



## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : [ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>



## THESE

pour obtenir le grade de

## DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

dans le cadre du troisième cycle de Médecine Générale

Par

**Rachel MOLLE**

le 28 Mai 2004

## RISQUE DE DEVELOPPER UN CANCER APRES UNE TRANSPLANTATION RENALE

ETUDE PROSPECTIVE CHEZ 504 PATIENTS TRANSPLANTES AU CHU  
DE NANCY

Examineurs de la thèse :

Mme M. KESSLER

Professeur

Présidente

Mr. F. GUILLEMIN

Professeur

Juge

Mr. L. CORMIER

Professeur

Juge

Mr Ph. BESANCON

Docteur en Médecine Générale

Juge

BIBLIOTHEQUE MEDECINE NANCY 1



D

007 229487 2





**THESE**

pour obtenir le grade de

**25 JUIN 2004**

**DOCTEUR EN MEDECINE**

Présentée et soutenue publiquement

dans le cadre du troisième cycle de Médecine Générale

Par

**Rachel MOLLE**

le 28 Mai 2004

**RISQUE DE DEVELOPPER UN CANCER APRES UNE  
TRANSPLANTATION RENALE**

**ETUDE PROSPECTIVE CHEZ 504 PATIENTS TRANSPLANTES AU CHU  
DE NANCY**

Examineurs de la thèse :

|                  |                              |            |
|------------------|------------------------------|------------|
| Mme M. KESSLER   | Professeur                   | Présidente |
| Mr. F. GUILLEMIN | Professeur                   | Juge       |
| Mr. L. CORMIER   | Professeur                   | Juge       |
| Mr Ph. BESANCON  | Docteur en Médecine Générale | Juge       |

**FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY**

-----

**Président de l'Université : Professeur Jean-Pierre FINANCE**

**Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Patrick NETTER**

**Vice-Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Henry COUDANE**

**Assesseurs**

du 1<sup>er</sup> Cycle :

du 2<sup>ème</sup> Cycle :

du 3<sup>ème</sup> Cycle :

de la Vie Faculaire :

**Mme le Docteur Chantal KOHLER**

**Mr le Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI**

**Mr le Professeur Hervé VESPIGNANI**

**Mr le Professeur Bruno LEHEUP**

**DOYENS HONORAIRES**

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX

Professeur Georges GRIGNON – Professeur Jacques ROLAND

**PROFESSEURS HONORAIRES**

Louis PIERQUIN – Etienne LEGAIT – Jean LOCHARD – René HERBEUVAL – Gabriel FAIVRE – Jean-Marie FOLIGUET  
Guy RAUBER – Paul SADOUL – Raoul SENAULT – Marcel RIBON  
Léonard LACOSTE – Jean BEUREY – Jean SOMMELET – Pierre HARTEMANN – Emile de LAVERGNE  
Augusta TREHEUX – Michel MANCIAUX – Paul GUILLEMIN – Pierre PAYSANT  
Jean-Claude BURDIN – Claude CHARDOT – Jean-Bernard DUREUX – Jean DUHEILLIE – Jean-Pierre GRILLIAT  
Pierre LAMY – Jean-Marie GILGENKRANTZ – Simone GILGENKRANTZ  
Pierre ALEXANDRE – Robert FRISCH – Michel PIERSON – Jacques ROBERT  
Gérard DEBRY – Georges GRIGNON – Pierre TRIDON – Michel WAYOFF – François CHERRIER – Oliéro GUERCI  
Gilbert PERCEBOIS – Claude PERRIN – Jean PREVOT – Jean FLOQUET  
Alain GAUCHER – Michel LAXENAIRE – Michel BOULANGE – Michel DUC – Claude HURIET – Pierre LANDES  
Alain LARCAN – Gérard VAILLANT – Daniel ANTHOINE – Pierre GAUCHER – René-Jean ROYER  
Hubert UFFHOLTZ – Jacques LECLERE – Francine NABET – Jacques BORRELLY  
Michel RENARD – Jean-Pierre DESCHAMPS – Pierre NABET – Marie-Claire LAXENAIRE – Adrien DUPREZ – Paul VERT  
Philippe CANTON – Bernard LEGRAS – Pierre MATHIEU – Jean-Marie POLU  
Antoine RASPILLER – Gilbert THIBAUT – Michel WEBER – Gérard FIEVE

=====

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS -  
PRATICIENS HOSPITALIERS**

(Disciplines du Conseil National des Universités)

-----

**42<sup>ème</sup> Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE**

1<sup>ère</sup> sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Jacques ROLAND – Professeur Gilles GROSDIDIER

Professeur Pierre LASCOMBES – Professeur Marc BRAUN

2<sup>ème</sup> sous-section : (*Cytologie et histologie*)

Professeur Bernard FOLIGUET

3<sup>ème</sup> sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD – Professeur Eric LABOUYRIE



-----

**43<sup>ème</sup> Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE**

1<sup>ère</sup> sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Professeur Alain BERTRAND – Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE

2<sup>ème</sup> sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)

Professeur Luc PICARD – Professeur Denis REGENT – Professeur Michel CLAUDON

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER

-----

44<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1<sup>ère</sup> sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Professeur Jean-Pierre NICOLAS

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER

2<sup>ème</sup> sous-section : (*Physiologie*)

Professeur Jean-Pierre CRANCE – Professeur Jean-Pierre MALLIE

Professeur François MARCHAL – Professeur Philippe HAOUZI

3<sup>ème</sup> sous-section : (*Biologie cellulaire*)

Professeur Claude BURLET

4<sup>ème</sup> sous-section : (*Nutrition*)

Professeur Olivier ZIEGLER

-----

45<sup>ème</sup> Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1<sup>ère</sup> sous-section : (*Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière*)

Professeur Alain LE FAOU – Professeur Alain LOZNIEWSKI

2<sup>ème</sup> sous-section : (*Parasitologie et mycologie*)

Professeur Bernard FORTIER

3<sup>ème</sup> sous-section : (*Maladies infectieuses ; maladies tropicales*)

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

-----

46<sup>ème</sup> Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1<sup>ère</sup> sous-section : (*Épidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON

Professeur Francis GUILLEMIN – Professeur Denis ZMIROU

2<sup>ème</sup> sous-section : (*Médecine et santé au travail*)

Professeur Guy PETIET – Professeur Christophe PARIS

3<sup>ème</sup> sous-section : (*Médecine légale et droit de la santé*)

Professeur Henry COUDANE

4<sup>ème</sup> sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Professeur François KOHLER – Professeur Éliane ALBUISSON

-----

47<sup>ème</sup> Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1<sup>ère</sup> sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Professeur Christian JANOT – Professeur Thomas LECOMPTE – Professeur Pierre BORDIGONI

Professeur Pierre LEDERLIN – Professeur Jean-François STOLTZ

2<sup>ème</sup> sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY

Professeur Pierre BEY – Professeur Didier PEIFFERT

3<sup>ème</sup> sous-section : (*Immunologie*)

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marie-Christine BENE

4<sup>ème</sup> sous-section : (*Génétique*)

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

-----

48<sup>ème</sup> Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,  
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1<sup>ère</sup> sous-section : (*Anesthésiologie et réanimation chirurgicale*)

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Dan LONGROIS - Professeur Hervé BOUAZIZ

Professeur Paul-Michel MERTES

2<sup>ème</sup> sous-section : (*Réanimation médicale*)

Professeur Henri LAMBERT – Professeur Alain GERARD

Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT – Professeur Bruno LÉVY

3<sup>ème</sup> sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique*)

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

4<sup>ème</sup> sous-section : (*Thérapeutique*)

Professeur François PAILLE – Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD

-----

49<sup>ème</sup> Section : **PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP et RÉÉDUCATION**

1<sup>ère</sup> sous-section : (*Neurologie*)

Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Hervé VESPIGNANI

Professeur Xavier DUCROCQ

2<sup>ème</sup> sous-section : (*Neurochirurgie*)

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE

Professeur Thierry CIVIT

3<sup>ème</sup> sous-section : (*Psychiatrie d'adultes*)

Professeur Jean-Pierre KAHN

4<sup>ème</sup> sous-section : (*Pédopsychiatrie*)

Professeur Colette VIDAILHET – Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC

5<sup>ème</sup> sous-section : (*Médecine physique et de réadaptation*)

Professeur Jean-Marie ANDRE

-----

50<sup>ème</sup> Section : **PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE PLASTIQUE**

1<sup>ère</sup> sous-section : (*Rhumatologie*)

Professeur Jacques POUREL – Professeur Isabelle VALCKENAERE

2<sup>ème</sup> sous-section : (*Chirurgie orthopédique et traumatologique*)

Professeur Daniel SCHMITT – Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE – Professeur Daniel MOLE

Professeur Didier MAINARD

3<sup>ème</sup> sous-section : (*Dermato-vénéréologie*)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

4<sup>ème</sup> sous-section : (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique*)

Professeur François DAP

-----

51<sup>ème</sup> Section : **PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE et VASCULAIRE**

1<sup>ère</sup> sous-section : (*Pneumologie*)

Professeur Yves MARTINET - Professeur Jean-François CHABOT

2<sup>ème</sup> sous-section : (*Cardiologie*)

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE – Professeur Nicolas SADOUL –

Professeur Christian de CHILLOU

3<sup>ème</sup> sous-section : (*Chirurgie thoracique et cardiovasculaire*)

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT

Professeur Jean-Pierre CARTEAUX – Professeur Loïc MACE

4<sup>ème</sup> sous-section : (*Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire*)

-----

52<sup>ème</sup> Section : **MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE**

1<sup>ère</sup> sous-section : (*Gastroentérologie ; hépatologie*)

Professeur Marc-André BIGARD

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

2<sup>ème</sup> sous-section : (*Chirurgie digestive*)

3<sup>ème</sup> sous-section : (*Néphrologie*)

Professeur Michèle KESSLER – Professeur Dominique HESTIN (Mme)

4<sup>ème</sup> sous-section : (*Urologie*)

Professeur Philippe MANGIN – Professeur Jacques HUBERT – Professeur Luc CORMIER

-----

53<sup>ème</sup> Section : **MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE**

1<sup>ère</sup> sous-section : (*Médecine interne*)

Professeur Francis PENIN – Professeur Denise MONERET-VAUTRIN – Professeur Denis WAHL

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Gisèle KANNY

2<sup>ème</sup> sous-section : (*Chirurgie générale*)

Professeur Patrick BOISSEL – Professeur Laurent BRESLER

-----

**54<sup>ème</sup> Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Pédiatrie)**

Professeur Danièle SOMMELET – Professeur Michel VIDAILHET – Professeur Pierre MONIN  
Professeur Jean-Michel HASCOET – Professeur Pascal CHASTAGNER – Professeur François FEILLET

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie infantile)**

Professeur Michel SCHMITT – Professeur Gilles DAUTEL – Professeur Pierre JOURNEAU

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)**

Professeur Michel SCHWEITZER – Professeur Jean-Louis BOUTROY

Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Patricia BARBARINO

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Endocrinologie et maladies métaboliques)**

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

**5<sup>ème</sup> sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction)**

Professeur Hubert GERARD

-----

**55<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)**

Professeur Claude SIMON – Professeur Roger JANKOWSKI

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Ophtalmologie)**

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeur Karine ANGIOI-DUPREZ

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)**

Professeur Michel STRICKER – Professeur Jean-François CHASSAGNE

=====

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS**

-----

**64<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE**

Professeur Daniel BURNEL

=====

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**

**42<sup>ème</sup> Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Anatomie)**

Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Jean-Pascal FYAD

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Cytologie et histologie)**

Docteur Edouard BARRAT – Docteur Jean-Claude GUEDENET

Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)**

Docteur Yves GRIGNON – Docteur Béatrice MARIE

Docteur Laurent ANTUNES

-----

**43<sup>ème</sup> Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)**

Docteur Marie-Hélène LAURENS – Docteur Jean-Claude MAYER

Docteur Pierre THOUVENOT – Docteur Jean-Marie ESCANYE – Docteur Amar NAOUN

-----

44<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1<sup>ère</sup> sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Docteur Xavier HERBEUVAL – Docteur Jean STRACZEK – Docteur Sophie FREMONT

Docteur Isabelle GASTIN – Docteur Bernard NAMOUR – Docteur Marc MERTEN

2<sup>ème</sup> sous-section : (*Physiologie*)

Docteur Gérard ETHEVENOT – Docteur Nicole LEMAU de TANCE – Docteur Christian BEYAERT

4<sup>ème</sup> sous-section : (*Nutrition*)

Docteur Didier QUILLIOT

-----

45<sup>ème</sup> Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1<sup>ère</sup> sous-section : (*Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière*)

Docteur Francine MORY – Docteur Michèle WEBER – Docteur Christine LION

Docteur Michèle DAILLOUX – Docteur Véronique VENARD

2<sup>ème</sup> sous-section : (*Parasitologie et mycologie*)

Docteur Marie-France BIAVA – Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU

-----

46<sup>ème</sup> Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1<sup>ère</sup> sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Docteur François ALLA

4<sup>ème</sup> sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication (type biologique)*)

Docteur Pierre GILLOIS

-----

47<sup>ème</sup> Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1<sup>ère</sup> sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Docteur François SCHOONEMAN

3<sup>ème</sup> sous-section : (*Immunologie*)

Docteur Marie-Nathalie SARDA

4<sup>ème</sup> sous-section : (*Génétique*)

Docteur Christophe PHILIPPE

-----

48<sup>ème</sup> Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,  
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1<sup>ère</sup> sous-section : (*Anesthésiologie et réanimation chirurgicale*)

Docteur Jacqueline HELMER – Docteur Gérard AUDIBERT

3<sup>ème</sup> sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique*)

Docteur Françoise LAPICQUE – Docteur Marie-José ROYER-MORROT

Docteur Damien LOEUILLÉ

-----

54<sup>ème</sup> Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE,  
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

5<sup>ème</sup> sous-section : (*Biologie et médecine du développement et de la reproduction*)

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

-----

19<sup>ème</sup> section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Michèle BAUMANN

-----

32<sup>ème</sup> section : CHIMIE ORGANIQUE, MINÉRALE, INDUSTRIELLE

Monsieur Jean-Claude RAFT

-----

40<sup>ème</sup> section : SCIENCES DU MÉDICAMENT  
Monsieur Jean-Yves JOUZEAU

-----

60<sup>ème</sup> section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE  
Monsieur Alain DURAND

-----

64<sup>ème</sup> section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE  
Madame Marie-Odile PERRIN – Mademoiselle Marie-Claire LANHERS

-----

65<sup>ème</sup> section : BIOLOGIE CELLULAIRE  
Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY – Madame Anne GERARD  
Madame Ketsia HESS – Monsieur Pierre TANKOSIC – Monsieur Hervé MEMBRE

-----

67<sup>ème</sup> section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE  
Madame Nadine MUSSE

-----

68<sup>ème</sup> section : BIOLOGIE DES ORGANISMES  
Madame Tao XU-JIANG

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale

Docteur Alain AUBREGE

Docteur Francis RAPHAEL

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Georges GRIGNON – Professeur Michel PIERSON - Professeur Michel BOULANGE  
Professeur Alain LARCAN - Professeur Michel WAYOFF – Professeur Daniel ANTHOINE  
Professeur Hubert UFFHOLTZ – Professeur Pierre GAUCHER – Professeur Claude CHARDOT  
Professeur Adrien DUPREZ - Professeur Paul VERT – Professeur Jean PREVOT – Professeur Jean-Pierre GRILLIAT  
Professeur Philippe CANTON – Professeur Pierre MATHIEU – Professeur Gilbert THIBAUT

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Norman SHUMWAY (1972)  
*Université de Stanford, Californie (U.S.A)*  
Professeur Paul MICHIELSEN (1979)  
*Université Catholique, Louvain (Belgique)*  
Professeur Charles A. BERRY (1982)  
*Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)*  
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)  
*Brown University, Providence (U.S.A)*  
Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982)  
*Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)*  
Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982)  
*Wanderbilt University, Nashville (U.S.A)*  
Harry J. BUNCKE (1989)  
*Université de Californie, San Francisco (U.S.A)*

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)  
*Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)*  
Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)  
*Université de Pennsylvanie (U.S.A)*  
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)  
*Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)*  
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)  
*Université d'Helsinki (FINLANDE)*  
Professeur James STEICHEN (1997)  
*Université d'Indianapolis (U.S.A)*  
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)  
*Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des  
Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)*

A notre Maître et Présidente de thèse

Madame le Professeur M. KESSLER

Professeur de Néphrologie

Chevalier dans l'Ordre des Palmes Académiques

Vous nous avez confié le sujet de cette thèse  
et nous faites le grand honneur d'accepter de  
la présider.

Nous vous remercions pour la sollicitude et  
le soutien que vous nous avez prodigué  
pendant toute la durée de notre internat.

Nous avons pu bénéficier de la richesse de  
votre enseignement et de vos conseils.

Veuillez trouver dans ce travail le  
témoignage de notre profond respect et  
l'expression de notre gratitude.

## **A notre Maître et Juge**

Monsieur le Professeur F. GUILLEMIN

Professeur d'épidémiologie, économie de la santé et prévention.

Nous vous remercions pour le soutien que vous nous avez prodigué et l'intérêt que vous avez porté à nos travaux et projets.

Nous avons pu apprécier tout au long de ces travaux votre disponibilité et votre savoir médical.

Nous sommes très reconnaissants d'avoir accepté de juger notre travail.

**A notre Maître et Juge**

Monsieur le Professeur L. CORMIER

Professeur d'Urologie.

Nous vous adressons l'expression de nos sentiments reconnaissants et nos remerciements pour l'intérêt que vous avez bien voulu témoigner à ce travail par votre présence dans ce jury.

**A notre Maître et Juge**

Monsieur le Docteur Ph. BESANCON

Docteur en Médecine Générale.

Nous vous adressons l'expression de nos sentiments reconnaissants et nos remerciements pour l'intérêt que vous avez bien voulu témoigner à ce travail par votre présence dans ce jury.

A tous ceux qui ont contribué à la réalisation de cette étude, et en particulier :

A Françoise et Chantal qui m'ont aimablement permis et facilité l'accès aux dossiers.

A Christine qui a su planifier mes rendez vous auprès de Madame Kessler.

Au Professeur Guillemin et à N. Jay pour leur contribution à l'étude statistique.

Aux Docteurs JC. Asper, S. Corti, X. Deau, D. Fellmann, L. Prunier, A. Pierre, J. Pierre, pour leurs compétences lors des remplacements.

Au Docteur Ph. Besançon, nous vous remercions de nous avoir fait partager vos connaissances médicales. Nous avons pu apprécier votre présence et votre compétence.

A Cristèle, Arnaud, Pierre, Anne, Claire, Olivier, Cécile, David, Catherine, Laurent, pour leur amitié, avec qui tout à commencé en 1989.

A Philippe, mon conjoint, pour son soutien incondtionnel, sa patience, ses coups de force et ces 15 années de bonheur.

A Aurélie, ma fille dont les tribulations et les sourires m'ont apportés un soutien incontestable.

A Rémi, mon fils qui me donne tant de bonheur.

A mes parents, William, mon frère, pour leur soutien et leur amour.

A mes beaux parents, nous vous remercions pour votre soutien lors des études et des examens.

## SERMENT

"Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque".

|                                                                             |    |
|-----------------------------------------------------------------------------|----|
| 1 Introduction et Historique. ....                                          | 17 |
| 2 Patients et méthode d'étude. (71) .....                                   | 23 |
| 2.1 Les populations étudiées.....                                           | 23 |
| 2.2 Les données recueillies.....                                            | 24 |
| 2.2.1 Les données sociodémographiques.....                                  | 24 |
| 2.2.1.1 L'âge. ....                                                         | 24 |
| 2.2.1.2 le sexe.....                                                        | 25 |
| 2.2.1.3 Le département ou le pays.....                                      | 25 |
| 2.2.2 Les données statistiques.....                                         | 27 |
| 2.2.2.1 La date de la première transplantation ou date d'origine.....       | 27 |
| 2.2.2.2 La date de point. ....                                              | 27 |
| 2.2.2.3 La date de dernières nouvelles. ....                                | 27 |
| 2.2.2.4 Le critère étudié : la date de survenue du premier cancer. ....     | 28 |
| 2.2.3 L'évolution de la population pendant l'étude.....                     | 32 |
| 2.2.3.1 Les décès et les perdus de vue.....                                 | 32 |
| 2.2.3.2 Le nombre de greffes rénales par patient.....                       | 32 |
| 2.2.3.3 Les traitements immunosuppresseurs.....                             | 33 |
| 2.2.3.5 Etude de la population des patients greffés rénaux. ....            | 35 |
| 2.3 Analyses statistiques.....                                              | 38 |
| 2.3.1 méthode indirecte. (10) .....                                         | 38 |
| 2.3.2 La méthode directe. (10) .....                                        | 39 |
| 3 Les résultats.....                                                        | 40 |
| 3.1 Description des tumeurs non cutanées. ....                              | 40 |
| 3.2 Description des tumeurs cutanées (hors mélanomes). ....                 | 42 |
| 3.3 Les résultats observés dans la population générale française.....       | 43 |
| 3.4 Les résultats dans la population étudiée. ....                          | 45 |
| 3.4.1 Les cancers cutanés. (hors les mélanomes).....                        | 45 |
| 3.4.2 Les autres cancers.....                                               | 46 |
| 4 La discussion .....                                                       | 49 |
| 4.1 Intérêt de l'étude.....                                                 | 49 |
| 4.2 Limite de l'étude. ....                                                 | 50 |
| 4.3 Les épithéliomas cutanés (hors mélanomes). (5,6,12,21,22,32,38,92)..... | 51 |
| 4.3.1 Les types histologiques et présentation clinique. ....                | 52 |
| 4.3.1.1 Les épithéliomas spinocellulaires. (66,94,102).....                 | 52 |

|                                                                                       |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 4.3.1.2 Les épithéliomas basocellulaires. (100) .....                                 | 53 |
| 4.3.2 Prévention et prise en charge thérapeutique.....                                | 54 |
| 4.3.2.1 La prévention. (14) .....                                                     | 54 |
| 4.3.2.2 Le traitement. (23,95).....                                                   | 54 |
| 4.4 Les lymphomes non Hodgkiniens (les syndromes lymphoprolifératifs).....            | 54 |
| 4.4.1 Les types histologiques et la présentation clinique (4).....                    | 56 |
| 4.4.2 Prévention et prise en charge thérapeutique. (2) .....                          | 59 |
| 4.4.3 Conclusion. ....                                                                | 60 |
| 4.5 Le cancer du rein. (28,65,68) .....                                               | 61 |
| 4.5.1 Epidémiologie et les facteurs de risque (73). ....                              | 64 |
| 4.5.2 Les types histologiques et la clinique. ....                                    | 65 |
| 4.5.3 La prise en charge thérapeutique.....                                           | 66 |
| 4.5.4 Conclusion. ....                                                                | 67 |
| 4.5.5 Cas particulier : la maladie multikystique acquise de l'insuffisant rénal. .... | 67 |
| 4.6 les cancers de la prostate. (17,64).....                                          | 69 |
| 4.6.1 Epidémiologie et les facteurs de risque.....                                    | 69 |
| 4.6.2. Les types histologiques et la clinique. ....                                   | 69 |
| 4.6.3. La prise en charge thérapeutique.....                                          | 70 |
| 4.6.4 Conclusion. ....                                                                | 71 |
| 4.7 Les cancers génitaux. ....                                                        | 72 |
| 4.7.1 Epidémiologie et les facteurs de risque.....                                    | 72 |
| 4.7.2 Les types histologiques et la clinique. ....                                    | 74 |
| 4.7.3 Prise en charge thérapeutique. ....                                             | 74 |
| 4.7.4 Conclusion. ....                                                                | 75 |
| 4.8 Les autres cancers.....                                                           | 76 |
| 4.8.1 Le cancer pulmonaire. (106) .....                                               | 76 |
| 4.8.2 Le cancer du sein.....                                                          | 78 |
| 4.8.3 Les cancers des voies aérodigestives.....                                       | 79 |
| 4.8.4 les leucémies aiguës. (80).....                                                 | 79 |
| 5 Conclusion. ....                                                                    | 81 |
| 6 Bibliographie .....                                                                 | 84 |

## 1 Introduction et Historique.

La transplantation rénale est une des avancées thérapeutiques majeures du siècle dernier, c'est le traitement de choix de l'insuffisance rénale terminale depuis les années 1955-1960 avec les travaux pionniers de Hung, Murray et Merrill aux Etats Unis, de Hamburger en France (-A.M. Davisson).(59,7).

C'est la motivation de réussir des transplantations qui fût le moteur de l'essor de la chirurgie des vaisseaux.

La transplantation d'un organe comprend deux actes chirurgicaux:

- le prélèvement de l'organe sur le donneur,
- et son implantation sur le receveur.

Au début du siècle dernier la chirurgie vasculaire permettait l'ablation d'un organe, par contre, son implantation n'était pas réalisable car la chirurgie vasculaire était encore à ses débuts.

C'est l'Ecole Lyonnaise conduite par Mathieu Jaboulay (1860-1913) et Alexis Carrel (1875-1944) qui devait jouer un rôle de pionnier.

Pendant des années, tous les organes seront transplantés chez l'animal, mais c'est surtout le rein qui sera retenu comme modèle pour les raisons suivantes:

- sa dualité, le rein restant, étant suffisant pour vivre,
- le calibre important des vaisseaux,
- l'uretère facile à aboucher à la peau, ce qui permettait d'apprécier le fonctionnement du rein greffé.

La première greffe rénale fut réalisée en 1902 par le chirurgien Viennois Enrich Ullman. Celui ci fut transplanté au niveau du cou d'une chèvre, mais devant l'apparition de thromboses des vaisseaux, l'écoulement d'urine s'arrêta le lendemain de la transplantation.

C'est en 1908 que Alexis Carrel, immigré aux Etats Unis, réussit une auto transplantation rénale gauche d'une chienne qui mourut en 1910 d'un iléus du grêle.

C'est à Mathieu Jaboulay que revient le mérite d'avoir osé, et tenté, la transplantation rénale à l'homme.

En 1906, il greffe le rein gauche d'un porc au coude gauche d'une femme atteinte d'un syndrome néphrotique, mais là aussi à cause de thromboses des vaisseaux le rein greffé fut enlevé au troisième jour.

Cette parfaite maîtrise de la technique opératoire, a prouvé qu'un rein pouvait assurer une fonction normale lorsqu'il était prélevé sur le sujet lui-même, mais que le greffon ne pouvait survivre lorsqu'il était prélevé sur un autre individu.

La raison de cette différence fut mise en évidence par l'Ecole Russe qui a défini que le rejet est un événement immunologique. (Voronoy 1896-1961).

C'est Voronoy lui même qui réalisa, en 1933, la première greffe de rein chez l'homme au niveau de l'aîne droite sur les vaisseaux fémoraux.

Entre 1947 et 1951 plusieurs greffes rénales furent réalisées de part et d'autre de l'Atlantique par Messieurs Hume, Dubost, Servelle, Küss mais sans grand succès.

Pour expliquer les échecs, on incrimine l'incompatibilité biologique entre donneur et receveur déjà évoquée au siècle précédent.

Il faudra attendre 1954, pour que la première transplantation chez l'homme soit une réussite.

Celle ci fut réalisée à Boston, au Brigham, entre jumeaux âgés de 23 ans dont l'un était atteint d'une glomérulonéphrite à une phase très avancée. Grâce à cette transplantation, celui ci reprend son travail, épouse une infirmière et fonde une famille.

La greffe entre jumeaux démontre l'indispensable unité génétique dans l'obtention du succès.

Entre 1936 et 1966 les progrès sont rapides dans la compréhension des anticorps par Tiselius, Porter et Edelman qui décrivent, en 1959, les chaînes lourdes et légères des anticorps.

Dès lors que l'immunité est formellement impliquée dans la pathogénie du rejet, les recherches se concentrent sur l'identification des antigènes stimulant le rejet.

C'est chose faite par Dausset en 1952 avec la mise en évidence du système HLA (Human Leucocytes Antigens).

Pour éviter un tel rejet chez l'homme, il a fallu trouver des méthodes pour atténuer la réaction immunitaire responsable du rejet et acquérir une tolérance pour une greffe étrangère.

La première méthode d'immunodépression utilisée fut l'irradiation totale (1958 Thorn et Moore).

Il faut attendre l'année 1960 pour que soit réalisée la première greffe sous immunosuppression entre frère et sœur non jumeaux par Küss et Legrain au Centre Foch de Suresnes.

Cette même année, la même équipe réalise, au Centre Foch, deux transplantations chez des donneurs non apparentés. Le système d'immunosuppression comportait une dose d'irradiation totale de 400 rads en deux séances, de la 6- mercaptopurine et de la cortisone.

La première transplantation aboutira à la mort du malade par "rejet chronique" au seizième mois post greffe, tandis que la deuxième transplantation fut fonctionnelle jusqu'au dix-septième mois d'évolution. Délai encore jamais atteint.

L'irradiation totale permit d'obtenir d'excellents résultats mais s'accompagna d'une lourde mortalité par aplasie médullaire. C'est l'espoir d'une immunodépression moins agressive qui devait permettre la poursuite de l'aventure de la greffe rénale.

Les produits, la 6-MP et son dérivé imidazolé l'azathioprine, furent utilisés dès 1960, puis vint en 1961 l'Imurel et les stéroïdes utilisés avec succès par Peart, Porter et Calne (Londres au Saint Mary's).

Il se confirme donc que l'azathioprine, "l'Imurel", associés aux corticoïdes est plus facile à manier que l'irradiation totale.

Cette association sera pour plus de vingt ans la médication de base de la greffe rénale. Outre les améliorations dans l'utilisation et le maniement de l'azathioprine et des corticoïdes, l'immunodépression va bénéficier de l'apport d'une méthode spécifique:

le recours au sérum et aux globulines antilymphocytaires (SAL et GAL) (Eli Metchnikoff, 1845-1916, Prix Nobel en 1908).

Plusieurs équipes ont démontré une nette prolongation de la durée de survie du greffon grâce à l'utilisation de ces sérums malgré leurs inconvénients:

douleurs aux points d'injection,  
fréquences accrues d'infections virales,  
tumeurs lymphomateuses,  
poussées fébriles.

Ceux ci seront diminués grâce à la purification des sérums, d'où la naissance en 1967 de la "triple thérapie" de l'immunosuppression dans les greffes du rein.

On va alors assister a une traversée du désert en matière de transplantation rénale car il existe toujours la barrière immunologique liée à la présence du système HLA, malgré l'expansion des transplantations d'organes hors du rein.

C'est l'avènement de la ciclosporine qui va modifier la donne. Elle fut découverte en 1970, par le laboratoire Sandoz de Bâle, à partir de la mise en culture d'échantillons de sol Norvégien dans le cadre de la recherche sur de nouveaux antibiotiques.

Le champignon primitif dont est extrait la ciclosporine (*Tolypocladium inflatum*) produit une série de polypeptides cycliques.

Un de ces métabolites, la ciclosporine A, révèle de faibles propriétés antifongiques, mais Jean François Borel (Sandoz Bâle) met en évidence, en 1972, les propriétés immunosuppressives de la ciclosporine chez l'animal.

La ciclosporine sera introduite dans les protocoles immunosuppresseurs à l'échelle mondiale en 1982.

Elle modifie de façon spectaculaire la présentation clinique du rejet et augmente considérablement le taux de survie des greffons.

En attendant la naissance de l'immunosuppresseur idéal, "les transplantateurs" continuent de jeter un regard sur les constructeurs d'organes artificiels, dans l'espoir de mettre à la disposition de leurs malades un appareil aussi performant que celui que Kolff inventa pour les insuffisants rénaux.

Malgré tout, la transplantation vise un triple but:

- sauver un patient condamné,
- après l'opération, lui permettre de mener une existence le plus près possible de la normale,
- lui assurer une espérance de vie d'une durée proche de celle de sujets non greffés.

Mais la réussite d'une transplantation soulève des difficultés:

- La première est liée à la nécessité absolue de poursuivre un traitement immunosuppresseur à vie, sous une surveillance régulière. On sait que les transplantés, du fait de leur traitement, sont exposés à des maladies virales diverses (CMV, HPV1, EBV, certains papillomavirus). Ces infections virales sont favorisées par le traitement immunosuppresseur, elles surviennent surtout au cours de la première année suivant la greffe, il s'agit plus d'une réactivation endogène (CMV, EBV, Zona, VHB, VHC, BK virus, ...) que d'un contagé.
- La seconde est liée au risque de rejet s'il n'y a pas assez d'immunosuppression.

Maintenant avec quarante ans d'expérience en transplantation, des problèmes majeurs persistent et limitent le succès à long terme de la transplantation : les infections, les cancers et les problèmes cardio-vasculaires.

On sait, depuis longtemps, que les cancers observés chez les immunodéprimés sont liés à l'intensité de l'immunosuppression surtout pour les lymphomes (2 à 5% en moyenne selon la lourdeur du traitement).

L'espérance de vie des greffés est grevée par l'incidence plus importante des cancers, il s'agit d'avantage d'hémopathies et surtout de lymphomes que de tumeurs solides.

Mis à part les lymphomes cérébraux, de mauvais pronostics, ces proliférations EBV induites répondent bien aux traitements actuels.

Ce sont en effet, des complications sévères de la transplantation, et les données récentes acquises sur la cancérogénèse chez ces patients suggèrent l'existence d'un lien entre les infections, en particulier les infections virales, et la survenue des cancers.

La survenue d'un cancer chez un patient transplanté peut être la conséquence :

- d'un cancer non diagnostiqué lors de la transplantation,
- d'un traitement administré pour traiter la néphropathie initiale,
- d'une micro métastase dans le rein transplanté,
- du traitement immunosuppresseur reçu après la transplantation,
- de facteurs exogènes ayant aucun lien avec la greffe, comme par exemple la survenue d'un cancer pulmonaire lié au tabac.

Actuellement, l'autre problème à long terme des greffés rénaux, est la prévalence des complications cardiovasculaires : HTA chez presque 80% des greffés, artériosclérose précoce multifactorielle, diabète, dyslipidémie.

Les conditions cardiovasculaires, à long terme, ont une incidence sur l'avenir professionnel d'un greffé, de même lors de la survenue d'un cancer

Dans mon travail, j'ai étudié 504 dossiers cliniques de patients greffés rénaux à Nancy entre le 1/01/1985 et le 31/12/1995, pour connaître l'incidence de survenue de néoplasies chez ces derniers et j'ai fait une comparaison avec l'incidence de survenue de cancers dans la population générale française.

L'objectif principal est d'étudier l' incidence des cancers dans une cohorte de greffés rénaux de 1985 à 1995 et de la comparer à la population générale .

Les greffés rénaux font ils plus de cancers que la population générale, de quel type et pourquoi ? (76)

## **2 Patients et méthode d'étude. (71)**

### **2.1 Les populations étudiées.**

Depuis 1970, plus de 1200 transplantations rénales ont été réalisées dans le Service de néphrologie et urologie du CHU de Nancy Brabois.

Mais dans cette étude, seulement deux échantillonnages sont retenus :

- Tous les patients greffés rénaux adultes entre le 1/01/1985 et le 31/12/1995 à Nancy dans le service de Néphrologie de Brabois.

Cette période est choisie en raison du nombre très important de greffes, 504 réalisées au cours de cette période, et tous les patients ont des vraisemblances thérapeutiques immunosuppressives (corticoïdes, ciclosporine, imurel).

Au cours de ces années les traitements immunosuppresseurs prophylactiques ont été les suivants:

- corticoïdes, en particulier la prednisolone (SOLUPRED®),
- ciclosporine, (SANDIMMUM®, NEORAL®),
- azathioprine, (IMUREL®).

Chaque patient a été suivi jusqu'à:

sa date de remise en hémodialyse après défaillance du greffon,  
ou sa date de dernières nouvelles avec comme date butoir le 31/12/1999,  
ou son décès si celui ci survenait avant la fin de l'étude.

L'incidence d'apparition des cancers de ces 504 dossiers est comparée à celle de la population générale Française sur la même période.

- La liste des sujets est définie au départ et ne change plus.

Dans cette population la durée qui sert de base au calcul du nombre de personnes-année est le temps de participation à l'étude.

Aucun nouveau patient ne fût introduit ou retiré au cours de l'étude.

Le nombre total de personnes-années est obtenu en faisant la somme de ces durées de participation sur l'ensemble des sujets qui ont appartenu, même brièvement, à la population.

## 2.2 Les données recueillies.

La transplantation rénale correspond à la greffe d'un rein chez un insuffisant rénal au stade terminal de la néphropathie initiale.

Cette dernière ne pouvant être envisagée qu'après la réalisation d'un bilan pré-transplantation exhaustif permettant:

- de définir le statut immunologique du futur greffé,
- de réaliser l'éviction des foyers infectieux,
- de dépister les affections pouvant contre indiquer la transplantation.

### 2.2.1 Les données sociodémographiques.

#### 2.2.1.1 L'âge.

J'ai relevé pour chaque patient la date de naissance pour obtenir l'âge moyen au moment de la première transplantation rénale.

**Tableau N° 1: Etude descriptive**

| Variable                                   | Moyenne | Q1    | Médiane | Q3    |
|--------------------------------------------|---------|-------|---------|-------|
| Age de la 1 <sup>ère</sup> transplantation | 42.55   | 31.87 | 42.88   | 52.81 |

L'âge moyen au moment de la première transplantation rénale est de 42 ans plus ou moins 10 ans.

Q1 - Q3 correspondent respectivement à la borne inférieure (à 32 ans) et à la borne supérieure (à 53 ans) de l'âge au moment de la première transplantation au cours de l'étude.

### 2.2.1.2 le sexe.

La population étudiée regroupe 504 patients dont :

331 hommes  
168 femmes  
\_\_5 perdus de vue  
504

greffés entre le 1/01/85 et le 31/12/95 ce qui correspond à 66,33% d'hommes et 33.67% de femmes qui ont été transplantés.

**Tableau N° 2: Ventilation des dossiers**

| Répartition par sexe | Effectif | %      |
|----------------------|----------|--------|
| <b>Hommes</b>        | 331      | 66.33  |
| <b>Femmes</b>        | 168      | 33.67  |
| <b>Total</b>         | 499      | 100.00 |

Nous pouvons dire qu'il y a deux fois plus d'hommes que de femmes qui ont été transplantés pendant la période d'étude.

### 2.2.1.3 Le département ou le pays.

J'ai également recueilli pour chaque patient le département ou le pays d'origine.

Il y a 465 Français transplantés:

407 provenant de Lorraine, originaires pour 39,56% de Meurthe et Moselle, 31,20% de Moselle, 17,94% des Vosges et 11,30% de la Meuse,

58 provenant de départements limitrophes (Jura, Haute Marne, Haut Rhin, Bas Rhin, Haute Saône).

et 34 étrangers transplantés à Nancy (Luxembourg, Grèce, Italie, Liban, Maroc, Afrique noire).

Aucune incidence entre le lieu d'habitation et le fait de voir apparaître un cancer n'est clairement établi actuellement, sauf pour le cas des cancers de la peau où il existe un lien entre l'exposition solaire et la couleur de la peau. Un patient clair de peau aura plus de chance de faire un épithélioma cutané qu'un patient mat de peau.

**Tableau N° 3: Les départements**

| Répartition par départements<br>et effectif |                       | Effectif | %     |
|---------------------------------------------|-----------------------|----------|-------|
| 54                                          | Meurthe et Moselle    | 161      | 32.26 |
| 57                                          | Moselle               | 127      | 25.45 |
| 88                                          | Vosges                | 73       | 14.63 |
| 55                                          | Meuse                 | 46       | 9.22  |
| .                                           | Diverses origines     | 22       | 4.41  |
| 39                                          | Jura                  | 13       | 2.61  |
| 52                                          | Haute Marn            | 11       | 2.20  |
| 352                                         | Luxembourg            | 10       | 2.00  |
| 68                                          | Haut Rhin             | 6        | 1.20  |
| 30                                          | Gard                  | 5        | 1.00  |
| 67                                          | Bas Rhin              | 3        | 0.60  |
| 70                                          | Haute Saône           | 2        | 0.40  |
| 90                                          | Territoire de Belfort | 2        | 0.40  |
| 75                                          | Paris                 | 1        | 0.20  |
| 20                                          | Corse                 | 1        | 0.20  |
| 10                                          | Aube                  | 1        | 0.20  |
| 31                                          | Haute Garonne         | 1        | 0.20  |
| 79                                          | Deux sèvres           | 1        | 0.20  |
| 21                                          | Côte D'Or             | 1        | 0.20  |
| 32                                          | Gers                  | 1        | 0.20  |
| 83                                          | Var                   | 1        | 0.20  |
| 69                                          | Rhône                 | 1        | 0.20  |
| 33                                          | Gironde               | 1        | 0.20  |
| 961                                         | Liban                 | 1        | 0.20  |
| 689                                         | Polynésie Française   | 1        | 0.20  |
| 92                                          | Hauts de Seine        | 1        | 0.20  |
| 08                                          | Ardennes              | 1        | 0.20  |
| 34                                          | Hérault               | 1        | 0.20  |
| 212                                         | Maroc                 | 1        | 0.20  |
| 71                                          | Saône et Loire        | 1        | 0.20  |
| 25                                          | Doubs                 | 1        | 0.20  |

## **2.2.2 Les données statistiques.**

### **2.2.2.1 La date de la première transplantation ou date d'origine.**

Chaque patient est étudié à partir de la date de sa première transplantation.

Le suivi de chaque patient commence au jour  $J_0$  de la transplantation rénale sur une période s'étalant du 1/01/85 au 31/12/95 et il se termine avec la date de dernières nouvelles de consultation avec comme date butoir le 31/12/1999.

Toutes les données qui suivent sont répertoriées dans le tableau N° 4.

C'est la date où le sujet entre dans l'enquête et commence à être suivi.

Elle définit pour chaque sujet le temps 0 et peut être une date du calendrier différente d'un sujet à l'autre.

Ce qui est étudié et comptabilisé ce sont les événements et les délais qui surviennent après cette date.

### **2.2.2.2 La date de point.**

C'est la date au-delà de laquelle on décide d'arrêter de tenir compte des informations recueillies sur les sujets pour analyser les résultats.

La date retenue est le 31 décembre 1999.

Aucune information postérieure à cette date n'a été prise en compte dans l'analyse, même si le sujet continue à être suivi dans le cadre de l'enquête.

### **2.2.2.3 La date de dernières nouvelles.**

Pour les patients n'ayant pas atteints la date de point nous avons tenu compte de la date de dernière nouvelles ou de la date de décès ou de la date de remise en dialyse ou pour ceux perdus de vue la date la plus récente où l'on a recueilli les renseignements concernant l'état du sujet.

#### **2.2.2.4 Le critère étudié : la date de survenue du premier cancer.**

Elle permet de déterminer la période entre le premier jour de la greffe et la date de diagnostic du premier cancer quelque soit son type, pour permettre de connaître un délai d'apparition du cancer post-transplantation.

##### **➤ La date de diagnostic du cancer.**

Il s'agit:

- soit de la date de diagnostic établie à partir des symptômes cliniques et histologiques (exemple: épithélioma cutané spinocellulaire).
- Soit de la date de diagnostic suite au dépistage systématique des cancers chez les patients greffés (exemple: cancer du col de l'utérus ou cancer de la prostate).

##### **➤ La localisation des tumeurs.**

Lors d'une greffe rénale plusieurs types de cancers peuvent apparaître soit dans un délai bref post-greffe, soit après une plus longue échéance.

Ont été recueillis :

- Des cancers cutanés, comme les épithéliomas basocellulaires et les spinocellulaires, les mélanomes (et le sarcome de Kaposi).
- les lymphomes non Hodgkiniens post-transplantation (PTLD Post Transplant Lymphoproliférative Disorder),
- le cancer du rein propre ou du greffon,
- le cancer de la vessie, prostate,
- les cancers ORL,
- les cancers de la vulve, du périnée, du col utérin, de la vessie, des ovaires,
- le cancer hépatique,
- et les cancers plus rares, pancréas, colon, rectum, thyroïde, œsophage.
- On ne constate aucun cancer du sein post transplantation dans notre étude.

D'après V. Kliem et Al (55) il est maintenant établi que le traitement immunosuppresseur instantané chez les patients transplantés favorise le risque de développer une tumeur maligne.

La plus part de ces tumeurs malignes sont des cancers de novo.

Sont appelés "cancers de novo", c'est à dire les tumeurs découvertes après la transplantation, même si éventuellement la croissance tumorale a débuté avant la transplantation de manière infra clinique.

Ce tableau est issu de l'ensemble des données recueillies pour cette étude.

**Tableau N°4**  
**Extrait du Registre Patients**

|        |      | Date Der.  | Date 1er   |          |                   |          |                              | Corticoides1 |          | Corticoides2 |          | Ciclosporine1 |          | Ciclosporine2 |          | Imurel1  |          | Imurel2  |          | SAL |
|--------|------|------------|------------|----------|-------------------|----------|------------------------------|--------------|----------|--------------|----------|---------------|----------|---------------|----------|----------|----------|----------|----------|-----|
| Ident. | Sexe | Nouvelles  | transplant | DiagK1   | TypeK1            | DiagK2   | Type K2                      | Debut        | Fin      | Debut        | Fin      | Debut         | Fin      | Debut         | Fin      | Debut    | Fin      | Debut    | Fin      | o/n |
| 1      | 1    | 04/10/1999 | 14/01/1985 |          |                   |          |                              | 14/01/85     | 04/10/99 |              |          | 23/01/85      | 04/10/99 |               |          |          |          |          |          |     |
| 6      | 2    | 09/06/1999 | 19/03/1985 |          |                   |          |                              | 19/03/85     | 09/06/99 |              |          | 10/05/85      | 09/06/99 |               |          | 27/04/85 | 10/05/85 | 26/03/92 | 06/06/99 |     |
| 12     | 1    | 27/07/1999 | 29/04/1985 | 08/07/98 | Baso joue G       |          |                              | 29/10/85     | 27/07/99 |              |          | 29/10/85      | 27/07/99 |               |          |          |          |          |          |     |
| 13     | 1    | 29/06/1999 | 11/05/1985 | 20/02/98 | Papillome voile   |          |                              | 11/05/85     | 29/06/99 |              |          | 26/06/85      | 29/06/99 |               |          | 23/05/85 | 07/06/85 | 06/10/87 | 15/04/97 |     |
| 21     | 1    | 24/09/99   | 12/08/85   | 19/03/95 | Spino tempe G     | 02/11/98 | SPINO récidive ganglionnaire | 12/08/85     | 24/09/99 |              |          | 02/09/85      | 24/09/99 |               |          |          |          |          |          |     |
| 29     | 2    | 29/09/99   | 16/10/85   |          |                   |          |                              | 16/10/85     | 29/09/99 |              |          | 25/10/85      | 23/07/92 | 14/02/93      | 29/09/99 | 25/10/85 | 10/12/85 | 10/02/93 | 29/09/99 |     |
| 32     | 1    | 22/11/99   | 02/12/85   |          |                   |          |                              | 02/12/85     | 22/11/99 |              |          | 01/04/85      | 07/04/86 |               |          | 02/12/85 | 22/11/99 |          |          |     |
| 137    | 1    | 22/07/94   | 23/04/89   |          |                   |          |                              | 23/04/89     | 22/07/94 |              |          | 23/04/89      | 22/07/94 |               |          |          |          |          |          |     |
| 140    | 1    | 21/12/99   | 22/05/89   | 25/07/94 | 2 Spino Front     | 25/07/94 | 3 Spino temporal G           | 22/05/89     | 21/12/99 |              |          | 27/05/89      | 21/12/99 |               |          | 22/08/89 | 22/09/95 |          |          |     |
| 144    | 1    | 29/10/99   | 30/05/89   |          |                   |          |                              | 06/06/89     | 29/10/99 |              |          | 14/06/89      | 27/09/94 | 22/06/96      | 29/10/99 | 06/06/89 | 19/07/89 | 24/06/93 | 29/10/93 |     |
| 147    | 1    | 06/04/99   | 15/06/89   | 04/02/93 | Voies urinaires   |          |                              | 15/06/89     | 06/04/99 |              |          | 15/06/89      | 06/04/99 |               |          | 15/06/89 | 06/04/99 |          |          |     |
| 168    | 2    | 23/11/99   | 10/10/89   |          |                   |          |                              | 10/10/89     | 23/11/89 | 22/02/95     | 23/11/99 | 10/10/89      | 26/12/94 | 01/03/95      | 05/07/97 | 10/10/90 | 26/12/94 | 02/03/95 | 14/03/95 |     |
| 174    | 1    | 15/11/99   | 31/10/89   | 25/09/98 | Spino thorax      | 24/02/99 | Baso angle interne œil D     | 31/10/89     | 15/11/99 |              |          | 31/10/89      | 15/11/99 |               |          |          |          |          |          |     |
| 177    | 1    | 19/08/93   | 23/11/89   |          |                   |          |                              | 06/12/89     | 27/08/92 |              |          | 06/12/89      | 27/08/92 |               |          | 06/12/89 | 27/08/92 |          |          |     |
| 178    | 1    | 20/12/99   | 09/12/89   |          |                   |          |                              | 09/12/89     | 20/12/99 |              |          | 05/12/89      | 05/09/94 | 28/11/94      | 20/12/99 | 12/12/89 | 05/09/94 | 16/12/94 | 20/12/99 |     |
| 184    | 2    | 09/12/99   | 25/01/90   | 26/07/89 | Cancer col utérin |          |                              | 25/01/90     | 09/12/99 |              |          | 25/01/90      | 09/12/99 |               |          | 25/01/90 | 25/01/97 |          |          |     |
| 218    | 2    | 11/10/99   | 03/08/90   | 20/03/96 | Spino main G      | 20/03/96 | Spino tempe G                | 03/08/90     | 03/08/98 |              |          | 06/08/98      | 06/08/99 |               |          | 03/08/90 | 03/06/96 |          |          |     |
| 225    | 1    | 22/12/99   | 17/09/90   |          |                   |          |                              | 17/09/90     | 22/12/99 |              |          | 17/09/90      | 22/12/99 |               |          |          |          |          |          |     |
| 305    | 1    | 15/10/99   | 17/01/92   |          |                   |          |                              | 17/01/92     | 29/12/93 | 24/10/94     | 15/10/99 | 19/01/92      | 29/12/93 | 03/11/94      | 15/10/99 | 07/12/94 | 15/10/99 |          |          |     |
| 325    | 1    | 10/12/99   | 18/05/92   |          |                   |          |                              | 18/05/92     | 10/12/99 |              |          | 28/05/92      | 10/12/99 |               |          |          |          |          |          |     |
| 326    | 2    | 18/05/99   | 19/05/92   | 09/12/93 | Baso jambe G      | 10/06/97 | Spino levre inf G            | 19/05/92     | 18/05/99 |              |          | 19/05/92      | 18/05/99 |               |          |          |          |          |          |     |
| 398    | 2    | 28/11/94   | 07/11/93   |          |                   |          |                              | 07/11/93     | 28/11/94 |              |          | 07/11/93      | 28/11/94 |               |          | 07/11/93 | 28/11/94 |          |          |     |

**Tableau N° 5: (63)**

**Sites et type de tumeurs des transplantés rénaux  
Du plus fréquent au moins fréquent**

| <b>Sites et types de tumeurs</b> |                                                                                               |
|----------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Peau</b>                      | Epithélioma spinocellulaire<br>Epithélioma basocellulaire<br>Mélanome                         |
| <b>Kaposi</b>                    | Sarcome de Kaposi: aucun cas observé dans notre étude                                         |
| <b>Lymphomes</b>                 | Non Hodgkinien<br>Hodgkinien                                                                  |
| <b>Génito-urinaire</b>           | Cancer du Rein<br>Col utérin<br>Corps utérin<br>vulve, vagin<br>anus, vessie<br>prostate      |
| <b>Autres</b>                    | Lèvres, cavité buccale et pharynx<br>Poumon<br>Colon et Rectum<br>Ovaires<br>Pancréas<br>Sein |

Les localisations des différents cancers sont consignés dans le tableau N° 5 et apparaissent suivant un ordre décroissant.

### 2.2.3 L'évolution de la population pendant l'étude.

#### 2.2.3.1 Les décès et les perdus de vue.

**Tableau N° 6 :**

| Décès en cours d'étude | Effectif | %     |
|------------------------|----------|-------|
| non                    | 469      | 93.99 |
| oui                    | 30       | 6.01  |

Le pourcentage moyen des décès est de 6%.

Dans cette étude je comptabilise uniquement 5 perdus de vue.

#### 2.2.3.2 Le nombre de greffes rénales par patient.

Certains patients ont subi plusieurs greffes rénales durant la période d'étude.

Les patients ayant perdu définitivement leurs greffons sont exclus de cette étude.

**Tableau N° 7:**

| Nombres de greffes | Effectif | %     |
|--------------------|----------|-------|
| 1 greffe           | 457      | 91.58 |
| 2 greffes          | 41       | 8.22  |
| 3 greffes          | 1        | 0.20  |

Plus de 8% de patients ont subi plus d'une greffe.

### 2.2.3.3 Les traitements immunosuppresseurs.

Selon les situations et les combinaisons, environ 20 à 50 % des malades ont au moins un épisode de rejet aigu durant les 6 mois suivant la transplantation.

Les épisodes de rejet aigu conduisent à alourdir le traitement immunosuppresseur :

- corticoïdes à forte dose,
- immunoglobulines antilymphocytaires.

Dans cette étude, chaque patient transplanté a fait l'objet, les premiers jours, d'un traitement d'induction par du sérum anti-lymphocytaire de cheval ou de lapin ou les deux, suivi d'un traitement par ciclosporine (SANDIMMUM®, NEORAL®), corticoïdes et azathioprine (IMUREL®) dans les jours qui suivent la transplantation.

Diverses associations d'immunosuppresseurs existent, les associations courantes sont triples et comportent un corticoïde, en particulier la prednisolone (SOLUPRED®), la ciclosporine (SANDIMMUM®, NEORAL®), l'azathioprine (IMUREL®).

Exemples d'association d'immunosuppresseurs :

- prednisolone (SOLUPRED®) + azathioprine (IMUREL®)
- ciclosporine seule (SANDIMMUM®, NEORAL®)
- prednisolone (SOLUPRED®)+ azathioprine (IMUREL®)+ ciclosporine(SANDIMMUM®, NEORAL®)
- azathioprine (IMUREL®) + ciclosporine (SANDIMMUM®, NEORAL®) après petite dose de prednisolone (SOLUPRED®)

La posologie de ces thérapeutiques est variable dans le temps, en fonction des dosages biologiques, de la tolérance individuelle, de l'apparition d'infections virales, de cancers, de rejet.

#### 2.2.3.4 Le temps de participation (durée d'exposition aux risques).

C'est la durée pendant laquelle un sujet est susceptible d'être enregistré comme un nouveau cas.

Le temps de participation se calcule de deux façons différentes selon les sujets.

Si les dernières nouvelles sont antérieures à la date de point, le temps de participation est égal au délai entre la date d'origine et la date des dernières nouvelles (cas de mon étude).

Si les dernières nouvelles sont postérieures à la date de point, le temps de participation est égal au délai entre la date d'origine et la date de point.

### 2.2.3.5 Etude de la population des patients greffés rénaux.

Le tableau N°8 récapitule la répartition de la population des patients greffés rénaux par sexe en fonction des tranches d'âge.

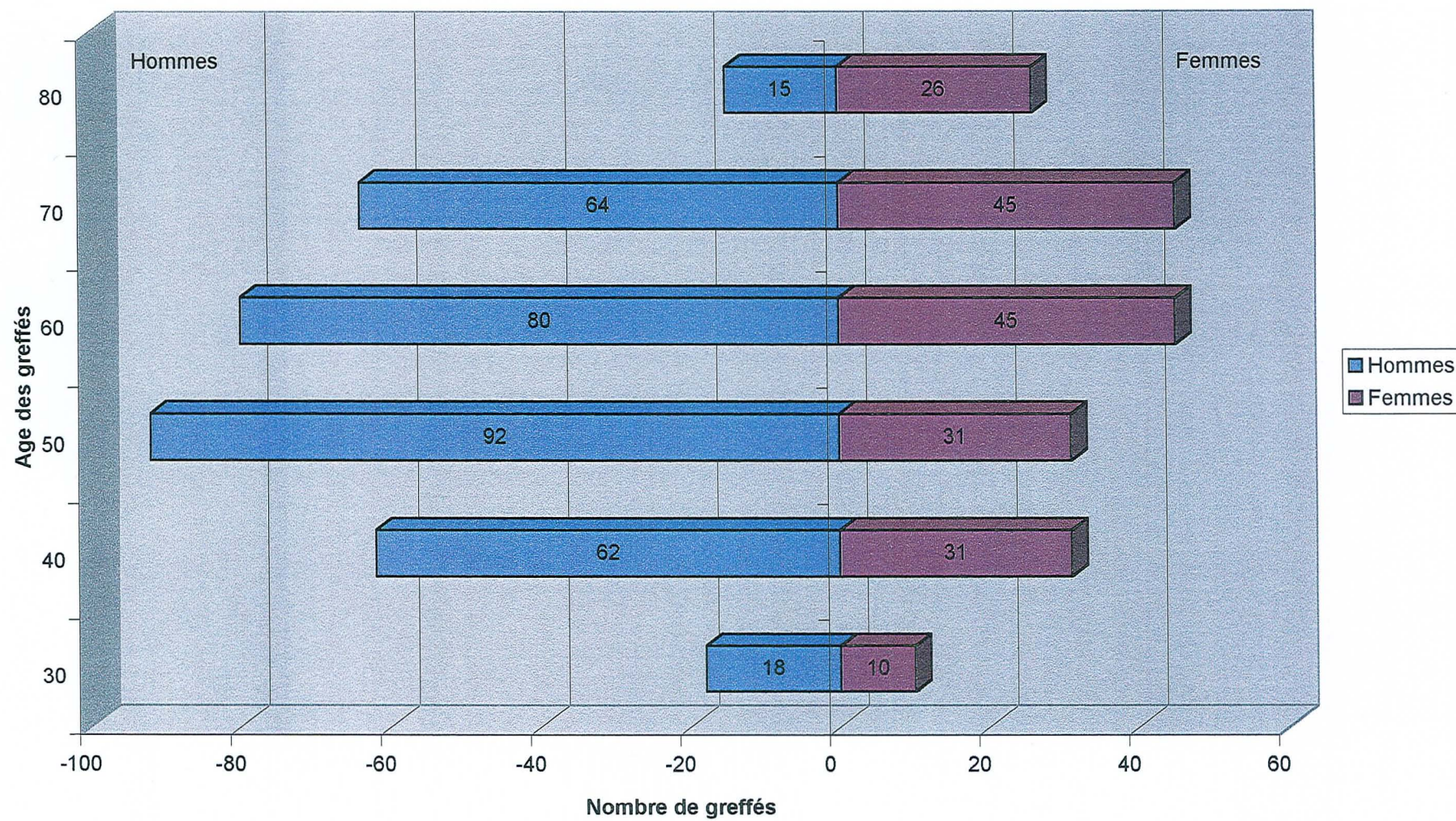
**Tableau N° 8:**

**Répartition de la population des patients greffés rénaux par sexe et classe d'âge aux dernières nouvelles**

| Classe d'âge<br>aux<br>dernières nouvelles | Sexe     |        |          |        |          |        |
|--------------------------------------------|----------|--------|----------|--------|----------|--------|
|                                            | Hommes   |        | Femmes   |        | Total    |        |
|                                            | Effectif | %      | Effectif | %      | Effectif | %      |
| [0-30]                                     | 18       | 5.44   | 10       | 5.95   | 28       | 5.61   |
| [30-40]                                    | 62       | 18.73  | 31       | 18.45  | 93       | 16.64  |
| [40-50]                                    | 92       | 27.79  | 31       | 18.45  | 123      | 24.65  |
| [50-60]                                    | 80       | 24.17  | 45       | 26.79  | 125      | 25.05  |
| [60-70]                                    | 64       | 19.34  | 45       | 26.79  | 109      | 21.84  |
| ≥ 70                                       | 15       | 4.53   | 6        | 3.57   | 21       | 4.21   |
| Total tous âges                            | 331      | 100.00 | 168      | 100.00 | 499      | 100.00 |

- Ce tableau nous permet de voir que le centre de transplantation rénale effectue des transplantations à tout âge de la vie mais avec un pic de fréquence entre 40 et 60 ans (49,7% des patients greffés).
- Nous remarquons que 21 transplantés, 15 hommes et 6 femmes, ont un âge supérieur à 70 ans au moment des dernières nouvelles.
- Nous remarquons également qu'il y a plus d'hommes que de femmes transplantés, 331 hommes pour 168 femmes, les maladies rénales conduisant à la transplantation semblent plus fréquentes chez les hommes, mais aucune explication n'est apportée à ce jour.
- La pyramide des âges tableau N°9.

Tableau N° 9  
PYRAMIDE DES AGES



## 2.3 Analyses statistiques.

Dans ce travail, nous avons utilisé comme technique d'étude :

La standardisation indirecte pour les tumeurs non cutanées, méthode qui permet de rendre les mesures de risque comparable et surtout elle s'applique à toute variable pour laquelle sont disponibles des statistiques sur une population de référence.

Par contre, nous avons été obligé de nous servir de la méthode de standardisation directe pour évaluer un excès de risque pour les cancers cutanés de type spinocellulaires et basocellulaires car il n'existe aucun registre nous donnant un taux d'incidence pour ces deux types de cancers.

L'analyse statistique a été réalisée au SEEC (service d'épidémiologie et d'études cliniques, Professeur F. Guillemin et N. Jay).

### 2.3.1 méthode indirecte. (10)

Dans la standardisation indirecte, la population de référence ne fournit pas une distribution d'âge de référence comme dans la méthode de standardisation directe mais un ensemble des taux de morbidité ou de mortalité par classe d'âge ou d'incidence d'une maladie.

Ces taux sont ensuite appliqués à la structure d'âge de la population ou de l'échantillon étudié afin de calculer un nombre "attendu" de malades dans la population étudiée qui est comparé au nombre observé.

Le nombre attendu de malades est noté E (comme Expected en anglais) et le nombre de malades est noté M.

Par définition le SMR (Standardized morbidity ratio ou standardized incidence ratio) est le rapport du nombre observé sur le nombre attendu de malades.

$$SMR = \frac{M}{E}$$

Pour calculer le SMR il faut connaître:

- la répartition par classe d'âge de l'ensemble de la cohorte étudiée et son nombre total de malades
- la répartition par classe d'âge et le nombre total de malades dans la population de référence.

Prenons l'exemple de ma cohorte de 499 greffés rénaux et suivis pendant onze ans (tableau n° 9), le nombre attendu de cas de cancer dans chaque catégorie d'âge en prenant la population générale française est obtenu en multipliant le nombre de personnes années dans la cohorte pour chaque catégorie par le taux d'incidence de cancer.

La standardisation indirecte fournit directement un indice comparatif de l'incidence de la maladie dans le groupe étudié par rapport à la population de référence, mais ne fournit pas d'indice de fréquence standardisé de maladie dans ce groupe.

L'absence d'indice de fréquence s'explique par le fait que son calcul ne fait appel à aucune information concernant la fréquence de maladie dans ce groupe.

### **2.3.2 La méthode directe. (10)**

Cette méthode fut utilisée pour calculer le taux d'incidence des cancers cutanés, hors les mélanomes, car il n'existe aucun registre en fonction des tranches d'âge dans la population française.

Le cas des cancers cutanés spinocellulaires et basocellulaires fait appel à la méthode de standardisation directe car il n'existe aucun registre statistique étudiant la fréquence, la prévalence, le SIR dans la population générale et encore moins chez les transplantés rénaux.

### 3 Les résultats

#### 3.1 Description des tumeurs non cutanées.

Le tableau N°10 montre la répartition par sexe et taux des cancers en fonction du site et de la tumeur selon la méthode de standardisation indirecte.

Au total 45 cas de cancers non cutanés furent détectés chez 504 patients, ce qui correspond à 8.93%.

**Tableau N° 10:**

#### Répartition et totaux des cancers par sexe en fonction du site

| Variable                         | Sexe      |               |           |               | Hommes et |               |
|----------------------------------|-----------|---------------|-----------|---------------|-----------|---------------|
|                                  | Hommes    |               | Femmes    |               | Femmes    |               |
|                                  | Effectif  | %             | Effectif  | %             | Effectif  | %             |
| <b>Site</b>                      |           |               |           |               |           |               |
| Rein                             | 6         | 20,00         | 2         | 13,33         | 8         | 17,78         |
| Col utérin                       | .         | .             | 8         | 53,33         | 8         | 17,78         |
| Poumons                          | 5         | 16,67         | 1         | 6,67          | 6         | 13,33         |
| LMNH                             | 4         | 13,33         | 2         | 13,33         | 6         | 13,33         |
| Prostate                         | 5         | 16,67         | .         | .             | 5         | 11,11         |
| Lèvre, cavité buccale et pharynx | 3         | 10,00         | .         | .             | 3         | 6,67          |
| Autres et non précisés           | 2         | 6,67          | .         | .             | 2         | 4,44          |
| Vessie                           | 1         | 3,33          | 1         | 6,67          | 2         | 4,44          |
| Œsophage                         | 1         | 3,33          | .         | .             | 1         | 2,22          |
| Pancréas                         | 1         | 3,33          | .         | .             | 1         | 2,22          |
| Colon et rectum                  | 1         | 3,33          | .         | .             | 1         | 2,22          |
| Thyroïde                         | 1         | 3,33          | .         | .             | 1         | 2,22          |
| Ovaires                          | .         | .             | 1         | 6,67          | 1         | 2,22          |
| <b>Tous sites</b>                | <b>30</b> | <b>100,00</b> | <b>15</b> | <b>100,00</b> | <b>45</b> | <b>100,00</b> |

D'après ce tableau nous pouvons déjà tirer des conclusions:

- La fréquence d'apparition d'un cancer post-transplantation, quelque soit son type, est identique dans les deux sexes. Dans mon étude il y a 30 hommes sur 331 atteints et 15 femmes sur 168 touchées, donc globalement ceci représente 9% des cas.
- La localisation des tumeurs et la fréquence des cancers survenant après une transplantation rénale, du plus fréquent au moins fréquent est le rein et le col utérin, suivi par les LMNH (Lymphome Malin Non Hodgkinien), le cancer du poumon, la prostate puis toutes les tumeurs solides : cancer de la vessie, œsophage, pancréas, colon, rectum, thyroïde, ovaires, lèvres, cavité buccale et pharynx.
- Il existe 4 cas de cancers non précisés.
- Toujours dans ce même tableau, nous remarquons que chez les hommes le cancer le plus fréquemment observé est celui du rein(20,00%) suivi des poumons et de la prostate (16,67%), des LMNH (13,33%), lèvres, cavité buccale et pharynx (10,00%), vessie, œsophage, pancréas, colon, rectum, thyroïde sont à égalité avec un seul cas observé pour chacun (3,3%) tandis que chez les femmes le cancer le plus habituel est celui du col utérin (53,33%) puis vient le cancer du rein et les LMNH (13,33%), les poumons (6,67%), vessie et ovaires (6,67%).
- Chez les femmes transplantées nous n'observons aucun cas de cancer de lèvres, de la cavité buccale, du pharynx, du tractus digestif, de la thyroïde et du sein.

Nous pouvons également dire que le centre de transplantation rénale de Nancy est moins touché par les syndromes lymphoprolifératifs que les autres centres en général, en effet une grande partie de la littérature s'intéressant à ce sujet comme Penn (85,86,87,88,89,90). Différentes études australiennes, norvégiennes ou italiennes mettent en avant une recrudescence des syndromes lymphoprolifératifs dans la première année suivant la transplantation rénale.

### 3.2 Description des tumeurs cutanées (hors mélanomes).

Dans mon étude, deux types de cancers cutanés sont répertoriés:

- 22 épithéliomas basocellulaires,
- 20 épithéliomas spinocellulaires,

avec un délai d'apparition d'une dizaine d'années post-transplantation en moyenne.

Parmi les 22 épithéliomas basocellulaires, 18 hommes sont touchés versus 4 femmes, et 17 hommes ont contractés un épithéliomas spinocellulaire contre 3 femmes.

Dans notre étude, le sexe ratio spinocellulaire sur basocellulaire est plus élevé que dans la population générale

Par contre nous pouvons dire que les cancers cutanés sont représentés en majorité chez les transplantés rénaux et que les hommes en sont plus fréquemment atteints (tableau N°12).

D'après la littérature internationale (1,3,7,19,29), les cancers cutanés sont favorisés par la présence de virus tel que HPV 2,5,11,16,18 présents normalement au niveau des muqueuses chez les patients non immunodéprimés, sont retrouvés dans l'épiderme et les carcinomes des patients transplantés.

**Tableau N° 11:**

#### Caractéristique de survenue des cancers cutanés

| Sexe                                           |                         |                                                |                         |                                                |                         |                   |
|------------------------------------------------|-------------------------|------------------------------------------------|-------------------------|------------------------------------------------|-------------------------|-------------------|
| Hommes                                         |                         | Femmes                                         |                         | Hommes et Femmes                               |                         |                   |
| Délai depuis la greffe (années) pour ce cancer | Age au moment du cancer | Délai depuis la greffe (années) pour ce cancer | Age au moment du cancer | Délai depuis la greffe (années) pour ce cancer | Age au moment du cancer | Nombre de cancers |
| 5,69                                           | 58,99                   | 2,67                                           | 50,12                   | 5,14                                           | 57,38                   | 44                |

Le délai de survenue depuis la greffe du cancer cutané est d'environ 5 ans dans les deux sexes. Ce délai diminue chez la femme, jusqu'à deux ans après la greffe.

### 3.3 Les résultats observés dans la population générale française.

Le tableau N°12 résume les sites et taux des cancers observés indépendant de l'âge dans la population générale Française (dernière mise à jour en 1995). (108)

**Tableau N° 12:**

**Taux bruts d'incidence estimée des cancers en France  
pour 100 000 habitants  
(CIM 9 dernière mise à jour en 1995)**

| <b>Sites et types de tumeurs</b> |                                   |               |
|----------------------------------|-----------------------------------|---------------|
| <b>Peau</b>                      | Epithélioma spinocellulaire       | aucune donnée |
|                                  | Epithélioma basocellulaire        | aucune donnée |
|                                  | Melanome                          | 7.3           |
|                                  |                                   |               |
| <b>Kaposi</b>                    | Sarcome de Kaposi                 | aucune donnée |
|                                  |                                   |               |
| <b>Lymphomes</b>                 | Non Hodgkinien                    | 11.6          |
|                                  | Hodgkinien                        | 1.9           |
|                                  |                                   |               |
| <b>Génito-urinaire</b>           | Rein                              | 8.5           |
|                                  | Col utérin                        | 11            |
|                                  | Corps utérin                      | 15.6          |
|                                  | Vulve, Vagin                      | 2.3           |
|                                  | Vessie                            | 17.4          |
|                                  | Prostate                          | 93.7          |
|                                  |                                   |               |
| <b>Autres</b>                    | Lèvres, cavité buccale et pharynx | 21.8          |
|                                  | Poumon                            | 37.7          |
|                                  | Colon et Rectum                   | 57.6          |
|                                  | Ovaire                            | 10.6          |
|                                  | Pancréas                          | 5.5           |
|                                  | Foie                              | 12.1          |
|                                  | Sein                              | 113.8         |
|                                  |                                   |               |

Le tableau N°12 nous permet de constater que dans la population générale française, certains cancers sont fréquemment observés comme le cancer de la prostate, du colon et du rectum, des poumons, des voies aéro-digestives supérieures, de la vessie, et moins fréquemment des ovaires et du col utérin.

A ma connaissance, il n'existe aucune étude concernant l'incidence des épithéliomas spinocellulaires et basocellulaires dans la population générale française.

### 3.4 Les résultats dans la population étudiée.

#### 3.4.1 Les cancers cutanés. (hors les mélanomes).

**TABLEAU N°13**

**Standardisation directe**  
**Taux d'incidence standardisé des cancers cutanés**  
**(sauf mélanomes) par sexe**

| <b>Sexe</b>  | <b>Taux d'incidence<br/>standardisé des<br/>cancers cutanés<br/>(cas/100000 PA)</b> | <b>Borne<br/>inférieure</b> | <b>Borne<br/>supérieure</b> |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| <b>Homme</b> | 2256.9                                                                              | 919.1                       | 4940.4                      |
| <b>Femme</b> | 371.4                                                                               | 157.8                       | 3419.1                      |

Dans ce tableau nous constatons que les hommes sont plus souvent atteints que les femmes avec une fréquence multipliée par 6 environ (2256.9/ 371.4).

### 3.4.2 Les autres cancers.

**TABLEAU N°14**

**Standardisation indirecte**

**Standardized Incidence Ratio (SIR) par cancer et par sexe**

| <b>Sexe</b> | <b>Site</b>                      | <b>Standadized Incidence Ratio (SIR)</b> | <b>SIR : Borne inférieure</b> | <b>SIR: Borne supérieure</b> |
|-------------|----------------------------------|------------------------------------------|-------------------------------|------------------------------|
| Homme       | Autres et non précisés           | 1,12                                     | 0,14                          | 4,05                         |
| Homme       | Lèvre, cavité buccale et pharynx | 2,25                                     | 0,46                          | 6,57                         |
| Homme       | Œsophage                         | 2,09                                     | 0,05                          | 11,64                        |
| Homme       | Colon et rectum                  | 0,67                                     | 0,02                          | 3,71                         |
| Homme       | Pancréas                         | 5,30                                     | 0,13                          | 29,54                        |
| Homme       | Poumon                           | 2,49                                     | 0,81                          | 5,81                         |
| Homme       | Prostate                         | 3,56                                     | 1,16                          | 8,31                         |
| Homme       | Vessie                           | 1,52                                     | 0,04                          | 8,48                         |
| Homme       | Rein                             | 16,29                                    | 5,98                          | 35,46                        |
| Homme       | Thyroïde                         | 9,81                                     | 0,25                          | 54,66                        |
| Homme       | LMNH                             | 10,69                                    | 2,91                          | 27,38                        |
| Homme       | Tous sites (hors NMSC)           | 2,53                                     | 1,71                          | 3,62                         |
| Femme       | Poumon                           | 6,87                                     | 0,17                          | 38,29                        |
| Femme       | Col utérin                       | 47,47                                    | 20,49                         | 93,53                        |
| Femme       | Ovaire                           | 6,12                                     | 0,15                          | 34,09                        |
| Femme       | Vessie                           | 18,20                                    | 0,46                          | 101,41                       |
| Femme       | Rein                             | 27,09                                    | 3,28                          | 97,87                        |
| Femme       | LMNH                             | 17,14                                    | 2,07                          | 61,94                        |
| Femme       | Tous sites (hors NMSC)           | 3,15                                     | 1,76                          | 5,20                         |

N.B.: le SMR n'est pas significativement différent de 1 puisque l'intervalle de confiance contient la valeur 1.

D'après ce tableau, nous pouvons dire que certains cancers sont plus fréquemment observés chez les transplantés rénaux que dans la population générale.

Chez l'homme il y a un taux plus élevé de cancers de la prostate, de la vessie, du rein et des LMNH. Chez la femme, nous observons le même phénomène pour les cancers du col utérin, du rein et des LMNH.

**TABLEAU N°15**

**Caractéristiques de survenue des cancers cutanés par site**

|                                  | Sexe                                           |                         |                                                |                         |                                                |                         |                   |
|----------------------------------|------------------------------------------------|-------------------------|------------------------------------------------|-------------------------|------------------------------------------------|-------------------------|-------------------|
|                                  | Hommes                                         |                         | Femmes                                         |                         | Hommes et Femmes                               |                         |                   |
| Variable                         | Délai depuis la greffe (années) pour ce cancer | Age au moment du cancer | Délai depuis la greffe (années) pour ce cancer | Age au moment du cancer | Délai depuis la greffe (années) pour ce cancer | Age au moment du cancer | Nombre de cancers |
| Site                             |                                                |                         |                                                |                         |                                                |                         |                   |
|                                  |                                                |                         |                                                |                         |                                                |                         |                   |
| Rein                             | 5,07                                           | 51,93                   | 7,25                                           | 43,90                   | 5,61                                           | 49,92                   | 8                 |
| Col utérin                       |                                                |                         | 3,41                                           | 37,02                   | 3,41                                           | 37,02                   | 8                 |
| poumon                           | 4,68                                           | 55,33                   | 1,28                                           | 55,69                   | 4,12                                           | 55,39                   | 6                 |
| LMNH                             | 2,98                                           | 52,00                   | 4,38                                           | 45,80                   | 3,45                                           | 49,93                   | 6                 |
| Prostate                         | 4,36                                           | 62,46                   |                                                |                         | 4,36                                           | 62,46                   | 5                 |
| Lèvre, Cavité buccale et pharynx | 6,68                                           | 55,12                   |                                                |                         | 6,68                                           | 55,12                   | 3                 |
| Autres et non précisés           | 6,75                                           | 66,15                   |                                                |                         | 6,75                                           | 66,15                   | 2                 |
| Vessie                           | 4,77                                           | 61,82                   | 4,77                                           | 50,81                   | 4,77                                           | 56,32                   | 2                 |
| Œsophage                         | 0,50                                           | 47,44                   |                                                |                         | 0,50                                           | 47,44                   | 1                 |
| Pancréas                         | 8,44                                           | 70,21                   |                                                |                         | 8,44                                           | 70,21                   | 1                 |
| Colon et Rectum                  | 8,31                                           | 67,24                   |                                                |                         | 8,31                                           | 67,24                   | 1                 |
| Thyroïde                         | 6,77                                           | 38,22                   |                                                |                         | 6,77                                           | 38,22                   | 1                 |
| Ovaire                           |                                                |                         | 2,47                                           | 53,12                   | 2,47                                           | 53,12                   | 1                 |
| Tous sites                       | 5,00                                           | 56,37                   | 3,93                                           | 42,35                   | 4,64                                           | 51,70                   | 45                |

Ce tableau nous permet de dire que le délai d'apparition post greffe d'un cancer dans une population de greffés est de 4, 64 années hommes et femmes et tous sites confondus (hors cancers cutanés).

Chez la femme, le cancer du col utérin apparaît après un délai de 3 ans post greffe, le cancer du rein de 7 ans et les LMNH de 4 ans.

En moyenne, le délai de survenue d'un cancer post greffe chez la femme est de 4 ans.

Chez l'homme, le cancer de la prostate survient dans un délai de 4 ans post greffe, le cancer du rein de 5 ans et les LMNH de 3 ans.

Le délai moyen d'apparition d'un cancer post greffe chez l'homme est de 5 ans.

Un patient transplanté a pour tous les types de cancers les mêmes facteurs de risque que la population générale.

Mais à cause de son état d'immunosuppression, il a plus de chance de développer un cancer à un âge plus précoce qu'un patient non transplanté.

D'après le tableau N°15, nous constatons que l'âge de survenue d'un cancer chez un transplanté est plus précoce par rapport à la population générale.

L'âge moyen de survenue chez l'homme est de 56 ans et de 51 ans chez la femme tous sites confondus.

Le cancer de la thyroïde est le plus précoce chez l'homme (38 ans) et le cancer du col utérin chez la femme (37 ans).

L'âge au moment du diagnostic du premier cancer est de 51 ans, tous sites confondus.

## **4 La discussion**

Cette étude rapporte le taux d'incidence d'apparition des cancers dans une population de 504 greffés rénaux, sur une période de suivi de onze ans, par rapport à la population générale française.

Nous avons pu observer qu'il existait un excès de risque pour certains cancers mais pas pour tous.

Au cours du suivi, nous nous rendons compte que l'excès de risque est plus élevé que dans la population générale française tous cancers confondus.

Cet excès de risque de développer un cancer dans la population transplantée est indépendant du site, mais il concerne certaines tumeurs.

Certains cancers surviennent dans un délai bref post greffe comme les lymphomes, d'autres surviennent après une durée de transplantation plus longue comme les tumeurs solides.

Chez certains patients greffés rénaux les récives sont plus fréquentes surtout pour les cancers cutanés.

(exemple : un patient chez qui nous avons observé 14 épithéliomas basocellulaires).

### **4.1 Intérêt de l'étude.**

Cette étude représente relativement une grande cohorte avec un recueil prospectif des cancers dans une population de transplantés et celle ci est comparée à la population générale française.

Elle nous permet de mettre en évidence que certains cancers touchant une population de patients greffés peuvent être viro induits.

Il s'agit d'une population étudiée sur une période longue, transplantée dans des conditions identiques pour chaque patient, ayant eu le même traitement d'induction (sérum antilymphocytaire de lapin), le même traitement anti-rejet (Ciclosporine, Corticoïdes, Azathioprine) et le suivi post greffe est réalisé dans les mêmes conditions. Il s'agit d'une population homogène.

#### **4.2 Limite de l'étude.**

Malgré un effectif de patients important sur une durée longue d'étude, ceci confère une puissance limitée à l'étude statistique:

La période d'étude est longue (11 ans) mais pas suffisamment longue car certains cancers apparaissent dans un délai post greffe supérieur à 10 ans.

L'effectif de la cohorte est de 504 patients mais certaines études contiennent jusqu'à 10.000 patients

D'autre part, bien que les données soient recueillies de façon prospective, il existe des données manquantes (les différents traitements immunosuppresseurs, la couleur de la peau, exposition solaire, tabagisme) qui ne nous permettent pas d'étudier globalement la population et les facteurs de risque autres que le traitement immunosuppresseur.

#### **4.3 Les épithéliomas cutanés (hors mélanomes). (5,6,12,21,22,32,38,92)**

Dans cette série étudiée, les épithéliomas cutanés sont fréquemment observés puisque sur un total de 96 cas de cancers diagnostiqués, ces derniers représentent 42 cas, ce qui correspond à 50% du total des cancers avec un délai d'apparition de 5 ans.

Les épithéliomas basocellulaires et spinocellulaires en sont les principaux représentants, (1,3,7,18) ils sont plus fréquents chez l'homme.

Suivant les observations de DRENO, (21,22) les épithéliomas de type spinocellulaire sont plus fréquents par rapport aux épithéliomas basocellulaires.

Selon elle les épithéliomas spinocellulaires sont multipliés par 27 et les épithéliomas basocellulaires par 6 par rapport à la population générale française, de même pour I. Penn (89), qui observe le phénomène inverse dans la population générale, c'est à dire que les cancers de type basocellulaire sont plus fréquents que le type spinocellulaire.

Le développement de ces carcinomes cutanés chez les transplantés résulte de plusieurs facteurs d'après DRENO. B.(22) :

- Le terrain, ainsi HLA B11 serait associé un rôle protecteur vis à vis du développement des carcinomes cutanés contrairement à HLA B27 et HLA DR qui seraient associés à un pourcentage élevé de carcinomes cutanés.
- L'âge, les carcinomes cutanés surviennent plus fréquemment chez les patients greffés à un âge tardif (21,22).
- Le facteur viral, HPV pourrait jouer un rôle dans le développement de ces carcinomes mais sa présence est loin d'être constante.
- La durée et le degré de l'immunosuppression jouent un rôle important dans la genèse de ces carcinomes mais il est difficile d'apprécier séparément le rôle de la ciclosporine, des corticoïdes et de l'azathioprine (IMUREL®) (ce dernier possède une action mutagène bien connue), le type d'immunosuppression a une influence variable sur leur apparition (50).
- Le soleil, les carcinomes se développent surtout au niveau des zones photo exposées (visage, main, décolleté).

Les cancers cutanés sont favorisés par l'exposition solaire, le tabac, le sexe masculin, les lésions précancéreuses, par les papillomavirus, par l'ancienneté de la greffe et la durée de l'immunosuppression, l'âge élevé au moment de la greffe. Ces carcinomes

baso et spino cellulaires surviennent volontiers chez les patients présentant des lésions virales types verrues.

Ces deux tumeurs sont de nature et de comportement très différents.

#### **4.3.1 Les types histologiques et présentation clinique.**

##### **4.3.1.1 Les épithéliomas spinocellulaires. (66,94,102)**

Sur le plan histologique, le carcinome spinocellulaire a souvent un aspect de carcinome invasif ou de carcinome indifférencié.

Le carcinome spinocellulaire est une tumeur épithéliale maligne reproduisant le phénomène de kératinisation avec une forte lymphophilie, c'est à dire que son extension est locale et éventuellement métastatique.

Les formes histologiques différenciées se caractérisent par une prolifération trabéculaire ou lobulée composée de 4 cellules ayant une différenciation malpighienne (cellules polyédriques munies de ponts d'union) avec kératinisation (cellules dyskératosiques et globes cornés parakératosiques).

Le carcinome spinocellulaire peut se développer sur la peau et sur les muqueuses (exemple la vulve ).

Ils sont de moins bon pronostic que les épithéliomas basocellulaires.

#### **4.3.1.2 Les épithéliomas basocellulaires. (100)**

A l'inverse des épithéliomas spinocellulaires, le carcinome basocellulaire ne s'observe que sur la peau.

Ils s'étendent localement et ne donne habituellement pas de métastase.

Du point de vue histologique ils sont caractérisés par une prolifération de cellules rappelant les cellules basales de l'épiderme :

- cytoplasme réduit,
- basophile arrondi,
- mitoses fréquentes.

La tumeur forme des massifs à limites nettes dont la couche cellulaire externe a une orientation palissadique.

En règle générale, ils sont de bon pronostic à long terme.

### **4.3.2 Prévention et prise en charge thérapeutique.**

#### **4.3.2.1 La prévention. (14)**

La prévention consiste en une protection solaire :

- éviter une exposition prolongée au soleil,
- se protéger du soleil par des écrans totaux, comme pour la population générale.

Mais consiste également en une surveillance dermatologique régulière, au moins une fois par an auprès d'un dermatologue, pour chaque greffé rénal.

#### **4.3.2.2 Le traitement. (23,95)**

Le traitement de ces carcinomes cutanés repose avant tout sur l'exérèse chirurgicale accompagné d'un contrôle histologique sûr.

Les rétinoïdes per os peuvent engendrer soit une rémission partielle ou complète chez certains patients.(9,27,53)

L'interféron alpha présente une activité démontrée en injection intra-lésionnelle dans le carcinome basocellulaire.

Toutefois les risques de rejet de greffe associé à l'interféron alpha en limite l'utilisation. La diminution du traitement immunosuppresseur peut également engendrer une régression des lésions.

### **4.4 Les lymphomes non Hodgkiniens (les syndromes lymphoprolifératifs)..**

D'après la littérature internationale (56,58,62,70,72,75), le terme de choix est celui de syndrome lymphoprolifératif post transplantation (PTLD = Post Transplant Lymphoproliferative Disorder) car ce terme regroupe des situations cliniques différentes, toutes liées à l'infection par le virus d'Epstein- Barr, comme la mononucléose infectieuse, l'hyperplasie polymorphe B et les lymphomes B. (42,44,49)

Mais le virus Epstein Barr (EBV) (16,17,26) est détecté dans la plupart mais pas dans tous les cas de lymphomes non-Hodgkiniens observés après la transplantation.

Le premier à parler de l'existence de lymphomes post transplant fut Penn il y a plus de 25 ans (87,88).

Dans notre étude j'observe 6 cas de LMNH et tous sont survenus dans les trois premiers mois post transplantation. Les personnes transplantées ont un risque accru de

développer un PTLD (33,37,77) par stimulation chronique des antigènes par la greffe et par les effets directs oncogènes du traitement immunosuppresseur (37) surtout la ciclosporine, les globulines antilymphocitaires et le traitement par OKT3. (51)

Dans la population générale, ces tumeurs sont peu fréquentes et touchent souvent un seul organe.

Les PTLD chez les patients transplantés correspondent fréquemment à des LMNH dont les lymphocytes B sont à l'origine (41,83), plus rarement ils sont de phénotypes T.

#### 4.4.1 Les types histologiques et la présentation clinique (4).

D'après Parmjeet Randhawa (84), la maladie lymphoproliférative post transplantation associée au virus Epstein-Barr est une complication qui survient dans 1% des transplantés rénaux et quelle résulte d'une prolifération incontrôlée des cellules B par EBV.

Par contre, dans mon étude les LMNH représente 13,33% de tous les cancers observés (tableau N° 10) et la fréquence est de 6/499 soit 1,2%, ce qui les place en quatrième position après les cancers cutanés, rein, du col utérin. Ceci rejoint l'article de Sean O' Brien (77) qui affirme que les PTLD est la tumeur la plus commune chez les transplantés en excluant tumeurs cutanées (hors mélanomes) de type épithéliomas basocellulaires et spinocellulaires et les cancers utérins.

L'EBV est un virus du groupe herpès qui infecte les cellules lymphoïdes épithéliales, il est responsable de la MNI, maladie lymphoproliférative bénigne, mais aussi des maladies malignes comme les lymphomes post transplants, les lymphomes de Burkitt, certains cancers nasopharyngés (15,96,97,98).

L'article de Parmjeet Randhawa (84) démontre le rôle de l'EBV dans le développement de la maladie lymphoproliférative post transplantation rénale et montre également l'aspect histologique de cette dernière.

Sur les 9 patients positifs, 3 furent diagnostiqués par une biopsie rénale et ne furent pas confondus avec des signes de rejet aigu, 7 patients ont subi une transplanctectomie.

Tous les cas de PTLD dans son étude ont montré un développement inflammatoire au niveau des nerfs et des tissus mous évoluant dans le compartiment interstitiel.

Des cellules avec un centre nucléaire atypique fut fréquemment décelé, de plus des essais par *immunopéroxydase* ont révélé des cellules B prépondérantes dans les infiltrats interstitiels dans toutes les 7 néphrectomies examinées de cette manière, le génome du virus EBV fut retrouvé dans tous les cas ce qui permet de penser que EBV favorise le développement des lymphomes post transplantation rénale.

Cette apparition est très précoce après la transplantation, environ 40 jours (c'est une moyenne) (103), dans notre étude la moyenne est de 90 jours.

Le diagnostique de PTLD doit se faire précocement, car dans ce cas il est souvent limité au rein transplanté et il n'existe pas de dissémination à d'autres organes (103).

Les signes cliniques classiquement observés lors de l'apparition d'un PTLD sont selon O'Brien (77,43) :

|                                           |     |
|-------------------------------------------|-----|
| fièvre                                    | 52% |
| adénopathies                              | 28% |
| pharyngite                                | 28% |
| troubles centraux                         | 16% |
| perte de poids                            | 8%  |
| obstruction ou<br>perforation intestinale | 20% |

et les organes touchés sont :

|                            |                         |
|----------------------------|-------------------------|
| les ganglions lymphatiques | 32%                     |
| les reins                  | 32%                     |
| l'intestin                 | 32%                     |
| SNC                        | 24% (mauvais pronostic) |
| la moelle osseuse          | 20%                     |
| le foie                    | 20%                     |

Classification du PTLD (43):

**groupe 1 :** mononucléose infectieuse aiguë,

**groupe 2 :** prolifération des cellules B polyclonales tôt après la transplantation,  
Il est fréquemment mis en évidence une infection ou réactivation du EBV,  
patients jeunes,  
tumeur répondant à l'aciclovir,

**groupe 3 :** prolifération des lymphocytes B monoclonaux,  
patients âgés,  
survient longtemps après la greffe,  
évolue rapidement et ne répond pas à l'aciclovir.

Mais toute la littérature internationale prouve que le développement d'un PTLD lors d'une transplantation rénale est directement lié à la stimulation du virus EBV (103,33,81,37,41,31,77), que le PTLD soit une primo infection ou réactivation du virus EBV. Il entraînerait une prolifération des cellules B polyclonales liée au degré de l'immunosuppression (103,33,81,31,77) et à l'utilisation de traitement contre le rejet aigu comme OKT3 (103,33,81,77).

Un autre virus serait également en cause ; herpès like virus (33).

Les patients ayant une primo infection à EBV ont un risque accru de développer un PTLD que ceux qui ont une réactivation ou une réinfection. Ceci nous permet de dire qu'un rein donneur CMV positif transplanté chez un patient receveur CMV négatif aura plus de chance de développer un PTLD. (33,77).

Le mode d'action du virus EBV est assez simple :

le virus infecte les lymphocytes B plus exactement le génome EBV viral intègre le génome des cellules B (83) ce qui entraîne une prolifération non contrôlée des lymphocytes B conduisant au lymphome de type B ou post transplantation, le lymphome B polymorphe ou lymphome polymorphe, le lymphome immunoblastique ou myélome multiple.

La plupart des PTLD affecte le rein transplanté et ils sont de la catégorie des lymphomes polymorphes le plus souvent ; il existe peu de PTLD monomorphes (2).

Selon Opeliez (81) l'incidence d'apparition du PTLD pendant la première année post transplantation est de 0,2% et celle ci diminue approximativement de 0,04% par an et comparée à la population générale l'incidence de la première année est environ 20 fois plus élevée chez les transplantés.

Si nous comparons le Standardized Incidence Ratio (SIR) des LMNH dans les 2 sexes de notre étude (tableau n°13) avec l'incidence dans la population générale française (tableau n°12) nous pouvons dire que le développement des PTLD lors d'une transplantation rénale est plus fréquent que dans la population générale française.

De plus, l'incidence de PTLD varie selon l'organe transplanté, elle est de 1 à 2,5% pour le rein (33,41,31,77), 1,8 à 2% pour le cœur, de 1,4 à 2,2% pour le foie.

La transplantation cardiaque et hépatique a la plus grande mortalité par PTLD.

Par conséquent, notre étude rejoint toutes les études internationales.

#### **4.4.2 Prévention et prise en charge thérapeutique. (2)**

Le PTLD est lié au rejet aigu et à l'augmentation du traitement immunosuppresseur. Cependant il faut faire une nette différence entre le rejet aigu et le PTLD parce que l'augmentation du traitement immunosuppresseur pour traiter le rejet aigu peut accélérer le développement du PTLD (77). Dans 90% des cas de PTLD, le virus EBV fut mis en évidence par hybridation in situ, tandis que dans le cas de rejet aigu sévère, seule 1 à 10% des cellules sont positives à EBV (103,41). Il a été proposé que l'immunosuppression couplée à l'activité de l'EBV entraîne une expansion des lymphocytes B mono ou polyclonaux et que ceux ci peuvent subir une transformation maligne (41).

La diminution de l'immunosuppression voire l'arrêt de celle ci peut entraîner une régression du lymphome, de même pour l'utilisation de cytotoxiques comme le protocole CHPO, proMACE- cytaBOM, la transplantectomie. (13)

D'autres traitements sont à l'étude comme les anticorps anti B (25), l'interféron alpha.

#### **4.4.3 Conclusion.**

Dans mon étude les PTLN sont observés avec un SIR de 10,69 chez l'homme, de 17,14 chez la femme et dans la population générale française en 1995 l'incidence des LMNH est de 11,6 pour 100.000 habitants (CIM9 : 200,2002).

Nous pouvons donc dire que ce type de cancer est plus fréquent chez les transplantés rénaux.

D'après Olcott (78) l'incidence de tumeur réticulo-endothéliale chez les transplantés rénaux est de 30 à 40 fois plus élevée que dans la population générale.

Il affirme même, si le traitement immunosuppresseur contient de la ciclosporine, que les lymphomes prédominent avec 38% des cas.

Par contre, si le traitement est exempt de ciclosporine (seulement azathioprine et des corticoïdes) 40% des tumeurs qui se développent sont :

- des cancers de la peau,
- des cancers des lèvres (54),
- 12% sont des lymphomes.

Selon Davison, l'incidence des lymphomes non-Hodgkiniens est maximale la première année post greffe, évaluée à 242 cas pour 100.000 patients.

Les années suivantes cette incidence reste à peu près constante, entre 57 et 81 cas pour 100.000 patients.

Ce profil est particulier aux lymphomes, les autres cancers ayant une incidence croissante au cours du temps (101).

Ce cancer est viro induit dans la plus part des cas, puisque EBV est présent (93).

#### **4.5 Le cancer du rein. (28,65,68)**

Nous savons qu'une population de transplantés a plus de chance de développer un cancer que la population générale mais certains de ces cancers ne sont pas plus fréquents comme les cancers des bronches, du poumon, du colon, du cerveau par contre le cancer du rein est trois fois plus fréquent pour Ghasemian (30)

Le cancer du rein représente 3% des cancers et est responsable de 3000 décès en France. Il existe une nette prédominance masculine; plus de 90% des cancers se rencontrent après 50 ans dans la population générale française. Sa découverte est souvent fortuite lors d'échographie abdominale.

Ce mode de révélation permet de diagnostiquer des cancers du rein de plus petit volume pour lesquels le traitement est plus efficace.

De même, pour Heinz-Peer (40) Les cancers sont plus fréquemment observés chez les transplantés à cause du traitement immunosuppresseur mais la vitesse de croissance des tumeurs n'est pas différente à celle observée dans la population générale. C'est à dire que si un cancer du rein se développe sur un rein natif ou sur un rein greffé, il peut rester asymptomatique pendant une durée indéterminée et se manifester cliniquement qu'à un stade avancé avec présence de métastases.

Dans mon étude j'observe 8 cancers du rein (6 cas chez l'homme et 2 cas chez la femme transplantée) et tous se sont développés au sein du rein natif et non au niveau du greffon.

Comme dans la population générale le sexe masculin est plus souvent atteint.

D'après le tableau n°13, nous pouvons affirmer que le cancer du rein chez un patient transplanté rénal quelque soit son sexe, puisque le SIR est augmenté dans les deux sexes (le SIR est de 16,29 pour les hommes et de 27,09 pour les femmes), a une fréquence plus élevée que dans la population générale française. Pour Penn (89) ceci est en partie due au suivi clinique post transplantation et au nombre de patients transplantés pour insuffisance rénale terminale due à l'abus d'analgésiques.

Le délai moyen d'apparition du cancer du rein post transplantation dans cette étude est de six ans.

Kliem et Al (55) ont étudié une population de 2725 transplantés rénaux sur une période allant de décembre 1968 à juillet 1995 et ils ont recherché, grâce à la réalisation 2 fois par an d'une échographie rénale, un cancer du rein. Le traitement comportait jusqu'en 1981 de la prednisone de l'azathioprine puis il y a eu l'introduction de la ciclosporine.

Au final ils trouvèrent 154 cas de cancers dans la population étudiée, le cancer rénal fut observé chez 12 patients (3 femmes et 9 hommes). Dans 11 cas sur 12 la découverte s'est faite fortuitement lors d'une échographie rénale de contrôle, un seul cas fut diagnostiqué par des douleurs de la fosse lombaire et à chaque fois ce sont les reins natifs qui sont atteints et non le greffon.

Dans tous les cas, le traitement de référence fut la néphrectomie unilatérale et totale, l'examen anatopathologique mis en évidence un adénocarcinome et pour l'Association Européenne de Dialyse et de Transplantation, (ERA- EDTA) l'incidence annuelle des cancers rénaux chez des transplantés rénaux est beaucoup plus élevée que dans la population générale: de 4 à 7 cas pour 10 puissance 5 habitants contre 35 à 77 cas pour 10 puissance 5 transplantés.

Notre étude rejoint la conclusion de Kliem (55), puisque dans la population générale française l'incidence du cancer du rein est de 8,5 pour 100.000 habitants en 1995 (CIM9).

L'incidence générale d'apparition des cancers chez des transplantés rénaux est augmentée et ceci semble être en relation avec la durée et l'intensité du traitement immunosuppresseur. Dans les 12 cas de cancers rénaux de Kliem (55), 9 ont reçu des anticorps antilymphocytaires pour lesquels nous connaissons leurs relations dans le développement de tumeurs malignes et surtout celles causées par des virus oncogènes.

Pour Kliem (55), 12 cas de cancers rénaux sur 2725 transplantés permet de dire que ces cancers ne sont pas très fréquents et que le traitement immunosuppresseur ne semble pas avoir une influence importante sur le développement des tumeurs rénales viro-induites sur le rein natif ou sur le greffon.

Seuls Kooistra et Al (57) ont décrit 2 cas de cancer du rein sur les greffons et non sur les reins propres chez 2 patients transplantés mais les 2 reins provenaient du même donneur. Tout les deux avaient comme traitement immunosuppresseur prednisone, ciclosporine et azathioprine, à chaque fois le cancer s'est déclaré dans les 2 ans qui ont

suivi la transplantation et il fut diagnostiqué après l'apparition d'une hématurie macroscopique. Le traitement par ciclosporine et par azathioprine fut arrêté par contre de faibles doses de corticoïdes furent maintenues, une transplantectomie fut réalisée dans les deux cas.

Dans un deux cas une chimiothérapie comprenant de l'interféron alpha et de l'interleukine-2 fut instauré. Cet article est très intéressant car il met en évidence plusieurs choses:

- la première est soit qu'un des reins du donneur était porteur de la tumeur primitive rénale et que l'autre contenait des métastases de cette dernière.
- la deuxième est que les deux reins étaient porteurs du cancer et qu'il s'est développé après la transplantation au niveau des greffons
- La troisième est qu'il devait exister des lésions précancéreuses au niveau des greffons et qu'elles se sont développées après la transplantation.

Le patient ayant eu une chimiothérapie complémentaire à la transplantectomie a survécu, par contre l'autre n'a pas survécu à ce cancer. Ceci permet de dire que la transplantectomie, la diminution de l'immunosuppression et l'effet antitumeur des cytokines sont la base du traitement du cancer du rein, de plus Kooistra (57) pense que le fait de diminuer le traitement immunosuppresseur lors du cancer peut induire le rejet du tissu transplanté mais également des cellules tumorales et que l'association interféron alpha et interleukine 2 a des effets synergiques puisque théoriquement l'interféron augmente l'expression des antigènes HLA au niveau de la surface des cellules tumorales et l'interleukine 2 favorise la réponse des cellules T mais en dépit de ses effets secondaires, cette association peut être un des traitement du cancer rénal.

#### **4.5.1 Epidémiologie et les facteurs de risque (73).**

Ils sont fréquents sur les reins propres dans la population générale.

Les tumeurs du rein sont le plus souvent malignes; le carcinome à cellules rénales en est la plus fréquente, le terme de "carcinome à cellules rénales" est celui utilisé dans la nomenclature internationale de préférence aux anciens synonymes d'" adénocarcinome rénal" ou de "tumeur de Grawitz".

Ils sont parfois dû aux herbes chinoises, aux analgésiques, à la maladie polykystique hépato-rénale.

De plus, il existe des familles à taux élevé de cancer du rein. Des anomalies génétiques comme la translocation 3-8 sont des facteurs de risque.

La maladie de von Hippel-Lindau comporte dans 60% des cas un cancer du rein le plus souvent bilatéral et s'associent aux autres manifestations rénales (kystes, angiomyolipome) de cette maladie.

Les patients atteints de polykystose rénale et ceux qui développent des kystes en hémodialyse ont un risque accru de cancer du rein. Un carcinome à cellules rénales peut survenir sur une polykystose de type adulte, à transmission autosomique dominante ou une maladie kystique rénale acquise.

Dans la littérature, deux articles (Kooistra et Heinz-Peer, 57,40) démontrent des cas cliniques de cancer du rein transmis par les donneurs, donc pour ces deux auteurs une étude familiale, histologique et l'âge du donneur doivent être très précis, de même pour le suivi des transplantés. De même, Penn (89) a démontré que certains carcinomes rénaux étaient transmis par les donneurs. Pour lui, trois cas de figure sont possibles soit le donneur a un cancer rénal, soit le receveur est porteur de la tumeur, soit le cancer est de novo (52) et qu'ils peuvent complètement passer inaperçus au moment de la transplantation et que les conséquences peuvent être graves.

Pour Penn (89,90), pour éviter ce mode de transmission de tumeurs malignes, chaque équipe médicale doit être alertée au moindre signe d'appel comme une hématurie récente. Pour lui cette recherche doit être commencée par le chirurgien lors du prélèvement de l'organe à transplanter avec un examen attentif du rein à transplanter mais également des organes intra thoraciques et intra abdominaux la recherche de tumeurs solides. Chaque donneur mort fait l'objet d'une autopsie réduite avant le prélèvement des organes mais une autopsie plus précise est réalisée après la transplantation, elle se fait sur plusieurs semaines surtout lorsqu'il y a des études

anato pathologiques alors que la transplantation doit se faire dans les heures suivant le décès pour avoir un organe transplanté viable.

Actuellement, à Nancy chaque transplanté rénal fait l'objet d'un suivi clinique strict avec la réalisation d'une échographie rénale et des voies excrétrices annuelle et au moindre doute la réalisation d'un scanner abdominal. De ce fait, le nombre de cancer rénal dans ma cohorte est significativement plus élevé que dans la population générale mais à des stades beaucoup plus précoces sans métastases donc avec des chances de guérison plus importantes.

#### **4.5.2 Les types histologiques et la clinique.**

Quatre-vingt pour cent des cancers du rein sont des adénocarcinomes à cellules claires. Les tumeurs conjonctives sont rares, les sarcomes exceptionnels ceci est autant valable pour une population de patients transplantés que pour une population générale.

L'adénocarcinome est une lésion multifocale; il existe d'autres foyers tumoraux dans le rein dans 35% des cas.

On distingue quatre grades, le grade 1 étant de bon pronostic alors que le grade 4 est de moins bon pronostic.

Les caractères macroscopiques du carcinome à cellules rénales sont bien particuliers : il s'agit d'une tumeur nodulaire de taille variable (de 3 à 10 cm ). Généralement unique, elle siège à un pôle du rein ou dans la région médiorénale.

Le carcinome à cellules rénales ou adénocarcinome à cellules claires est de loin la forme la plus fréquente. Il se caractérise par des cellules de grande taille, polygonales, au cytoplasme clair chargé de glycogène et de graisse, comportant un noyau central.

Les autres types cellulaires observés sont plus rares: le carcinome à cellules acidophiles, basophiles, fusiformes, chromophobes.

Il n'est pas rare d'observer au sein d'une même tumeur plusieurs contingents cellulaires mêlés les uns aux autres.

Le caractère cytologique reflétant le mieux le degré de malignité de la tumeur est représenté par le grade nucléaire.

Il est évalué de 1 à 4 et repose sur l'aspect du noyau :

sa taille, sa forme, la structure de la chromatine et la présence de nucléole.

Actuellement, un cancer du rein sur deux est diagnostiqué par des signes urologiques:

l'hématurie est typiquement totale, macroscopique, indolore.

le gros rein à la palpation bimanuelle de la fosse lombaire.

les douleurs lombaires.

une varicocèle droite doit faire rechercher un cancer du rein droit avec envahissement ou compression de la veine gonadique.

#### **4.5.3 La prise en charge thérapeutique.**

Le traitement de référence est la néphrectomie totale élargie du rein atteint avec ligature du pédicule rénal et curage ganglionnaire.

Mais dans le cas d'un cancer rénal sur greffon un traitement médical est souvent proposé avec une chirurgie partielle. Le traitement actuellement le plus utilisé est l'interféron parfois associé à de la vinblastine, le taux de réponse complète est d'environ 20% et les localisations métastatiques les plus susceptibles de régresser sont les localisations pulmonaires. L'interleukine 2 peut aussi être utilisée.

Généralement, le carcinome rénal est moins agressif chez les patients transplantés que dans la population générale parce qu'ils ont un suivi clinique beaucoup plus régulier, à Nancy chaque transplanté a une échographie rénale annuelle et au moindre doute un scanner abdominal. De même pour O'Donnell (79) Chaque transplanté devrait avoir un bilan bi-annuel à la recherche d'un cancer rénal ou d'une défaillance du tractus urinaire (acquired cystic disease) car le risque de développer un carcinome rénal est maintenant connu de tous.

De ce fait, un cancer du rein peut être facilement découvert à un stade peu élevé alors que dans la population générale, le cancer du rein est souvent une découverte fortuite ou à un stade avec des métastases.

De plus, certaines tumeurs rénales ont pu être traitées par néphrectomie plusieurs années après leur découverte car leur croissance n'est pas rapide selon Heinz-Peer (40) qui a suivi un patient pendant 3 ans avant de réaliser une néphrectomie obtenant ainsi de bons résultats.

#### **4.5.4 Conclusion.**

Du fait de la plus grande fréquence du cancer rénal dans la population de transplantés rénaux l'échographie voire le scanner abdominal des reins natifs doit être réalisé une fois par an et même deux fois par an chez des patients à haut risque comme les patients avec une néphropathie due aux analgésiques ou les patients atteints d'une maladie polykystique hépato-rénale ayant entraîné la transplantation.

Il fut même envisagé, comme traitement prophylactique, une néphrectomie totale bilatérale avant transplantation chez ces patients à risque accru.

#### **4.5.5 Cas particulier : la maladie multikystique acquise de l'insuffisant rénal.**

Il s'agit d'une maladie acquise après des années de dialyse péritonéale ou d'hémodialyse suite à une insuffisance rénale terminale. Les kystes rénaux résultent de la dilatation progressive de tubules, mais les mécanismes de cette dilatation kystique restent inconnus.

Il s'agit d'une augmentation progressive du volume rénal par des kystes acquis au cours des années d'hémodialyse ou de dialyse péritonéal, ils sont plus fréquemment observés chez l'homme que chez la femme.

Ils sont à l'origine de 2 complications majeures :

- le cancer du rein,
- l'hémorragie rétro péritonéale par rupture des kystes.

En effet, selon Ishikawa (46) l'incidence et la prévalence du cancer rénal chez un patient dialysé sont élevés surtout s'il est porteur de la maladie multikystique acquise.

Ishikawa (48) admet que le volume rénal augmente significativement chez les hommes après 20 ans de dialyse, par contre ce fait est moins observé chez les femmes dialysées sur une même période.

Il n'existe pas de lien entre l'augmentation du volume rénal et l'âge de patient au moment de sa mise en dialyse.

Ishikawa (47,48) démontre également que le volume rénal lié à ces kystes peut diminuer après une transplantation mais ils ne régressent pas complètement.

Il a également comparé l'incidence annuelle du cancer rénal dans la population générale japonaise (0,003%) par rapport à celle observée dans une population de 96 patients dialysés (0,486%) pendant 30 ans, ce nombre est significativement élevé. Ce travail permet d'affirmer que les hommes dialysés sur un long terme doivent bénéficier régulièrement d'un suivi par scanner à la recherche de kystes rénaux et de cancer rénal, comme les patients transplantés.

#### **4.6 les cancers de la prostate. (17,64)**

Dans toute la littérature internationale, il existe peu d'articles évoquant le cancer de la prostate chez les transplantés rénaux. Seul le Cincinnati Transplant Tumor Registry (CTTR) et les registres australiens et Néo-Zélandais montrent que le cancer de la prostate n'est pas plus présent chez les transplantés par rapport à la population générale.

Par contre, ce cancer a une incidence plus élevée dans les populations nordiques transplantées.

Dans notre travail, le cancer de la prostate représente 16,67% des cancers chez l'homme avec un SIR de 3,56.

Ceci apparaît comme étant une incidence élevée dans ce type de population puisque l'incidence est de 93,7 pour 100.000 habitants en 1995 (CIM9) dans la population générale française.

L'incidence du cancer de la prostate parmi les transplantés est sous estimée car il existe peu d'études dans ce sens (61)

##### **4.6.1 Epidémiologie et les facteurs de risque.**

Ce cancer est rare avant l'âge de 50 ans puis augmente de façon continue pour atteindre un taux voisin de 1% chez les sujets âgés de plus de 80 ans. Il semblerait qu'il se développe à un âge plus précoce chez les transplantés rénaux.

L'utilisation de la résection endoscopique dans le traitement de l'adénome prostatique, l'utilisation de marqueurs sériques (PSA) et la pratique des biopsies à aiguille (échoguidée ou non) ont conduit à une augmentation du nombre des cancers diagnostiqués fortuitement et aussi au diagnostic de cancers qui, sans être cliniquement symptomatiques, étaient de petite taille.

##### **4.6.2. Les types histologiques et la clinique.**

Pollakiurie dysurie amènent, le plus souvent, le malade à consulter.

Ces troubles peuvent s'accompagner d'hématuries:

- initiales, donc d'origine uréthro-prostatique,
- peu abondantes mais répétées.

Il existe aussi des formes douloureuses à type de sciatique témoignant déjà d'une propagation pelvienne.

Le toucher rectal, temps essentiel de l'examen, perçoit :

- soit une prostate plate ou peu augmentée de volume, indurée, ligneuse, pierreuse
- soit un ou plusieurs nodules de consistance pierreuse; pareils noyaux sont cancéreux.

Pour le diagnostic si difficile entre adénome et cancer de la prostate on fait appel à des biopsies transrectales.

Plus de 98% des cancers de la prostate sont des adénocarcinomes très bien différenciés ou peu différenciés.

Les autres cancers prostatiques sont très rares.

Les carcinomes urothéliaux sont presque toujours des extensions à la prostate des tumeurs vésicales et/ou urétrales.

Les lymphomes malins peuvent avoir des localisations prostatiques, mais les lymphomes malins primitifs de la prostate sont exceptionnels.

#### **4.6.3. La prise en charge thérapeutique.**

Le traitement du cancer de la prostate consiste à réaliser une prostatectomie totale ou radicale (ablation de la prostate, des ampoules déférentielles, des vésicules séminales.) accompagnée ou non d'une radiothérapie externe de 50 Grays sur les aires ganglionnaires et de la prostate (70 Grays) avec ou non une hormothérapie néo-adjuvante.

Si le patient est âgé et inopérable on opte pour la suppression de la synthèse androgénique par un traitement médical :

- les oestrogènes: Distilbène®, ST52®, Estracyt®, bloquent la production hypophysaire de LH et donc diminution de la sécrétion d'androgènes par les testicules.
- les agonistes de la LHRH: Enantone®, Zoladex®, Décapeptyl®, qui entraînent une diminution de la sécrétion de LH, et par conséquent de testostérone, réversible à l'arrêt du traitement.

- les antiandrogènes non stéroïdiens: (Anandron®, Eulexine®, Casodex®) ou stéroïdiens (Androcur®), ils empêchent la pénétration du métabolite de la testostérone (DHT) dans le noyau des cellules prostatiques.

La chimiothérapie systémique (Endoxan®, 5 FU®, Methotrexate®) est peu efficace.

#### **4.6.4 Conclusion.**

Après cette étude, nous pouvons dire qu'un patient transplanté rénal a un excès de risque de développer un cancer de la prostate, donc le dosage de Prostate Spécific Antigen (PSA) doit se faire annuellement pour permettre une détection précoce de ce cancer.

Il semblerait qu'actuellement, les cancers de la prostate détectés dans une population de transplantés soient asymptomatiques au moment du diagnostic.

Il n'existe pas de critères (viral ou autres) pour expliquer l'excès de risque.

## **4.7 Les cancers génitaux.**

### **4.7.1 Epidémiologie et les facteurs de risque.**

La localisation préférentielle de ces tumeurs est la marge anale chez les patients de sexe masculin, et la vulve, le col, le vagin chez les patients de sexe féminin.

Ces tumeurs comprennent celles touchant la vulve, le périnée, le scrotum, le pénis, la marge anale et le canal anal. Chez la femme il existe un "field effect" avec des tumeurs affectant par propagation la vulve, le vagin et le col utérin.

Selon la littérature internationale les cancers de la région anogénitale ont une incidence significativement augmentée chez les patients transplantés, l'incidence des cancers de la vulve étant multipliée par un facteur 30. dans le registre des tumeurs réalisé en Australie et en Nouvelle Zélande, ce facteur est de 56 dans la population dialysée.

Ces tumeurs surviennent tardivement après la greffe mais affectent des patients plus jeunes que dans la population générale. Les infections herpétiques et les antécédents de condylomes acuminés, l'infection par les papillomavirus, particulièrement les types 16 et 18, sont responsables de ces lésions, sont des facteurs favorisant.

Ces cancers sont très rares dans la population générale, mais sont 100 fois plus élevés chez le transplanté.

Dans tous les dossiers cliniques étudiés, je ne rapporte aucun cancer de la vulve, de la marge anale, du périnée, du pénis, du scrotum après transplantation, ce qui nous pousse à dire que la transplantation n'est pas un facteur favorisant pour le développement de ce type de cancer.

Par contre, chez la femme il existe le cas particulier du cancer du col utérin.

Toute la littérature internationale relate que l'incidence du cancer du col utérin est augmentée en moyenne d'un facteur 15 dans une population de patientes transplantées, rendant impératif les examens gynécologiques réguliers afin de détecter les tumeurs au stade de lésions in situ.

Dans mon étude, je recense 8 cas de cancers utérin chez 168 femmes transplantées, avec un SIR de 47,47.

Dans la population générale française, l'incidence estimée du cancer du col utérin est de 11, du corps utérin est de 15,6 pour 100000 habitants (CIM9). Nous pouvons affirmer que ce cancer dans une population de patientes transplantées a une fréquence plus élevée.

Il s'agit d'un des cancers pour lesquels le développement des méthodes de dépistage (examens cytologiques) et d'exploration (colposcopies et biopsies) peuvent permettre un traitement précoce.

C'est grâce en partie à une meilleure connaissance des facteurs de risque que l'incidence du col invasif a diminué.

Les différents facteurs de risque sont bien évalués actuellement :

- bas niveau socio-économique,
- comportement sexuel :
  - rapports sexuels précoces,
  - nombreux partenaires sexuels,
- facteurs génétiques et immunodépression (sida ou greffés),
- multiparité,
- tabac,
- grossesse.

Certains agents infectieux sont impliqués dans la transformation maligne dont la zone cible est la zone de jonction exo-endocervicale :

- papillomavirus :
  - 70 types dont 20 agissent au niveau génital :
    - les infections à HPV sont asymptomatiques,
  - certains sous types viraux sont oncogènes :  
HPV 16.18.31.33.35
- l'herpès virus type 2 apparaît comme un cofacteur secondaire.

Ils favorisent l'action des agents infectieux responsables de la transformation maligne que sont les papillomavirus et plus secondairement l'herpès virus.

Il existe bien un rôle déterminant de ces deux virus dans le développement du cancer du col utérin.

Depuis plus de dix ans, des arguments colposcopiques, cytologiques, immunohistochimiques et biochimiques (biologie moléculaire) plaident en faveur du rôle des papillomavirus humains (HPV).

Plus de 63 types de ce virus à ADN sont décrits actuellement, mais deux types de HPV ont pu être distingués pour la sphère génitale : ceux dont le potentiel évolutif est négligeable et ceux potentiellement oncogènes ( types 16, 18, 33).

Le virus de l'herpès simplex type 2 (HSV<sub>2</sub>) fut longtemps considéré comme le principal facteur étiologique des cancers du col utérin.

#### **4.7.2 Les types histologiques et la clinique.**

Les circonstances de découvertes de ce cancer sont les suivantes :

- le frottis cervico-vaginal dépiste la majeure partie des cancers du col, il donne la classification cytologique de Papanicolaou comprenant cinq stades différents:

|           |                                                     |
|-----------|-----------------------------------------------------|
| Stade I   | cellules épithéliales normales,                     |
| Stade II  | cellules épithéliales avec cellules inflammatoires, |
| Stade III | cellules anormales douteuses = dysplasie,           |
| Stade IV  | cellules tumorales en petit nombre,                 |
| Stade V   | nombreuses cellules néoplasiques = tumeur maligne.  |
- les métrorragies : le plus souvent provoquées par les rapports sexuels,
- les leucorrhées purulentes ou d'hydrorrhée,
- lors de complications en cas de tumeur évoluée :
  - urinaire : cystite, hématurie
  - rectale : épreintes, ténesme, faux besoins.

Les différents types histologiques sont :

- les néoplasies épithéliales,
- le carcinome microinvasif,
- le carcinome épidermoïde infiltrant,
- l'adénocarcinome infiltrant.

#### **4.7.3 Prise en charge thérapeutique.**

Selon l'étendue de la lésion, le traitement consiste en une simple exérèse tumorale, parfois à répéter ou en une résection beaucoup plus large.

En cas de dysplasies, de cancers microinvasifs on réalise, soit une cryothérapie ou une vaporisation au laser, soit une conisation ou une hystérectomie totale.

S'il s'agit d'un cancer invasif on réalise une colpo-hystérectomie avec une annexectomie bilatérale, plus ou moins accompagnée d'une radiothérapie externe ou d'une curiethérapie utérovaginale.

En cas de tumeur volumineuse, inopérable : chimiothérapie adjuvante, néoadjuvante.

#### **4.7.4 Conclusion.**

L'augmentation de la fréquence des cancers du col utérin dans une population de femmes transplantées rénales nécessite une surveillance gynécologique annuelle systématique comprenant un frottis du col utérin, une échographie pelvienne et au moindre doute la réalisation d'un scanner.

Il n'existe pas d'excès de risque pour le cancer du corps utérin car il s'agit du cancer de la femme âgée.

#### **4.8 Les autres cancers.**

Il s'agit surtout des tumeurs solides comme le cancer du sein, des poumons, des voies aérodigestives, de la thyroïde, des ovaires, colorectal (1 cas, 8 ans après transplantation).

##### **4.8.1 Le cancer pulmonaire. (106)**

Dans mon étude j'observe 6 cas de cancers bronchiques (3 adénocarcinomes, 2 adénomes carcinomes à petites cellules, 1 à grandes cellules) avec un délai d'apparition post transplantation de 3 ans.

D'après Stewart (99), la fréquence des cancers pulmonaires chez les transplantés rénaux est similaire à celle de la population générale, mis à part certaines formes de leucoses qui sont plus fréquentes.

Son étude a comme support des femmes transplantées rénales ou cardiaques. Il a démontré que le risque de développer un cancer du poumon n'est pas plus important que dans la population générale, malgré le traitement immunosuppresseur.

Ce dernier pouvait même réduire ce risque grâce à un système autocrine ou paracrine.

Ce système a été mis en évidence par des travaux de recherche sur la régulation de la synthèse des oestrogènes dans les cancers pulmonaires. Ces travaux ont montré l'implication des cellules du système immunitaire, ces dernières étant la principale source des cytokines, qui elles même peuvent stimuler la formation d'oestrogènes dans les cancers pulmonaires.

Nous savons que les oestrogènes sont potentiellement mitogènes et donc dans certaines formes de tumeurs leur concentration et les enzymes impliquées dans la synthèse des oestrogènes sont augmentés.

Des recherches cliniques ont identifié des facteurs stimulant la synthèse des oestrogènes comme certaines cytokines (les interleukines: IL-1, IL-6 ) et ils ont des taux augmentés dans les cellules des cancers bronchiques.

Il existe d'autres sources de stimulation comme les macrophages et les lymphocytes.

D'autres travaux ont prouvé que la production de cytokines pouvait être augmentée chez certaines femmes à risque ou ayant un cancer pulmonaire avéré.

De plus, Bulbrook et Al ont démontré, il y a quelques années déjà, que la sécrétion de faibles taux de métabolites des androgènes de la déhydroépiandrostérone (DHEA)

indiquait les femmes à risque vis à vis du cancer du poumon et qu'elle était associée à une évolution défavorable chez les femmes malades.

En fait, de faibles taux de DHEA sont associés à la production de cellules T-Helper 2 et celles ci sécrètent des cytokines ( incluant IL-6) qui stimulent la synthèse des oestrogènes dans les cellules du cancer pulmonaire.

J'ai répertorié 5 hommes et 1 femme porteurs d'une tumeur bronchique après transplantation rénale, ce qui représente 17,78% des 96 cancers observés dans cette étude.

D'après la standardisation indirecte, le SIR du cancer pulmonaire n'est pas significativement différent de 1 (tableau n°13), c'est à dire que le risque de développer ce type de cancer lorsque l'on est transplanté rénal n'est pas plus important que dans la population générale française malgré le traitement immunosuppresseur.

Première cause de mortalité par cancer chez l'homme dans les pays industrialisés, le cancer broncho-pulmonaire primitif représente 20% chez l'homme et 11% chez la femme. Néanmoins la prédominance masculine tend à diminuer surtout à cause de l'augmentation du tabagisme au féminin.

Le temps de latence entre l'exposition et la survenue du carcinome broncho-pulmonaire (10 à 15 ans ) explique que 75% d'entre eux n'apparaissent que dans les cinquième et sixième décades, ceci correspond aux tumeurs bronchiques observées dans mon travail.

Il est remarquable que ce cancer, dont le pronostic est l'un de ceux qui a été le moins amélioré en 20 ans, ait pour principal traitement la prévention primaire. En effet 95% des cancers broncho-pulmonaires sont liés à un tabagisme excessif.

Le risque est directement lié au nombre de cigarettes fumées, les 6 transplantés rénaux de Nancy étaient des fumeurs. L'arrêt du tabac entraîne une diminution progressive du risque après 5 ans d'abstinence; et il semble qu'après 10-15 ans il rejoigne celui de la population non fumeuse.

La fumée de cigarette est un véritable aérosol de carcinogènes et de cocarcinogènes: benzopyrène, dérivés aromatiques polycycliques, nitrosamine, phénols, arsenic (la nicotine est à l'origine de la dépendance), d'autres substances inhalées telles que l'amiante, les fibres asbestosiques, les composés radioactifs inhalés, certains minéraux

comme le nickel ou l'arsenic, les méthyéthers, sont incriminés dans la transformation cellulaire.

Il n'existe pas de facteur ethnique, le risque de la population immigrée rejoignant celui du pays d'accueil quand elle partage les mêmes facteurs de risques.

Le rôle des facteurs génétiques est peu clair même si l'on a rapporté des cas familiaux. Rappelons que 25000 personnes meurent chaque année, en France, son incidence est de 37,7 pour 100000 habitants (CIM9).

Il s'agit d'un cancer fréquent dans la population générale.

Il est difficile de connaître précisément le facteur principal des 6 cancers pulmonaires observés, s'agit il uniquement de l'inhalation de fumée de cigarettes ou uniquement l'action du traitement immunosuppresseur ou de l'adjonction de ces 2 facteurs de risque.

Il semblerait que l'inhalation de fumée de cigarettes soit la cause principale puisque ces cancers observés dans notre étude n'apparaissent pas plus tôt que dans la population générale et ils ne sont pas plus fréquemment observés. Par conséquent, nous pouvons penser que la transplantation rénale et le lourd traitement anti-rejet qu'elle nécessite, quelles que soient les molécules utilisées ne modifient en rien le risque de développer ce type de cancer.

Etant donné que cette pathologie est très généralement liée à l'inhalation de fumée de cigarettes, le meilleur traitement repose sur la prévention et donc l'éducation collective dans toutes les populations étudiées avec ou non des facteurs de risque.

#### **4.8.2 Le cancer du sein.**

Il s'agit d'un cas particulier, puisque dans mon étude je note un seul cas de cancer du sein, mais il fut diagnostiqué et traité 6 ans avant la transplantation rénale.

Etant donné que ce type de cancer est antérieur à la greffe, il fut exclu de l'étude.

Son incidence pour 100000 habitants est de 113,8, il s'agit d'un cancer fréquent dans la population générale.

Actuellement, toute femme transplantée fait l'objet d'un suivi gynécologique annuel précis comprenant un frottis cervicovaginal, voire une échographie pelvienne, un palpé bimanuel des seins, le bilan sénologique est systématique.

Dans tous les dossiers de cette étude je n'observe aucun cas de cancer du sein.

Il semblerait que ce cancer ne soit pas plus fréquent dans une population de femmes transplantées par rapport à la population générale, donc le traitement immunosuppresseur ne jouerait aucun rôle dans la genèse de ce cancer.

#### **4.8.3 Les cancers des voies aérodigestives.**

Dans toute cette étude nous observons :

- un adénocarcinome de l'œsophage,
- un adénocarcinome rectal,
- un adénocarcinome des VADS,
- une tumeur carcinoïde de l'estomac,
- un léiomyome calcifié du jéjunum,
- un adénocarcinome du sigmoïde.

Il s'agit de tumeurs de type dites solides, nous pouvons dire qu'il n'existe pas d'excès de risque par rapport à la population générale car le SIR pour chacune de ces tumeurs est significativement différent de 1 puisque l'intervalle de confiance ne contient pas la valeur 1.

#### **4.8.4 les leucémies aiguës. (80)**

La transplantation rénale reste encore une aventure immunologique plus ou moins bien contrôlée par les thérapeutiques immunosuppressives qui ne sont cependant pas sans risque. Mais l'association transplant rénal, traitement immunologique et leucémie aiguë apparaît exceptionnelle.

Dans la littérature, cette association n'a été retrouvée à ma connaissance que dans deux articles. A chaque fois il s'agit de patient transplanté rénal traité par azathioprine et prednisone donc ceci nous permet d'envisager le rôle possible joué par l'immunosuppression dans l'éclosion de la leucémie, mais une simple coïncidence ne peut être exclue. On connaît par contre la relation fréquente de l'association cancer-chimiothérapie et leucémie aiguë (91).

D'après Hoy (45) il est possible que les effets de azathioprine soient également mutagènes.

De plus, nous connaissons le rôle des irradiations comme étant un facteur fondamental, favorisant le développement d'une leucose mais dans les deux cas cliniques répertoriés dans la littérature n'a fait l'objet d'irradiation. Cependant, le seul dénominateur commun entre ces deux sujets est le traitement immunosuppresseur comprenant des corticoïdes

et de l'azathioprine, et ceux ci peuvent être coupables. Différentes théories sur la pathogénèse comportent le fait qu'un agent mutagène ou qu'un virus favorise la survie et la multiplication de certaines cellules par diminution de surveillance du système immunitaire et que certains produits cytotoxiques sont directement mutagènes donc cette leucose post transplantation peut résulter de ces différents mécanismes.

Enfin de compte, les cas de leucémie aiguë sont sûrement dus à la stimulation des cellules érythropoïétiques par l'azathioprine, qui elle-même peut produire des anomalies hématologiques.

Ainsi on peut conclure que sans rejeter formellement une simple coïncidence de l'effet mutagène de l'azathioprine chez les transplantés rénaux, il y a peut être eu une défaillance de la surveillance immunitaire qui a permis le développement de cellules malignes responsables de la leucémie. L'immunosuppression peut avoir des effets secondaires selon deux mécanismes possibles:

- les immunosuppresseurs se comportent comme de simples carcinogènes favorisant la survenue de tumeurs malignes.
- L'autre mécanisme faisant intervenir l'association immunosuppression-stimulation antigénique chronique et responsable de la survenue de lymphome malin;

Par contre, dans tous les dossiers de mon étude je n'ai pas mis en évidence un seul cas de leucémie aiguë malgré le fait que chaque transplanté ou presque ait dans son traitement immunosuppresseur de l'azathioprine. Ceci est peut être en relation avec la dose d'azathioprine utilisée pour chaque patient, le rôle mutagène de cette molécule est dose dépendante.

Comme les premiers cas de cancers sont survenus chez des patients traités par l'association prednisolone-azathioprine, nous avons pensé que l'introduction de nouveaux immunosuppresseurs serait associée à une diminution de l'incidence des tumeurs mais malheureusement ça n'a pas été le cas

## 5 Conclusion.

Le développement et le succès des greffes d'organe ont pu voir le jour grâce à l'utilisation de puissants médicaments immunosuppresseurs. Le revers de la médaille est le risque de voir apparaître des tumeurs malignes. Plus que la nature du médicament, c'est l'intensité de l'immunosuppression qui représente le facteur essentiel à l'origine des tumeurs. La défaillance du système immunitaire notamment des cellules Natural Killer favorise la tumorigénèse viro-induite.

L'apparition d'un cancer, indépendamment du traitement immunosuppresseur, est lié à l'âge et plus l'âge est avancé plus le risque de voir apparaître un cancer est grand mais nous savons également que la vitesse de croissance d'une tumeur maligne chez une personne d'un certain âge est plus lente que chez un jeune patient car le renouvellement cellulaire est beaucoup plus long donc un âge avancé n'est pas considéré comme un obstacle à une transplantation quelque soit son type, bien sur le futur receveur doit être en bonne condition physique.

Le registre de Cincinnati Transplant Tumor Registry (CTTR) (11) qui réunit plus de 3000 tumeurs lors de transplantations de divers organes, a permis d'évaluer le risque global en transplantation à 100 fois celui de la population générale.

Notre étude a été motivée par l'augmentation de la fréquence globale des cancers dans une population de greffés rénaux par rapport à la population générale française.

Notre étude met en évidence une fréquence significativement élevée pour les cancers cutanés, en particulier les épithéliomas spinocellulaires, les cancers du col utérin, du rein, de la prostate, des LMNH dans une population de greffés par rapport à la population générale française.

Par contre, la fréquence des tumeurs solides fréquemment observées dans la population générale française n'est pas augmentée, qu'il s'agisse des cancers du sein, des bronches et colorectal.

Cette étude montre également que le délai d'apparition entre la greffe et le diagnostic du premier cancer est d'environ 5 ans tous sites confondus.

L'incidence des cancers augmente avec le temps écoulé depuis la greffe, mais toutes les tumeurs ne surviennent pas avec le même délai post greffe.

Les LMNH et le cancer du col utérin sont les plus précoces, ils surviennent dans les trois premières années de la greffe, puis viennent les cancers cutanés, du rein, de la prostate cinq ans après la greffe.

Les cancers des voies aérodigestives supérieures, colorectal, du pancréas sont plus tardifs, ils surviennent en moyenne huit ans après la greffe.

Nous observons dans notre étude des cancers dits viro-induits, comme les LMNH avec le virus EBV, le cancer du col utérin et les épithéliomas cutanés dus au virus HPV mais de type différent.

Nous pouvons considérer ces tumeurs comme des complications infectieuses de la transplantation.

L'augmentation du nombre des transplantations et l'accroissement de la survie des greffons font apparaître la pathologie tumorale comme un problème de première importance.

De ce fait, la surveillance post opératoire d'un greffé joue un grand rôle dans le dépistage des complications et la mise en œuvre de leur traitement.

Il existe actuellement un intérêt pour la communauté internationale de réaliser un suivi précis de chaque greffé.

Cette surveillance clinique et paraclinique étroite de chaque transplanté rénal doit comprendre:

- un examen dermatologique annuel,
- un examen gynécologique annuel,
- une échographie rénale, pelvienne annuelle avec au moindre doute la réalisation d'un scanner,
- une radiographie pulmonaire annuelle,
- un dosage du PSA, CA19-3, CA15-3.

Elle permet de dépister des cancers à un stade précoce (de grade ou de stade I) n'ayant pas une dissémination à distance dans l'organisme, d'ou la mise en route de traitements moins agressifs.

L'excès de risque des cancers cancer de la prostate, du rein, du col utérin, de la peau peut être lié à cette recherche accrue.

Le risque de survenue d'une affection maligne chez un transplanté rénal est augmenté par le traitement immunosuppresseur prolongé, par le statut viral du patient (virus EBV, HTLV1,2 pour les lymphomes, papillomavirus pour le cancer du col utérin).

La prévention et le traitement des infections liées aux différents virus oncogènes sont un objectif indispensable pour diminuer l'incidence des cancers après transplantation. Il n'est pas cependant pas certain qu'une telle stratégie soit suffisante car il semble exister à long terme une augmentation de la tumorigenèse non viro induite. Seule la réalisation d'une immunosuppression spécifique du donneur devrait permettre de réduire le risque tumoral. En admettant que cette tolérance immunitaire puisse être obtenue, le risque peut être déjà réduit par l'utilisation mesurée des différents immunosuppresseurs et par le maintien d'une vigilance particulière tout au long de la vie d'un transplanté d'organe.

## 6 Bibliographie

- 1 Alfrey E. J. , Friedman A. L. , Grossman R. A.  
A recent decrease in the time to development of monomorphous and polymorphous post-transplant lymphoproliferative disorder.  
*Transplantation*, 1992, 54: 250-253
- 2 Al-Khader A.A., Suleiman M., Al-Hasani M.  
Posttransplant Kaposi Sarcoma : Stating as a guide to therapy and prognosis.  
*Dépt. Néphro. Patho, Riyadh Armed Forces Hospital, Nephron*, 1988, 48: 165
- 3 Anderson P. , Schroeder T. J. , Hariharan S.  
Incidence of post-transplant lymphoproliferative disease in OKT3-treated renal transplant recepients.  
*Clin transplantation*, 1993, 7: 582-585
- 4 Andreoni M. , Goletti D. , Pezzotti P.  
Prevalence, incidence and correlates of HHV-8/KSHV infection and Kaposi's sarcoma in renal and liver transplant recipient.  
*Infect*, 2001, 43: 195-199
- 5 Barba A. , Tessari G. , Boschiero L.  
Renal transplantation and skin deseases : Review of the literature and results of a 5-year follow-up of 285 patients.  
*Nephron*, 1996, 73: 131-136
- 6 Blohme I , Larko O.  
Premalignant and malignant skin lesion in renal transplant patients.  
*Transplantation*, 1983, 37: 165-167
- 7 Blohme I. , Brynger H.  
Malignant disease in renal transplant patients.  
*Transplantation*, 1985,39: 23-25

- 8 Bottalico D. , Santabosti Barbone G. , Giancaspro V.  
Post-transplantation Kaposi's sarcoma appearing simultaneously in sam cadaver donor renal transplant recipients.  
*Nephrol Dial Transplant*, 1997, 12: 1055-1057
- 9 Bouwes Bavinck J. N. , Hardie D. R. , Green A.  
The risk of skin cancer in renal transplant recipients in Queensland, Austrilia.  
*Transplantation*, 1996, 61: 715-721
- 10 Bouyer J. , Hemon D. , Cordier S.  
Epidémiologie: Principes et Méthodes Quantitatives.  
*Les éditions INSERM*, 2001,,: 219-226
- 11 Brunner F. P. , Landais P. , Selwood N. H.  
Malignancies after renal transplantation: the EDTA-ERA registry experience.  
*Nephrol*, 1995, 10: 74-80
- 12 Brunney M. H. , Bar B. B. , McLaren K.  
Human papillomavirus type 5 and skin cancer in renal allograft recipients.  
*Lancet*, 1987, 151-152
- 13 Burke G.W. , Collin Jordan M. , Simmons R. L.  
Recurrent Kaposi's sarcoma in a renal transplant recipient : Regression following treament of cytomegaloviremia with ganciclovir.  
*Clin transplantation*, 1993, 7: 491-495
- 14 Butt A. , Roberts D.L.  
Renal transplant recipients and protection from sun : need for education.  
*Lancet*, 1997, 349: 179-180
- 15 Ciano G. , Siquijor A. P. , Burke G. W.  
Post-transplant lymphoproliferative disease in kidney transplant patients in the new immunosuppressive era.  
*Clin transplantation*, 1997, 11: 243-249

- 16 Cohen J. I.  
Epstein-Barr virus lymphoproliferative disease associated with acquired immunodeficiency.  
*Medicine*, 1991, 70: 137-160
- 17 Cokfield S. M. , Preiksaitis J. K. , Jewell L. D.  
Post-transplant lymphoproliferative disorder in renal allograft recipients.  
*Transplantation*, 1993, 56: 88-96
- 18 Cormier L., Lechevallier E. , Barrou B.  
Diagnosis and treatment of prostate cancers in renal-transplant recipients.  
*Transplantation*, 2003,06: 237-239
- 19 Danpanich E. , Kasiske B. L.  
Risk factors for cancer in renal transplant recipients.  
*Transplantation*, 1999, 68: 1859-1864
- 20 Dantal J. , Hourmant M., Cantarovich D.  
Effect of long-term immunosuppression in Kidney-graft recipients on cancer incidence.  
*Lancet*, 1998, 351: 623-628
- 21 Dreno B.  
Carcinomes baso et spino-cellulaires chez les patients transplantés.  
*Act. Néphro.*, 1997, 155-157
- 22 Dreno B., Mansat E., Legoux B.  
Cancers cutanés chez les transplantés.  
*Act. Néphro.*, 1997, 219-230

- 23 Ebpg Expert Group On Renal Transplantation.  
European best practice guidelines for renal transplantation. Section IV: Long term management of the transplant recipient. IV.6.2. Cancer risk after renal transplantation. Skin cancers: prevention and treatment.  
*Nephrol*, 2002, 17: 31-36
- 24 Farge D. , Frances C.  
Quelle attitude à adopter devant un sarcome de Kaposi chez le transplanté d'organe.  
*Néphrologie*, 1991, 12: 245-249
- 25 Fischer A. , Blanche S. , Le Bidois J.  
Anti-b-cell monoclonal antibodies in the treatment of severe b-cell lymphoproliferative syndrome following bone marrow and organ transplantation.  
*New England J Med*, 1991, 324: 1451-1456
- 26 Frahco A. , Jimenez L. , Aranda I.  
Diffuse lymphoproliferative disease after renal transplantation and its relation with Epstein-Barr virus.  
*Nefrologia*, 2002, 22: 463-469
- 27 Frances C.  
Maladie de Kaposi du transplanté d'organe.  
*Act. Néphro.*, 1997, 158-163
- 28 Frantz P.  
Rein, vecteur de cellules cancéreuses.  
*Rev. prat.* , 1982, 32:1215-1238
- 29 Garnier J. L. , Lebranchu Y. , Dantal J.  
Hodgkin's disease after transplantation.  
*Transplantation*, 1996, 61: 71-76

- 30 Ghasemian S.R. , Guleria A.S. , Light J. A.  
Multicentric renal cell carcinoma in a transplanted kidney.  
*Transplantation*, 1997, 64: 1205-1206
  
- 31 Gibel L.J. , Harford A. , Yogel L.R.  
Renal Transplant Obstruction by B Cell Lymphoproliferative Disorder:  
Case Report and Review of the Literature.  
*The Journal of Urology*, 1988 (September), 140: 593-595
  
- 32 Glover M.T. , Deeks J.J. , Raftery M.J.  
Immunosuppression and risk of non-melanoma skin cancer in renal transplant recipients.  
*Lancet*, 1997, 349-398
  
- 33 Goral S. , MD, Felgar R.  
Posttransplantation Lymphoproliferative Disorder in a Renal allograft Recipient.  
*American journal of Kidney Diseases*, 1997(August), 30, N°2: 301-307
  
- 34 Gotti E. , Remuzzi G.  
Post-transplant Kaposi's sarcoma.  
*Jal of the american society of nephrology*, 1997, 130-137
  
- 35 Gruber S. , Dehner L. P. , Simmons L. R.  
De novo hepatocellular carcinoma without chronic liver disease but with 17 years of azathioprine immunosuppression.  
*Transplantation*, 1987, 43: 597-600
  
- 36 Gruber S. A. , Gillingham K. , Sothorn R. B.  
De novo cancer in cyclosporine-treated and non-cyclosporine-treated adult primary renal allograft recipients.  
*Clin transplantation*, 1994, 8: 388-395

- 37 Hanto D.W. , Frizzera G. , Gajl-Peczalska K.J.  
Epstein-Barr Virus, Immunodeficiency, and B Cell Lymphoproliferation.  
*Transplantation*, 1985, 39,N°5: 461-472
  
- 38 Hartevelt M. M., Bouwes Bavinck Jan N. , Kootte A. M.M.  
Incidence of skin cancer after renal transplantation in the Netherlands.  
*Transplantation*, 1990, 49: 506-509
  
- 39 Heidland A. , Bahner U. , Vamvakas S.  
Incidence and spectrum of dialysis- associated cancer in three continents.  
*American journal of kidney diseases*, 2000, 35: 347-353
  
- 40 Heinz-Peer G. , Helbich T. , Barnas U.  
Renal cell carcinomas of donor origin in two kidney transplants from a single donor.  
*Transplantation*, 1995 59: 912-913
  
- 41 Hjelle B. , Evans-Holm M. , Yen T.S.B.  
A poorly Differentiated Lymphoma of Donnor Origin in a Renal Allograft Recipient.  
*Transplantation*, 1989, 47: 945-948
  
- 42 Hestin D. , Claudon M. , Champigneulles J.  
Epstein-Barr virus associated post-transplant B-cell lymphoma presenting as allograft artery stenosis.  
*Nephrol Dial Transplant*, 1996, 11: 1164-1167
  
- 43 Ho M.  
Risk factors and pathogenesis of post-transplant lymphoproliferative disorders.  
*Transplantation procedings*, 1995, 27: 28-40
  
- 44 Hornef M. W. , Bein G. , Fricke L.  
Coincidence of Epstein-Barr virus reactivation, cytomegalovirus infection, and rejection episodes in renal transplant recipients.  
*Transplantation*, 1995, 60: 474-480

- 45 Hoy W. E. , Packman C.H. , Freeman R.B.  
Evolution of acute leukemia in a renal transplant patient-? Relationship to azathioprine.  
*Transplantation*, 1982, 331-333
  
- 46 Ishikawa I. , Saito Y. , Shikura H.  
Ten-year prospective study on the development of renal cell carcinoma in dialysis patients.  
*Am J Kidney Dis.* , 1990 (November), 16(5): 452-458
  
- 47 Ishikawa I. , Saito Y. , Asaka M.  
Twenty-year follow-up of acquired renal cystic disease.  
*Clinical nephrology* , 2003 N°3, 59: 153-159
  
- 48 Ishikawa I. , Yuri T. , Kitada H.  
Regression of acquired cystic disease of the kidney after successful renal transplantation.  
*Am J Nephrol.* , 1983 (December), 3(6): 310-314
  
- 49 Jardine D. L. , Sizeland P. C. B. , Bailey R. R.  
Epstein-Barr virus infection acquired from a cadaveric renal transplant.  
*Nephron*, 1991, 58: 359-361
  
- 50 Jensen P. , Hansen S. , Moller B.  
Are renal transplant recipients on CsA-based immunosuppressive regimens more likely to develop skin cancer than those on azathioprine and prednisolone.  
*Elsevier Transplantation proceedings*, 1999, 31: 1120
  
- 51 Jones C. , Bleau B. , Buskard N.  
Simultaneous development of diffuse immunoblastic lymphoma in recipients of renal transplants from a single cadaver donor: transmission of Epstein-Barr virus and triggering by OKT3.  
*American journal of kidney diseases*, 1994, 23: 130-134

- 52 Katai M. , Sakurai A. , Ichikawa K.  
Sarcomatoid renal cell carcinoma with widespread metastases to liver and bones  
in a kidney transplant recipient.  
*Transplantation*, 1997, 63: 1361-1363
- 53 Kelly J.W. , Sabto J. , Gurr F.W.  
Retinoids to prevent skin cancer in organ transplant recipients.  
*Lancet*, 1991, 338: 1407
- 54 King G. N. , Healy C. M. , Glover M.T.  
Increased prevalence of dysplastic and malignant lip lesions in renal- transplant  
recipients.  
*New England J Med*, 1995, 1052-1057
- 55 Kliem V. , Kolditz M. , Behrend M.  
Risk of renal cell carcinoma after kidney transplantation.  
*Clin transplantation*, 1997, 11: 255-258
- 56 Knoles D. M. , Cesarman E. , Chadburn A.  
Correlative morphologic and molecular genetic analysis demonstrates three  
distinct categories posttransplantation lymphoproliferative disorders.  
*Blood*, 1995, 85: 552-556
- 57 Kooistra M. P. , Vos P. F. , De Graaf P. W.  
Metastatic renal-cell carcinoma developing in two recipients of renal grafts derived  
from the same donor.  
*Nephrol dial transplant*, 1995, 10: 1772-1774
- 58 Kuo P. C. , Dafoe D. C. , Alfrey E. J.  
Posttransplant lymphoproliferative disorders and Epstein-Barr virus prophylaxis.  
*Transplantation*, 1995, 59: 138-138
- 59 Küss R. , Bourget Sandoz P.  
*D'après une histoire illustrée de la greffe d'organe*, 1992, 25-75

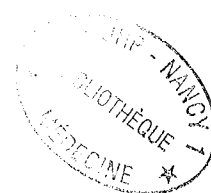
- 60 Kwan J. T. C. , Cotter F. E. , Pollock L. E.  
EBV-genome positive monoclonal B cell cerebral lymphoma in a renal allograft recipient following OKT3 therapy.  
*Nephrol Dial Transplant*, 1992, 7: 360-361
- 61 Lechevallier E. , Cormier L. , Barrou B.  
Prostate cancer in renal transplant recipients.  
*Elsevier Transplantation proceedings*, 2002, 34: 722
- 62 Lien Y-H. H. , Schroter G. P. J. , Weil R.  
*Transplantation*, 1991, 52: 739-742
- 63 London N. J. , Farmery S. M. , Will E. J.  
Risk of neoplasia in renal transplant patients.  
*Lancet*, 1995, 346: 403-406
- 64 Malavaud B. , Hoff M. , Miedouge M.  
PSA-based screening for prostate cancer after renal transplantation.  
*Transplantation*, 2000, 69: 2461-2462
- 65 Marcen R. , Pascual J. , Serrano P.  
Renal cell carcinoma of the native kidney in a female renal allograft patient without acquired cystic kidney disease.  
*Nephron*, 1992, 61: 238-239
- 66 Marks R.  
Squamous cell carcinoma.  
*Lancet*, 1996, 347: 735-738
- 67 Mathur A. , Kamat D. M. , Filipovich A. H.  
Immunoregulatory abnormalities in patients with Epstein-Barr virus associated B cell lymphoproliferative disorders.  
*Transplantation*, 1994, 57: 1042-1045

- 68 Matson MA. , Cohen EP.  
Acquired cystic kidney disease: occurrence, prevalence, and renal cancers.  
*Medicine(Baltimore)*, 1990(juillet), 69(4): 217-226
- 69 Mauduit G. , Madonna A. , Lefrancois N.  
L'angiosarcome de Kaposi chez les transplantés rénaux.  
*Presse médicale*, 1987, 16: 2047-2050
- 70 Messina M. , Segoloni G. P. , Triolo G.  
Kaposi's sarcoma in a renal transplant patient treated with cyclosporine A.  
*Nephron*, 1987, 45: 154-155
- 71 Montagnino G, Lorca E, Tarantino A  
Cancer incidence in 854 kidney transplant recipients from a single institution :  
comparison with normal population and with patients under dialytic treatment.  
*Clin transplantation*, 1996, 10: 461-469
- 72 Montagnino G. , Bencini P. L. , Tarantino A.  
Clinical features and course of Kaposi's sarcoma in kidney transplant patients :  
report of 13 cases.  
*Clinical Study, Am J Nephrol*, 1994, 14: 121-126
- 73 Morris J. D. H. , Eddleston A. L. W. F. , Crook T.  
Viral infection and cancer.  
*Lancet*, 1995, 346: 754-758
- 74 Murray B. M. , Venuto R. C. , Kohli R. K.  
Fatal lymphoma in association with OKT3 antibody diagnosed by allograft biopsy.  
*Clin transplantation*, 1992, 6: 35-38
- 75 Nalesnik M. A. , Jafe R. , Starzi T. E.  
The pathology of post-transplant lymphoproliferative disorders occurring in the  
setting of cyclosporine a-prednisone immunosuppression.  
*American journal of pathology*, 1988, 133: 173-192

- 76 Newstead C. G.  
Assessment of risk of cancer after renal transplantation.  
*Lancet*, 1998, 351: 610-611
- 77 O'Brien S. , Bernert R. A. Logan J.L.  
Remission of Posttransplant Lymphoproliferative Disorder  
after Interferon Alpha Therapy.  
*Journal of the American Society of Nephrology*, 1997: 1483-1489
- 78 Olcott E.W. , MD\*, Goldstein R.B.  
Lymphoma Presenting as Allograft Hematoma in a Renal Transplant Recipient.  
*J Ultrasound Med*, 1990, 9:239-241
- 79 O'donnell C. , Cutner A. , Williams G.  
Metastatic native renal carcinoma in renal transplant recipients.  
*Nephrol dial transplant*, 1988, 3: 690-693
- 80 Olmer M. , Robert A.  
Leucémie aiguë chez un transplanté rénal traité par immunosuppresseurs.  
*Nlle Presse Médicale*, 1978, 7: 49
- 81 Opelz G.  
Are post-transplant lymphomas inevitable?.  
*Nephrol Dial transplant*, 1996, 11: 1952-1955
- 82 Opelz G. , Henderson R.  
Incidence of non-hodgkin lymphonma in kidney and heart transplant recipients.  
*Lancet*, 1993, 342: 1514-1516
- 83 Palmer B.F. , Sagalowsky A.I. , McQuitty D.A.  
Lymphoproliferative Disease Presenting as Obstructive Uropathy  
after Renal Transplantation.  
*The Journal of Urology*, 1995 (February), 153: 392-394

- 84 Parmjeet Randhawa, MD, Anthony Jake Demetris, MD  
Histopathologie of Renal Posttransplant Lymphoproliferation:  
Comparaison With Rejection Using the Banff Schema.  
*American journal of Kidney Diseases*, 1996, 28: 578-584
- 85 Penn I.  
Sarcomas in organ allocraft recipients.  
*Transplantation*, 1995, 60: 1485-1491
- 86 Penn I.  
Malignant melanoma in organ allocraft recipients.  
*Transplantation*, 1996, 61: 274-278
- 87 Penn I.  
Kaposi's sarcoma in transplant recipients.  
*Transplantation*, 1997, 64: 669-673
- 88 Penn I.  
Malignants tumors in organ transplant recipients  
*Sun*, 1979, 173-183
- 89 Pen I.  
Primary kidney tumors before and after renal transplantation.  
*Transplantation*, 1995, 59: 480-485
- 90 Penn I.  
The effect of immunosuppression on pre-existing cancers.  
*Transplantation*, 1993, 55: 742-747
- 91 Penn I.  
Second malignant neoplasms associated with immunosuppressive medication.  
*Transplant. Proc*, 1972, 4: 719-732

- 92 Ramsay H. M. , Fryer A. A. , Reece S.  
Clinical risk factors associated with nonmelanoma skin cancer in renal transplant recipients.  
*Am J Kidney Dis*, 2000, 36: 167-176
- 93 Renoult E. , Aymard B. , Gregoire M.J.  
Epstein-Barr virus lymphoproliferative disease of donor origin after kidney transplantation: a case report.  
*Am J Kidney Dis*, 1995, 26: 84-87
- 94 Roeger L.S. , Shell A.G.R. , Disney A.P.S.  
Risk factors associated with the development of squamous cell carcinomas in immunosuppressed renal transplant recipient;  
*Clin transplantation*, 1992, 6: 202-211
- 95 Rook A. H. , Jaworsky C. , Nguyen Tri  
Benificial effect of low-dose systemic retinoid in combination with topical tretinoin for the treatment and prophylaxis of premalignant and malignant skin lesions in renal transplant recipients.  
*Transplantation*, 1995, 59: 714-719
- 96 Sheldon J. , Henry S. , Mourad M.  
Human herpes virus 8 infection in kidney transplant patients in belgium.  
*Nephrol*, 2000, 15: 1443-1445
- 97 Simpson G. R. , Schultz T. F. , Whitby D.  
Prevalence of Kaposi's sarcoma associated herpesvirus infection measured by antibodies to recombinant capsid protein and latent immunofluorescence antigen.  
*Lancet*, 1996, 349: 1133-1138
- 98 Squiers E. C. , West J. C. , Leonard D.  
Epstein-barr virus-associated post-transplant lymphoproliferative disorder presenting as perirenal transplant lymphoceles.  
*Transplantation*, 1993, 56: 1278:1279



- 99 Stewart T. , Tsai S-C. J. , Grayson H.  
Incidence of de novo breast cancer in women chronically immunosuppressed after organ transplantation.  
*Lancet*, 1995, 346: 796-798
- 100 Strumia R. , Perini L. , Tarroni G.  
Skin lesions in kidney transplant recipients.  
*Nephron*, 1992, 62: 137-141
- 101 Swinnen L. J. , Costanzo-Nordin M. R. , Fischer S. G.  
Increased incidence of lymphoproliferative disorder after immunosuppression with the monoclonal antibody OKT3 in cardiac-transplant recipients.  
*New England J Med*, 1990, 323: 1723-1728
- 102- Thomas D. W. , Ramsahoye B. , Jasani B.  
Epstein-Barr virus in squamous cell carcinoma after renal transplantation.  
*Transplantation*, 1995, 60: 390-392
- 103 Trpkov K. , MD, Marcusen N.  
Kidney Allograft With a Lymphocytic Infiltrate: Acute Rejection, Posttransplantation Lymphoproliferative Disorder, Neither, or Both Entities?  
*Am J Kidney Dis*, Vol 30,N°3 (September), 1997: 449-454
- 104 Vella J. P. , Mosher R. , Sayegh M. H.  
Kaposi's sarcoma after renal transplantation.  
*New England J Med*, 1997, 336: 1761
- 105 Vogt P. , Frei U. , Repp H.  
Malignant tumours in renal transplant recipients receiving cyclosporin: survey of 598 first-kidney transplantations.  
*Nephrol*, 1990, 5: 282-288
- 106 Weiss N. S. , Reed M. J. , Stewart T.  
Risk of breast cancer after renal or cardiac transplantation.  
*Lancet*, 1995, 346: 1422-1423

- 107 Yousem S. A. , Randhawa P. , Locker J.  
Post-transplant lymphoproliferative disorders in heart-lung transplant recipients.  
*Human pathology*, 1989, 20: 361-369
- 108 Menegoz F. , Cherié-Challine L.  
Ministère de l'emploi et de la solidarité.  
Le cancer en France : Incidence et mortalité.  
*Réseau Francim*, 1995,1-171

---

## ANNEXE

---

### **The risk of developing a cancer post renal transplant.**

---

To day it has been clearly established that every immunodeficient patient has a high risk of developing a tumour.

A malignant pathology is a frequent complication in a renal transplant although present epidemiological data is limited.

A forward study of 504 clinical files of kidney transplants was monted over a period of eleven years from the 1<sup>st</sup> January 1985 until the 31<sup>st</sup> of December 1995, the cancer was first diagnosed, the commencement date of dialysis and updated finding up to the 31<sup>st</sup> December 1999.

This population sample can be compared to the general population in France over the same period of time thanks to the FRANCIM network.

Within the transplant population, 87 patients developed a cancer, of wich 45 were non-cutaneous and 42 cutaneous.

This study shows evidence of a high risk of various cancer.

This high risk group only concerns:

- Cancer of the prostate gland, kidneys and lymphoma in men and cervical cancer, kidneys and lymphoma in women.
- Despite the absence of a skin cancer register in France excluding melanomas, evidence indicating a high incidence of skin cancers with a predominance of spinocellular epitheliomas has been noted.

The elevated risk rate of prostate cancer, kidney and cervical cancer may be linked to systematic screening procedures.

On the other hand there is no increased risk pertaining to cancers frequently observed within the general population in France such as breast cancer, colorectal and lung cancer.

---

VU

NANCY, le **09 mars 2004**

Le Président de Thèse

Mme le Professeur **M. KESSLER**

NANCY, **1<sup>er</sup> avril 2004**

Le Doyen de la Faculté de Médecine,  
Par délégation,

Professeur **M. BRAUN**

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE

NANCY, le **06 avril 2004**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY 1

Professeur **J.P. FINANCE**

---

## RESUME DE THESE:

Actuellement, il est clairement établi que tout patient immunodéprimé a un risque accru de développer une tumeur.

La pathologie maligne est une complication fréquente de la transplantation rénale mais les données épidémiologiques actuelles sont limitées.

Dans une étude prospective, 504 dossiers cliniques de greffés rénaux ont été étudiés sur une période de 11 ans allant du 1<sup>er</sup> Janvier 1985 au 31 Décembre 1995, et jusqu'à la date de diagnostic du premier cancer, la date de remise en dialyse, la date des dernières nouvelles au 31 Décembre 1999.

Cette population est comparée à la population générale française sur la même période grâce au réseau FRANCIM.

Dans la population des transplantés, 87 patients ont développé un cancer, dont 45 cancers non cutanés et 42 cancers cutanés.

Cette étude a permis de mettre en évidence un excès de risque de cancer de tout type confondu.

Cet excès de risque ne concerne que :

- le cancer de la prostate, du rein, les lymphomes chez l'homme, et le cancer du col utérin, du rein et les lymphomes chez la femme.
- en l'absence de registre français des cancers cutanés hors mélanomes, nous avons observé une incidence élevée de cancers cutanés avec une prédominance d'épithéliomas spinocellulaires

L'excès de risque du cancer de la prostate, du rein et du col utérin peut être lié au dépistage systématique.

Par contre, il n'existe pas d'excès de risque pour les cancers fréquemment observés dans la population générale française comme le cancer du sein, colorectal et du poulmon.

---

## TITRE EN ANGLAIS :

The risk of developing a cancer post renal transplant.

---

## THESE : MEDECINE GENERALE-2004

---

## MOTS CLES :

- Renal transplant
- Cancer
- Standardised Incidence Ratio

---

## INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR

Faculté de Médecine de Nancy  
9, avenue de la forêt de Haye  
54505-VANDOEUVRE les NANCY Cedex