

Transplantation d'organes*

Aspect épidémiologique, immunologique. Principe de traitement et surveillance. Complications et pronostics. Aspects éthiques et légaux

S. ARACTINGI (Paris, Tenon), J.-M. BONNETBLANC (Limoges), B. CRICKX (Paris, Bichat), J.-C. ROUJEAU (Créteil)

Objectifs

- Dépister et prévenir les complications cutanées des transplantations.

La pratique de greffes d'organes de plus en plus divers ainsi que la survie de ces malades se sont largement accrues au cours des 25 dernières années, notamment grâce à la mise sur le marché de multiples immunosuppresseurs. Il en résulte que de nombreux médecins, tant spécialistes que généralistes, peuvent être amenés à prendre en charge transitoirement ou au long cours des individus greffés. Au fur et à mesure que l'expérience de la greffe s'est poursuivie, la reconnaissance des complications cutanées pouvant se développer après greffe s'est développée. Il s'agit essentiellement de tumeurs malignes cutanées et d'infections. La connaissance et la prévention de ces complications sont essentielles pour réduire la morbi-mortalité chez les personnes transplantées. La surveillance cutanée régulière systématique de ces malades est donc maintenant une pratique recommandée.

LES GREFFÉS D'ORGANE REÇOIVENT UN TRAITEMENT IMMUNOSUPPRESSEUR

La tolérance d'un organe solide nécessite, à l'inverse des greffes de moëlle osseuse, l'instauration d'un traitement immunosuppresseur définitif. En effet, à l'exception de quelques cas particuliers, l'arrêt de ces traitements aboutirait au rejet du greffon. Il en résulte que des traitements sont utilisés dès le premier jour de la greffe avec ensuite des adaptations techniques des doses et des molécules choisies,

qui sont fonction du type d'organe greffé, de l'histocompatibilité et de la recherche de signes de rejet. Les principales molécules utilisées sont les corticoides, la ciclosporine, l'azathioprine, le mycophénolate mofétil (qui a plutôt remplacé l'azathioprine), le tacrolimus, l'anticorps anti CD25. Néanmoins, de nombreuses autres molécules sont en voie de développement.

LES TUMEURS MALIGNES CONSTITUENT LE RISQUE CUTANÉ MAJEUR

En raison de l'immunosuppression prolongée, les populations greffées présentent un surrisque de développer des tumeurs malignes de la peau. Ces tumeurs peuvent être de divers types : il s'agit essentiellement de carcinomes épidermoïdes, de carcinomes baso cellulaires ou de maladie de Kaposi. Les autres tumeurs cutanées (mélanome etc.) sont plus rares.

Carcinomes cutanés

Ce problème concerne l'ensemble des greffés. Le degré de risque de voir se développer un carcinome dépend de plusieurs facteurs : âge au moment de la greffe, type de peau (phototype), exposition au soleil, degré d'immunosuppression. Il est en moyenne de 65 à 250 fois plus élevé chez des transplantés que dans la population contrôle. Le délai moyen de survenue de ces carcinomes est de 7 ans et en outre 50 à 70 p. 100 des sujets auront un cancer après 20 ans de transplantation illustrant l'importance de ce problème. Il s'agit de carcinomes épidermoïdes (dits spinocellulaires -CSC) et

* Le Collège National des Enseignants de Dermatologie a rédigé l'intitulé « Les complications cutanées et les modalités de surveillance dermatologique d'un sujet transplanté ».

basocellulaires (CBC). Néanmoins, chez les greffés, et à la différence des populations non immunodéprimées, ce sont les CSC qui dominent largement.

Il faut insister sur plusieurs points :

- les lésions de carcinome siègent essentiellement sur les parties découvertes exposées au soleil (mains, avant-bras, décolleté, visage) ;

- les lésions de carcinome, si elles peuvent être tout à fait typiques cliniquement, sont malheureusement sur ce terrain fréquemment trompeuses prenant parfois des aspects de lésions lisses ou régulières. Il faut donc au moindre doute effectuer des biopsies ; notamment en cas de lésions résistant aux traitements destructeurs simples ;

- les lésions sont souvent multiples et en outre sont très fréquemment associées à des lésions pré-néoplasiques telles que des kératoses actiniques, ainsi qu'à des verrues (vulgaires ou planes).

Ces carcinomes sont classiquement plus agressifs que chez les sujets immunocompétents avec un taux de métastases et de récurrence non négligeables (de l'ordre de 8 et 12 p. 100 respectivement). Cela souligne l'importance de la prévention et de la prise en charge précoce (cf ci dessous). Les mécanismes qui sont à l'origine de cette fréquence élevée de carcinome sont multiples et consécutifs à l'immunosuppression thérapeutique. Il s'agit en particulier de mutations induites par les ultraviolets (mal réparées sous immunosuppresseurs et concernant par exemple la protéine p53) et d'infections par des virus du papillome (PVH), notamment de type oncogène (mais pas exclusivement).

Maladie de Kaposi (MK)

Anciennement appelée « sarcome » de Kaposi, elle est caractérisée par des lésions cutanées ou viscérales comportant une prolifération de cellules fusiformes et de vaisseaux dermiques ayant tendance à la croissance et à l'envahissement. La MK est probablement de nature plus hyperplasique que néoplasique. Depuis, quelques années, il a été montré que cette prolifération tumorale était induite par le virus herpes virus 8 (HHV8), virus qui peut être latent et peut être réactivé par l'immunosuppression. L'épidémiologie de ce virus n'est pas ubiquitaire et il est retrouvé à des prévalences plus élevées dans le bassin méditerranéen, l'Afrique, l'Italie du Sud. C'est donc dans ces populations que le risque de développer une MK sera la plus élevée. A titre d'exemple, la fréquence de MK après greffe rénale est de 0,45 p. 100 en Ile de France, de 2,4 p. 100 en Israël et de 4 p. 100 en Arabie Saoudite. Les lésions apparaissent plus rapidement que pour les carcinomes, de l'ordre de 1 à 2 ans après greffe. Elles se caractérisent par des nodules ou des plaques infiltrées, bleutées, parfois angio-kératosiques. La maladie peut concerner outre la peau, de nombreux tissus, notamment respiratoire et digestif.

Autres tumeurs

Le surrisque de mélanome (MM) après transplantation varie de 1,3 à 4,5 en fonction des pays et du phototype des individus. Le délai moyen de survenue de MM est de 5 ans post

transplantation. Au vu de la gravité de cette tumeur, il est fondamental que les malades soient examinés avant (afin de rechercher toute lésion débutante ou naevus atypique à risque) et régulièrement après greffe.

Les autres tumeurs observées sont le kératoacanthome, proche du CSC, le carcinome neuroendocrine, tumeur maligne grave développée aux dépens des cellules de Merkel cutanées et les lymphomes cutanés qui sont plus rares.

LES AUTRES COMPLICATIONS CUTANÉES SONT D'ORDRE INFECTIEUX

A côté des proliférations malignes, la peau est souvent, là encore en raison de l'immunosuppression, à risque d'infections. Il peut s'agir d'infections banales ou liées à des germes opportunistes.

Verrues

Les verrues sont induites par les virus du papillome (PVH). Les PVH sont des virus à ADN, très répandus, pouvant être oncogènes, capables d'infecter la peau et les muqueuses. Les verrues peuvent avoir plusieurs aspects, notamment verrues vulgaires, verrues en mosaïque des plantes des pieds, ou verrues planes, notamment aux membres. Néanmoins, les verrues peuvent chez les sujets greffés, ressembler à des lésions précancéreuses (kératoses actiniques), avec lesquelles elles peuvent d'ailleurs s'intriquer en raison de la transformation possible de certaines lésions dues au PVH.

Les verrues des greffés sont extrêmement fréquentes : le nombre moyen de lésions kératosiques (verrues et kératoses) est de l'ordre d'une quarantaine 5 ans après greffe. Leur prise en charge est difficile, les lésions étant rebelles aux modalités habituelles.

Infections à virus herpes

50 p. 100 des greffés d'organe séropositifs d'organe développent dans les mois suivants la greffe des infections à herpes simplex virus (HSV). Ces lésions sont sur ce terrain plus souvent sévères et étendues. Une prophylaxie initiale est donc proposée par certains, sauf en greffe hépatique où le risque est moindre.

Dix à 15 p. 100 des greffés d'organe développent dans les années consécutives une varicelle ou un zona. Le traitement est indispensable, avec de l'aciclovir par voie veineuse adapté à la fonction rénale.

Infections opportunistes

En raison de l'immunosuppression, une très grande diversité de microorganismes, notamment des opportunistes, peuvent être responsables d'infections cutanées. Il peut s'agir de bactéries (*nocardia* ...) ; de levures (*cryptococcus* ...) ou de

champignons filamenteux (*aspergillus.*). Les lésions cutanées résultantes sont d'allure peu spécifiques avec des lésions collectées (abcès, pustules), des nodules superficiels ou profonds voire des tableaux d'erysipèle, d'ulcérations chroni-

ques. La règle est donc la biopsie avec prélèvements multiples pour examens histologique avec colorations spéciales, examens directs et culture tant en bactériologie qu'en parasitologie.

Points clés

La principale préoccupation est la prévention et repose sur :

1. L'examen cutané systématique des greffés avant et régulièrement après transplantation : une fois par an en l'absence de complications, plus souvent par ailleurs, notamment en cas de lésions cancéreuses.
2. La photoprotection qui doit être décrite, explicitée largement et surveillée en raison des risques de carcinome induits par les UV.
3. La prise en charge précoce des lésions précancéreuses et tumorales.

Par ailleurs, les carcinomes et les lésions infectieuses étant de séméiologie souvent trompeuse, des biopsies doivent être effectuées au moindre doute.