'induction par TMG et tous recevaient des corticoïdes, de la CsA et du MMF en traitement d'entretien. Le délai moyen de survenue de la néoplasie après greffe est de 11 ans. Deux patients ont développé un SLPT dont un associé à l'EBV : un LCLT et une MW. Trois patients ont développé une tumeur solide : 1 cancer du cavum, 1 glioblastome cérébral, 1 CBP. Ce dernier a également présenté un CBC et un SLPT, soit 3 cancers. Chaque patient a bénéficié d'un traitement spécifique pour son cancer associé à une baisse d'immunosuppression. L'évolution est marquée par 2 décès, un patient est perdu de vue et un est en cours de CT. Sur le plan néphrologique, la créatinine est restée stable chez tous nos patients. Un seul a présenté une atteinte rénale à type de cryoglobulinémie de type I (associée à la MW).

**Discussion/conclusion :** Les risques de cancer après transplantation rénale sont les plus élevés pour les CCNM et pour les cancers viro-induits, notamment les SLPT. La combinaison d'immunosuppression et d'infection virale chez les receveurs contribue à l'augmentation de ces risques. Les stratégies thérapeutiques associent une réduction de l'immunosuppression, et d'autres moyens thérapeutiques spécifiques en fonction du type de cancer. La prise en charge de ces patients doit être multidisciplinaire.

## نبذة مختصرة

مضاعفات الأورام في زراعة الكلى: تجربة مصلحة أمراض الكلى – غسيل الكلى – زراعة الكلى، بالمركز الاستشفائي الجامعي ابن سينا بالرباط – دراسة حول 4 حالات

تأليف سلمى بنبخ

**الكلمات المفتوحة:** الورم – زرع الكلى – متلازمات التكاثر اللمفاوي بعد الزرع – الأورام الظهارية الجلدية – سرطان الرئة والشعب الهوائية – الورم الأرومي.

**مقدمة:** يعد مرض السرطان ثاني الأسباب التي تؤدي إلى تفشي الأمراض والوفيات في مجال زراعة الكلى، بعد أمراض القلب والشرابيين. سنتطرق في هذه الدراسة إلى تجربتنا من خلال أربع حالات سريرية. يستهدف عملنا هذا الإبلاغ عن الاضطرابات الورمية المختلفة في زراعة الكلى، وطريقة اكتشافها وتطورها على مستوى الأورام، وكذا مختلف طرق التكفل وتأثيرها على تدبير استعمال مثبطات المناعة.

**الأدوات والمناهج:** يتعلق الأمر في هذا البحث بدراسة رصدية بأثر رجعي حددت أربع حالات من الأورام بعد زراعة الكلى، ابتداء من يناير 1998 إلى أكتوبر 2020، بمصلحة زراعة الكلى بالمركز الاستشفائي الجامعي ابن سينا بالرباط.

**النتائج:** جميع مرضانا ذكور بمتوسط عمر 52 سنة. استفاد كل منهم من زرع كلى من متبرعين أحياء. واستفاد مريض من بينهم من معالجة استقرائية عن طريق التيموجلوبولين المضادة للخلايا التيموسية (TMG)، بينما تلقى جميع المرضى الكورتيكويد والسيكلوسبورين أ (CsA) والميكوفينولات موفيتيل (MMF)، كعلاج مستمر. وتبين أن المدى المتوسط لظهور الأورام بعد الزرع هو 11 عاما. وقد طور مريضان أعراض التكاثر اللمفاوي (SLPT)، تزامنت إحدى الحالتين بفيروس ابشتاين بار (EBV): سرطان الغدد اللمفاوية التائية الجلدية (LCLT) ومرض والدينستروم (MW). كما طور ثلاثة مرضى أوراما صلبة: سرطان تجويفي (cancer de cavum)، ورم أرومي دقيقي (glioblastome cérébral)، ورم الرئة والشعب الهوائية (BCP). طور مريض هذه الحالة أيضا سرطان الخلايا القاعدية (CBC) وأعراض التكاثر اللمفاوي (SLPT)، أي ثلاث سرطانات. وقد استفاد كل مريض من العلاج الخاص المناسب لورمه للحد من كبت المناعة. نتج عن تطور هذه الحالات وفاة شخصين وفقدان أثر مريض واحد، في حين استمر مريض فقط في تلقي العلاج الكيميائي. وعلى مستوى مرض الكلى، ظل الكرياتينين مستقرا لدى جميع المرضى، بينما عرف مريض واحد اختلالا كلويا من نوع كريوجلوبولين بالتزامن مع مرض والدينستروم (MW).

**المناقشة والاستنتاج:** إن مخاطر الإصابة بالسرطان بعد زرع الكلى هي الأعلى نسبة فيما يخص السرطانات الجلدية الغير الميلانومية والسرطانات التي يسببها الفيروس، ومتلازمات التكاثر اللمفاوي (SLPT) على الخصوص. كما أن تزامن كبت المناعة مع العدوى الفيروسية لدى الأشخاص الذين استفادوا من زرع الكلى، يؤدي إلى ارتفاع المخاطر لديهم. بناء على هذا، تعمل استراتيجيات العلاج على الجمع بين الحد من كبت المناعة ووسائل علاجية خاصة حسب نوع الورم. وتجدر الإشارة إلى أن العناية بهؤلاء المرضى تستوجب تدخل مختلف التخصصات.

# ABSTRACT

## **Neoplastic complications in renal transplantation : experience in the department of nephrology, dialysis and renal transplantation at the CHU of Rabat – 4 study cases**

**Author :** Salma BENBEKHA

**Key words :** neoplasia – renal transplantation – post-transplantation lymphoproliferative disorder (PTLD) – skin epithelioma – broncho-pulmonary carcinoma (BPC) – glioblastoma

**Introduction :** cancer is the second cause of morbi-mortality in renal transplantation after cardiovascular diseases. In this study, we report our experience with 4 study cases. Our goal is to report the different neoplastic complications in renal transplantation, how they're discovered, their evolution, the modalities of patient care and their consequences on the immunosuppressor treatment.

**Materials and methods :** this is a retrospective observational study from january,1998 to October,2020, who has identified 4 cases of neoplasia after renal transplantation in the department of renal transplantation at the CHU Ibn Sina of Rabat.

**Results :** All patients are men with the median age of 52 years. They all received a renal transplant from living donors. One patient received an induction treatment by TMG and all received corticosteroids, CsA and MMF as treatment maintenance. The median time of neoplastic occurrence after transplantation was 11 years. Two patients developed PTLD, one of whom is associated with EBV : cutaneous t-cell lymphoma (CTCL) and Waldenström disease (WD). 3 patients developed a solid tumor : 1 nasopharyngeal cancer, 1 glioblastoma, 1 BPC. This last one also presented a basal cell carcinoma and a PTLD, thus 3 cancers. Each patient received a specific treatment for his cancer associated with the decrease of the immunosuppressor therapy. Two patients died, one was lost to follow up and one remains under chemotherapy. Regarding nephrological evolution, creatinin level remained stable for all patients. One of the patients presented type I cryoglobulinemia as a renal complication (associated to WD).

**Discussion/conclusion :** the risks of cancer after renal transplantation are highest for non-melanoma skin cancer and viro-induced cancers, especially PTLD. The combination of immunosuppression and viral infections in kidney recipients contribute to increase these risks. Therapeutic strategies consist on specific treatments of each cancer and decreasing the immunosuppressor therapy. Patient care must be multidisciplinary.

# REFERENCES

1. Eric A, Engels MD, Ruth MPH, Pfeiffer M, Joseph F, Fraumeni MD, et al. *Spectrum of cancer risk among US solid organ transplant recipients*. 2011, JAMA, pp. 306: 1891–901.
2. Pessione F, Rebibou JM, Aubin F, Loty B. *Augmentation du risque de cancer post-greffe dans le registre national des greffes d'organes en France (CRISTAL). Greffes rénales, hépatiques et thoraciques de 1990 à 2005*. 2007, 7e Congrès Annuel de la Société francophone de transplantation, p. 97.
3. Guillemin A, et al. *Cancers solides après transplantation d'organe : épidémiologie, pronostic et spécificités de prise en charge*. s.l. : Bull Cancer, 2017.
4. Eric, Au Germaine Wong and Jeremy R. Chapman. *Cancer in kidney transplant recipients*. s.l. : Nature Reviews | ONCONEPHROLOGY Macmillan Publishers Limited, part of Springer Nature., 2018.
5. Nicolas Janus, Vincent Launay-Vacher , Jean-Marc Ferrero, Juliette Thariat. *Risque de cancer chez les dialysés et transplantés rénaux*. 3, s.l. : Bulletin du Cancer, 2012, Vol. 99, pp. 285-293.
6. Mourad, G., Serre, J.-E., Alméras, C., Basel, O., Garrigue, V., Pernin, V., & Le Quintrec, M. *Complications infectieuses et néoplasiques après transplantation rénale*. 6, 2016, Néphrologie & Thérapeutique, Vol. 12, pp. 468–487.
7. Ulrich C, Kanitakis J, Stockfleth E, Euvrard S. *Skin cancer in organ transplant recipients: where do we stand today?* 8, 2008, Am J Transplant, pp. 8-2192.
8. Ducoux, Didier. *Cancers après transplantation rénale*. 2017, Traité de néphrologie, pp. 677-682.
9. Webster, A. C., Craig, J. C., Simpson, J. M., Jones, M. P. & Chapman, J. R. *Identifying high risk groups and quantifying absolute risk of cancer after kidney transplantation: a cohort study of 15,183 recipients*. 2007, Am. J. Transplant 7, Vol. 7, pp. 2140–2151.
10. C. Antoine, P. Landais. *Épidémiologie des cancers en transplantation rénale*. 2, avril-mai-juin 2003, Le Courrier de la Transplantation, Vol. 3.
11. Stewart, J. H. et al. *The pattern of excess cancer in dialysis and transplantation*. 2009, Nephrol. Dial. Transplant, Vol. 24, pp. 3225-3231.
12. Villeneuve, P. J. et al. *Cancer incidence among Canadian kidney transplant recipients*. 2007, Am. J. Transplant, Vol. 7, pp. 947-948.

13. Kasiske, B. L., Snyder, J. J., Gilbertson, D. T. & Wang, C. *Cancer after kidney transplantation in the United States*. 2004, Am. J. Transplant, Vol. 4, pp. 905-913.
14. Navarro, M. D. et al. *Cancer incidence and survival in kidney transplant patients*. 2008, Transplant. Proc., Vol. 40, pp. 2936-2940.
15. Saidi RF, Dudrick PS, Goldman MH. *Colorectal cancer after renal transplantation*. 2003, Transplant Proc, Vol. 35, pp. 1410-1412.
16. Hardie IR, Strong RW, Hartley LC, Woodruff PW, Clunie GJ. *Skin cancer in Caucasian renal allograft recipients living in a subtropical climate*. 1980, Surgery, Vol. 87, pp. 177-183.
17. Hartevelt M, Bouwes Bavinck J, Kootte A, et al. *Incidence of skin cancer after renal transplantation in the Netherlands*. 3, 1990, Transplantation, Vol. 49, pp. 506-509.
18. Kauffman HM, Cherikh WS, McBride MA, Cheng Y, Hanto DW. *Post-transplant de novo malignancies in renal transplant recipients: the past and present*. 2006, Transpl Int, Vol. 20, pp. 19-607.
19. Wong, G. et al. *Time on dialysis and cancer risk after kidney transplantation*. 2013, Transplantation, Vol. 95, pp. 114-121.
20. Wetmore, J. B. et al. *Polycystic kidney disease and cancer after renal transplantation*. 25, 2014, J. Am. Soc. Nephrol., pp. 2335-2341.
21. Schwarz, A., Vatandaslar, S., Merkel, S. & Haller, H. *Renal cell carcinoma in transplant recipients with acquired cystic kidney disease*. 2007, Clin. J. Am. Soc. Nephrol, Vol. 2, pp. 750-756.
22. Vajdic, C. M. et al. *Cancer incidence before and after kidney transplantation*. 296, 2006, JAMA, pp. 2823-2831.
23. Kliem, V. et al. *High mortality from urothelial carcinoma despite regular tumor screening in patients with analgesic nephropathy after renal transplantation*. 1996, Transpl. Int, Vol. 9, pp. 231-235.
24. Kanaan, N. et al. *Long- term outcome of kidney recipients transplanted for aristolochic acid nephropathy*. 2016, Transplantation, Vol. 100, pp. 416-421.
25. Bouwes Bavinck JN, Euvrard S, Naldi L, Nindl I, Proby CM, et al. *Keratotic skin lesions and other risk factors are associated with skin cancer in organ-transplant recipients: a case-control study in The Netherlands, United Kingdom, Germany, France, and Italy*. 127, 2007, J Invest Dermatol, pp. 1647-1656.
26. Chapman JR, Sheil AG, Disney AP. *Recurrence of cancer after renal transplantation*. 33, 2001, Transplant Proc, pp. 1830-1831.

27. A, ANDRES. *Cancer incidence after immunosuppressive treatment following kidney transplantation*. 56, 2005, *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, pp. 71-85.
28. Dharnidharka VR, Webster AC, Martinez OM, Preiksaitis JK, Leblond V, et al. *Post-transplant lymphoproliferative disorders*. 2016, *Nat Rev Dis Primer*, Vol. 2, p. 15088.
29. Julien Lupo, Anne Thiebaut-Bertrand, Olivier Epaulard, Patrice Morand, Raphaële Germei. *Virus d'Epstein-Barr et syndromes lymphoprolifératifs post-transplantation*. 515, SEPTEMBRE-OCTOBRE 2019, *REVUE FRANCOPHONE DES LABORATOIRES*.
30. Desai, R. et al. *Cancer transmission from organ donors- unavoidable but low risk*. 2012, *Transplantation*, Vol. 94, pp. 1200-1207.
31. Alexie B. A., Randhawa P., Drachenberg C. B. & Papadimitriou J. C. *BK virus- associated urinary bladder carcinoma in transplant recipients: productive or nonproductive polyomavirus infections in tumor cells*. 2013, *Hum. Pathol*, Vol. 44, pp. 2871-2872.
32. M, Fischeder. *Cancer in patients on dialysis and after renal transplantation*. 2008, *Nephrol Dial Transplant*, Vol. 23, pp. 2457-2460.
33. Kauffman, H. M. et al. *Transplant tumor registry: donor related malignancies*. 2002, *Transplantation*, Vol. 74, pp. 358-362.
34. Xiao, D. et al. *Donor cancer transmission in kidney transplantation: a systematic review*. 2013, *Am. J. Transplant*, Vol. 13, pp. 2645-2652.
35. Agence, de biomédecine. *Vademecum : la greffe d'organe en 7 fiches pratiques*. [En ligne] 2016. [https://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/fiches\\_vademecum\\_vdef.pdf](https://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/fiches_vademecum_vdef.pdf).
36. Ma, M. K. et al. *The risk of cancer in recipients of living- donor, standard and expanded criteria deceased donor kidney transplants: a registry analysis*. 2014, *Transplantation*, Vol. 98.
37. Hussain, S. K. et al. *HLA and risk of diffuse large B cell lymphoma after solid organ transplantation*. 2016, *Transplantation*, Vol. 100, pp. 2453-2460.
38. Lustberg, M. E. et al. *Human leukocyte antigen type and post transplant lymphoproliferative disorder*. 2015, *Transplantation*, Vol. 99, pp. 1220-1225.
39. Gutierrez-Dalmau A, Campistol JM. *Immunosuppressive therapy and malignancy in organ transplant recipients: a systematic review*. 2007, *Drugs*, Vol. 67, pp. 1167-1198.
40. Dantal J, Hourmant M, Cantarovich D, Giral M, Blancho G, et al. *Effect of long-term immunosuppression in kidney-graft recipients on cancer incidence: randomised comparison of two cyclosporin regimens*. 1998, *Lancet*, Vol. 351, pp. 623-628.

41. Lim, W. H. et al. *Acute rejection, T cell- depleting antibodies, and cancer after transplantation.* 97, 2014, *Transplantation*, pp. 817-825.
42. Cherikh, W. S. et al. *Association of the type of induction immunosuppression with posttransplant lymphoproliferative disorder, graft survival, and patient survival after primary kidney transplantation.* 2003, *Transplantation*, Vol. 76, pp. 1289-1293.
43. Hall, E. C., Engels, E. A., Pfeiffer, R. M. & Segev, D. L. *Association of antibody induction immunosuppression with cancer after kidney transplantation.* 99, 2015, *Transplantation*, pp. 1051-1057.
44. Lim, W. et al. *Effect of interleukin-2 receptor antibody therapy on acute rejection risk and severity, long- term renal function, infection and malignancy- related mortality in renal transplant recipients.* 23, 2010, *Transpl. Int.*
45. Webster, A. C. et al. *Interleukin 2 receptor antagonists for kidney transplant recipients.* 2010, *Cochrane Database Syst. Rev.* CD003897, Vol. 1.
46. Knoll, G. A. et al. *Effect of sirolimus on malignancy and survival after kidney transplantation: systematic review and meta- analysis of individual patient data.* 2014, *BMJ*, Vol. 349, pp. 1-14.
47. Yanik, E. L., Siddiqui, K. & Engels, E. A. *Sirolimus effects on cancer incidence after kidney transplantation: a meta- analysis.* 2015, *Cancer Med.*, Vol. 4, pp. 1448-1459.
48. Larsen CP, Grinyo J, Medina-Pestana J, Vanrenterghem Y. *Belatacept-based regimen versus a cyclosporine A-based regimen in kidney transplant recipients: 2-year results from the BENEFIT and BENEFIT-EXT studies.* 2010, *Transplantation*, Vol. 90, pp. 1528-1535.
49. Kehinde EO, Petermann A, Morgan JD, Butt ZA, Donnelly PK, et al. *Triple therapy and incidence of de novo cancer in renal transplant recipients.* 81, 1994, *Br J Surg*, pp. 985-986.
50. Kaufmann RA, Oberholzer PA, Cazzaniga S, Hunger RE. *Epithelial skin cancers after kidney transplantation: a retrospective single-centre study of 376 recipients.* 3, 2016, *Eur J Dermatol*, Vol. 26, pp. 265-270.
51. Sherry Comeau, Louise Jensen, Sandra M. Cockfield, Mariusz Sapijaszko and Sita Gourishankar. *Non-Melanoma Skin Cancer Incidence and Risk Factors After Kidney Transplantation: A Canadian Experience.* 86, 2008, *Transplantation*, pp. 535-554.
52. Zwald FO, Brown M. *Skin cancer in solid organ transplant recipients: advances in therapy and management: part I. Epidemiology of skin cancer in solid organ transplant recipients.* 2, 2011, *J Am Acad Dermatol*, Vol. 65, pp. 253-261.

53. Harwood CA, Suretheran T, Sasieni P. *Increased risk of skin cancer associated with the presence of epidermodysplasia verruciformis human papillomavirus types in normal skin.* 2004, Br J Dermatol, Vol. 150, pp. 949-957.
54. Jade Le, Christine M. Durand, Irfan Agh , Daniel C. Brennan. *Epstein–Barr virus and renal transplantation.* 2017, Transplantation Reviews, Vol. 31, pp. 55-60.
55. Dierickx D, Habermann TM. *Post-Transplantation Lymphoproliferative Disorders in Adults.* 6, 2018, N Engl J Med, Vol. 378, pp. 549-562.
56. Swinnen LJ, Costanzo-Nordin MR, Fisher SG. *Increased incidence of lymphoproliferative disorder after immunosuppression with the monoclonal antibody OKT3 in cardiac-transplant recipients.* 1990, N Engl J Med, Vol. 323, pp. 1723-1728.
57. Ciancio G, Siquijor AP, Burke GW, Roth D, Cirocco R, Esquenazi V. *Posttransplant lymphoproliferative disease in kidney transplant patients in the new immunosuppressive era.* 1997, Clin Transplant, Vol. 11, pp. 243-249.
58. Emily K. Glover, R. Alexander Speight, Despina Televantou, Stephanie Needham and Neil S. Sheerin. *Immunosuppression-induced clonal T-cell lymphoproliferative disease causing severe diarrhoea mimicking coeliac disease following renal transplantation: a case report.* 220, 2020, BMC Nephrology, Vol. 21.
59. Panachai Nimitpanyaa, Pawarich Limpanavongsaena , Suwasin Udomkarnjananunb , Kamonwan Jutivorakoolc , and Jakapat Vanichananc. *Post-transplant Lymphoproliferative Disorder of Naso-orbital Region in Adult Renal Transplant Recipients: A Case Report and Literature Review.* 2020, Transplantation Proceedings, Vol. 20, pp. 1-5.
60. Funch DP, Walker AM, Schneider G, Ziyadeh NJ, Pescovitz MD. *Ganciclovir and aciclovir reduce the risk of posttransplant lymphoproliferative disorder in renal transplant recipients.* 2005, Am J Transplant, Vol. 5, pp. 2894-2900.
61. Green M, Michaels MG. *Epstein-Barr virus infection and posttransplant lymphoproliferative disorder.* 2013, Am J Transplant, Vol. 13, pp. 41-54.
62. Barete, S. *Lymphoprolifération cutanée post-transplantation d'organe solide de l'adulte.* 7, 2010, La Lettre du Cancérologue, Vol. 19, pp. 410-415.
63. Farhana E. Ravat, Margaret F. Spittle and Robin Russell-Jones. *Primary cutaneous T-cell lymphoma occurring after organ transplantation.* 4, 2006, Journal of the American Academy of Dermatology, Vol. 54, pp. 668-675.
64. D Seçkin, S Barete , S Euvrard , C Francès and al. *Primary Cutaneous Posttransplant Lymphoproliferative Disorders in Solid Organ Transplant Recipients: A Multicenter European Case Series.* 2013, American Journal of Transplantation, Vol. 13, pp. 2146-2153.

65. Rafael, Fonseca and Suzanne Haymann. *Waldenström macroglobulinaemia*. 2007, British Journal of Haematology, Vol. 138, pp. 700-720.
66. Christine H. Yang, Saurabh Gombar, Clare J. Twist, Dita Gratzinger, Carlos O. Esquivel, and Audrey H. Lau. *Plasmacytic post-transplant lymphoproliferative disorder with hyperviscosity syndrome in a child after liver transplant*. 2016 December. 6, 2016, Hepatology., Vol. 64, pp. 2250-2252.
67. Pollack, Scott, Parambil, Thomas MD, Regenstein, Fredric Joshi, Shobha. *Post-Transplant Lymphoproliferative Disorder, Hyperviscosity Syndrome and Waldenström's Macroglobulinemia in a Patient with Orthotopic Liver*. 2008, Transplant American Journal of Gastroenterology, Vol. 103, p. 285.
68. Nupur N. Uppal, Divya Monga, Melchiore A. Vernace, Khurram Mehtabdin, Hitesh H. Shah, Vanesa Bijol and Kenar D. Jhaveri. *Kidney diseases associated with Waldenström macroglobulinemia*. 2018, Nephrol Dial Transplant, pp. 1-9.
69. Poulain, S., Wemeau, M., Balkaran, S., Hivert, B., Hautecoeur, A., Rossignol, J., Leleu, X *Macroglobulinémie de Waldenström*. 5, 2010, La Revue de Médecine Interne, Vol. 31, pp. 385-394.
70. Amine ARFAOUI, Abdelmajid SOULAYMANI, Faouzi HABIB, Ali QUYOU, Mohamed Khaled CHOULLI. *Epidémiologie du cancer pulmonaire au Maroc. Etude sur l'échantillon : Centre d'Oncologie Al Azhar de Rabat*. 1, 2008, Oncologie Clinique en Afrique, Vol. 4.
71. Molle, Rachel. *Risque de développer un cancer après une transplantation rénale: étude rétrospective chez 504 patients transplantés au CHU de Nancy*. 2004, Sciences du Vivant.
72. REGISTRE DES CANCERS de la Région du Grand Casablanca pour la période 2008 à 2012. 2016.
73. Rousseau-Gazaniol, C., Fraboulet, S., Couderc, L. J., Kreis, H., Borie, R., Tricot, L., Catherinot, E. *Cancer broncho-pulmonaire chez le greffé rénal : une étude cas-témoins multicentrique*. 2015, Revue Des Maladies Respiratoires,, Vol. 32, p. A47.
74. Fleury, B., Biston, M. C., Montbarbon, X., & Pommier, P. *Cancers du cavum de l'adulte*. 2010, Cancer/Radiothérapie, Vol. 14, pp. 23-33.
75. Amine Arfaoui, Abdelmajid Soulaymani, Ali Quyou, Faouzi Habib, Mohamed Khaled Choulli. *Le cancer du cavum au Maroc. Etude épidémiologique sur l'échantillon: Centre d'oncologie Al Azhar de Rabat*. 2007, Antropo, Vol. 14, pp. 75-82.
76. Douglas RS, Goldstein SM, Katowitz JA, Gausas RE, Ibarra MS, Tsai D, et al. *Orbital presentation of posttransplantation lymphoproliferative disorder: a small case series*. 12, 2002, Ophthalmology, Vol. 109, pp. 2351-2355.

77. Gordon AR, Loevner LA, Sonners AI, Bolger WE, Wasik MA. *Posttransplantation lymphoproliferative disorder of the paranasal sinuses mimicking invasive fungal sinusitis: case report.* 5, 2002, Am J Neuroradiol, Vol. 23, pp. 855-857.
78. Cheung D, Prabhakaran V, Brown L, Stitson RN, Sampath R. *Bilateral lacrimal gland enlargement due to posttransplant lymphoproliferative disorder.* 8, 2006, Eye , Vol. 20, pp. 972-974.
79. K, Gold. *Contact lens intolerance and lid swelling offer clues to this patient's condition.* 2008, Rev Ophthalmol.
80. Hatten KM, Loevner LA, Palmer JN, Adappa ND. *Isolated sinonasal posttransplantation lymphoproliferative disorder: a clinical and radiographic invasive fungal sinusitis look-a-like.* 6, 2012, ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec, Vol. 74, pp. 339-342.
81. Stupp, R. *High-grade glioma : ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.* 3, 2014, Ann Oncol, Vol. 25, pp. 93-101.
82. T.N. B. T. Society. *Glioblastoma Multiforme (GBM) Description and Location.* 2013.
83. A. Tahri, G. Noel, D. Figuerella-Branger, A. Goncalves, L. Feuvret, E. Jauffret, B. Brun, J.J. Mazon, F. Baillet. *Léiomyosarcome primitif du système nerveux central associé au virus d'Epstein-Barr (EBV) et survenu après transplantation rénale : à propos d'un cas et revue de littérature.* 7, 2003, Cancer/Radiothérapie, pp. 308-313.
84. Stupp, R. *Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma.* 10, 2005, N Engl J Med, Vol. 352, pp. 987-996.