

UNIVERSITE DE LIMOGES

Faculté de Médecine

ANNEE 2001

THESE N° 119/11

**PATHOLOGIES TUMORALES
EN TRANSPLANTATION RENALE
A L'ILE DE LA REUNION**

THESE

POUR LE

DIPLOME D'ETAT

DE DOCTEUR EN MEDECINE



Présentée et soutenue publiquement le 22 mai 2001

Par

Richard ALMARCHA

né le 15 juillet 1968 à Harfleur (Seine Maritime)

EXAMINATEURS DE LA THESE

Mr le Professeur LEROUX-ROBERT
Me le Professeur BORDESSOULE
Mr le Professeur ALDIGIER
Mr le Professeur BONNETBLANC
Mr le Docteur FINIELZ

Président
Juge
Juge
Juge
Membre invité

UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE MEDECINE

DOYEN DE LA FACULTE

Monsieur le Professeur PIVA Claude

ASSESEURS

Monsieur le Professeur VANDROUX Jean-Claude

Monsieur le Professeur DENIS François

Monsieur le Professeur GASTINNE Hervé

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

* C.S. = Chef de Service

ACHARD Jean Michel	PHYSIOLOGIE
ADENIS Jean Paul (C.S.)	OPHTALMOLOGIE
ALAIN Jean Luc (C.S.)	CHIRURGIE INFANTILE
ALDIGIER Jean Claude	NEPHROLOGIE
ARCHAMBAUD-MOUVEROUX Françoise (C.S.)	MEDECINE INTERNE
ARNAUD Jean Paul (C.S.)	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
BARTHE Dominique	HISTOLOGIE EMBRYOLOGIE CYTOGENETIQUE
BEDANE Christophe	DERMATOLOGIE
BENSAID Julien	CLINIQUE MEDICALE CARDIOLOGIQUE
BERTIN Philippe	THERAPEUTIQUE
BESSEDE Jean Pierre	OTO-RHINO-LARINGOLOGIE
BONNAUD François (C.S.)	PNEUMOLOGIE
BONNETBLANC Jean Marie (C.S.)	DERMATOLOGIE
BORDESSOULE Dominique (C.S.)	HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION
BOUTROS-TONI Fernand	BIostatistique ET Informatique Médicale
CHARISSOUX Jean Louis	ORTHOPEDIE
CLAVERE Pierre	RADIOTHERAPIE
CLEMENT Jean Pierre (C.S.)	PSYCHIATRIE ADULTES
COGNE Michel	IMMUNOLOGIE
COLOMBEAU Pierre (C.S.)	UROLOGIE

CORNU Elisabeth	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO VASCULAIRE
COURATIER Philippe	NEUROLOGIE
CUBERTAFOND Pierre (C.S.)	CLINIQUE DE CHIRURGIE DIGESTIVE
DARDE Marie Laure (C.S.)	PARASITOLOGIE
DE LUMLEY WOODYEAR Lionel (C.S.)	PEDIATRIE
DENIS François (C.S.)	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
DESCOTTES Bernard (C.S.)	ANATOMIE
DUDOGNON Pierre (C.S.)	REEDUCATION FONCTIONNELLE
DUMAS Jean Philippe	UROLOGIE
DUMAS Michel	NEUROLOGIE
DUMONT Daniel	MEDECINE DU TRAVAIL
DUPUY Jean Paul (C.S.)	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
FEISS Pierre (C.S.)	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
GAINANT Alain	CHIRURGIE DIGESTIVE
GAROUX Roger (C.S.)	PEDOPSYCHIATRIE
GASTINNE Hervé (C.S.)	REANIMATION MEDICALE
JAUBERTEAU-MARCHAN M Odile	IMMUNOLOGIE
LABROUSSE François (C.S.)	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUE
LASKAR Marc (C.S.)	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
LEGER Jean Marie	PSYCHIATRIE D'ADULTES
LEROUX-ROBERT Claude	NEPHROLOGIE
MABIT Christian	ANATOMIE-CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
MAUBON Antoine	RADIOLOGIE
MELLONI Boris	PNEUMOLOGIE
MENIER Robert (C.S.)	PHYSIOLOGIE
MERLE Louis	PHARMACOLOGIE
MOREAU Jean Jacques (C.S.)	NEUROCHIRURGIE
MOULIES Dominique	CHIRURGIE INFANTILE
NATHAN-DENIZOT Nathalie	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
PERDRISOT Rémy	BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE
PHILIPPE Henri Jean	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE

PILLEGAND Bernard (C.S.)	HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
PIVA Claude (C.S.)	MEDECINE LEGALE
PRALORAN Vincent (C.S.)	HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION
RIGAUD Michel (C.S.)	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
ROUSSEAU Jacques	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
SALLE Jean Yves	MEDECINE PHYSIQUE ET READAPTATION
SAUTEREAU Denis	HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
SAUVAGE Jean Pierre (C.S.)	OTO-RHINO-LARUNGOLOGIE
TREVES Richard (C.S.)	RHUMATOLOGIE
TUBIANA – MATHIEU Nicole (C.S.)	CANCEROLOGIE
VALLAT Jean Michel (C.S.)	NEUROLOGIE
VALLEIX Denis	ANATOMIE
VANDROUX Jean Claude (C.S.)	BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE
VERGRENEGRE Alain	EPIDEMIOLOGIE-ECONOMIE DE LA SANTE-PREVENTION
VIDAL Elisabeth (C.S.)	MEDECINE INTERNE
VIGNON Philippe	REANIMATION MEDICALE
VIROT Patrice (C.S.)	CARDIOLOGIE
WEINBRECK Pierre (C.S.)	MALADIES INFECTIEUSES

PROFESSEUR ASSOCIE A MI-TEMPS

BUCHON Daniel	MEDECINE GENERALE
----------------------	-------------------

SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE – CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

POMMARET Maryse

A mes parents,

Vous m'avez laissé le choix et vous êtes restés
constamment bienveillants.

Merci de tout mon coeur.

A Elisabeth, ma soeur, et Jean-François, mon frère,

Pour le soutien que vous m'avez toujours apporté.

Avec toute la reconnaissance d'un frère.

A ma famille.

A mes amis.

Monsieur le Professeur LEROUX-ROBERT Claude,

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE NEPHROLOGIE

MEDECIN DES HOPITAUX

CHEF DES HOPITAUX

CHEF DE SERVICE,

Vous m'avez fait le grand honneur d'accepter la
présidence de cette thèse.

Permettez-moi de vous remercier de juger ce
travail.

Madame le Professeur BORDESSOULE Dominique

PROFESSEUR DES UNIVERSITES D'HEMATOLOGIE ET

TRANSFUSION

MEDECIN DES HOPITAUX

CHEF DE SERVICE,

Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce
travail.

Monsieur le Professeur ALDIGIER Jean-Claude,

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE NEPHROLOGIE

MEDECIN DES HOPITAUX,

Vous m'avez fait l'honneur de me diriger dans mon
travail malgré la distance nous séparant.

Soyez-en remercié.

Monsieur le Professeur BONNETBLANC Jean-Marie,

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE DERMATOLOGIE

MEDECIN DES HOPITAUX

CHEF DE SERVICE,

Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail.

Monsieur le Docteur FINIELZ Paul,

NEPHROLOGUE

PRATICIEN HOSPITALIER

SERVICE DE NEPHROLOGIE-HEMODIALYSE

GROUPEMENT HOSPITALIER SUD REUNION,

Paul,

Vous m'avez fait la sympathie de me diriger pour ce travail.

Vous êtes, constamment, resté à l'écoute et disponible, me conseillant sans m'imposer un chemin ...

Recevez toute ma gratitude et mes sincères amitiés.

**Aux Docteurs GUISERIX, BOURGEON, ACHIA, GENIN,
VITRAC, BOHRER,**

**A Daisy, Jeanine, Isabelle, les secrétaires du service de
néphrologie du centre hospitalier départemental Félix GUYON,
et Me Grondin des archives.**

**A Nathalie et Isabelle, les secrétaires du service de néphrologie
du C.H.R.U DUPUYTREN de Limoges.**

et à Karine, mon amie...

Pour toute l'aide, qu'elles et ils, m'ont apporté.

Je tiens à les en remercier.

PLAN :

PREAMBULE: présentation de l'île de La Réunion :

I) INTRODUCTION

II) LA TRANSPLANTATION RENALE A LA REUNION

1) Historique :

2) Moyens et structures :

2-1: le prélèvement rénal:

2-2: la greffe rénale:

2-2-1: les équipes en place

2-2-2: les organes

3) Profils des patients sélectionnés (le bilan pré-greffe):

3-1: évaluation médicale

3-2: évaluation chirurgicale

3-3: évaluation psychologique

3-4: évaluation immunologique

4) Histocompatibilité :

5) Immunosuppression :

5-1: les agents pharmacologiques :

5-1-1: les corticoïdes

5-1-2: les anti-métabolites

5-1-3: ciclosporine et tacrolimus

5-2: les agents biologiques :

5-2-1: polyclonaux :

5-2-2: monoclonaux :

5-2-2-1: contre le complexe TCR

5-2-2-2: contre les récepteurs de l'interleukine 2

5-3: thérapeutique immunosuppressive “réunionnaise”; protocole 2000:

5-3-1: période d'induction

5-3-2: en cas de rejet

6) Le geste chirurgical et le post-opératoire :

7) Suivi des greffés :

III) PATHOLOGIES TUMORALES EN TRANSPLANTATION RENALE DANS NOTRE ILE

1) Pathologie tumorale dans la population générale :

2) Patients et méthodes :

3) Les différentes tumeurs retrouvées :

4) Sexe ratio :

5) Délai d'apparition :

6) Rejet aigu et tumeurs :

7) Cyclosporine et tumeurs :

8) Statut EBV :

9) Statut CMV - maladie CMV :

10) Statut HBV et HCV :

11) Tumeurs avant greffe :

12) Tumeurs transmises par le greffon :

IV) DISCUSSION

1) Les tumeurs :

- 1-1: Tumeurs cutanées malignes
- 1-2: Lymphomes B et T ; myélomes
- 1-3: Sarcome de Kaposi (les différents stades)
- 1-4: Les autres tumeurs

2) Leur traitement :

- 2-1: Médical et chirurgical :
 - 2-1-1: les tumeurs cutanées
 - 2-1-2: les syndromes lymphoprolifératifs
 - 2-1-3: les sarcomes de Kaposi
 - 2-1-4: les autres tumeurs
- 2-2: Abstention thérapeutique :

3) Rang des cancers dans la mortalité des transplantés :

4) Les spécificités Réunionnaises :

- 4-1: Le soleil et son incidence :
 - 4-1-1: les mesures tropicales
 - 4-1-2: données scientifiques et santé
 - 4-1-3: quand-est-il de nos transplantés ?
- 4-2: Les phototypes clair et foncé :
 - 4-2-1: au niveau des cancers cutanés
 - 4-2-2: couleur de peau et incidence sur les rejets

V) CONCLUSION

VI) ANNEXES

1) caractéristiques des patients suivis (tableaux) :

2) bibliographie :

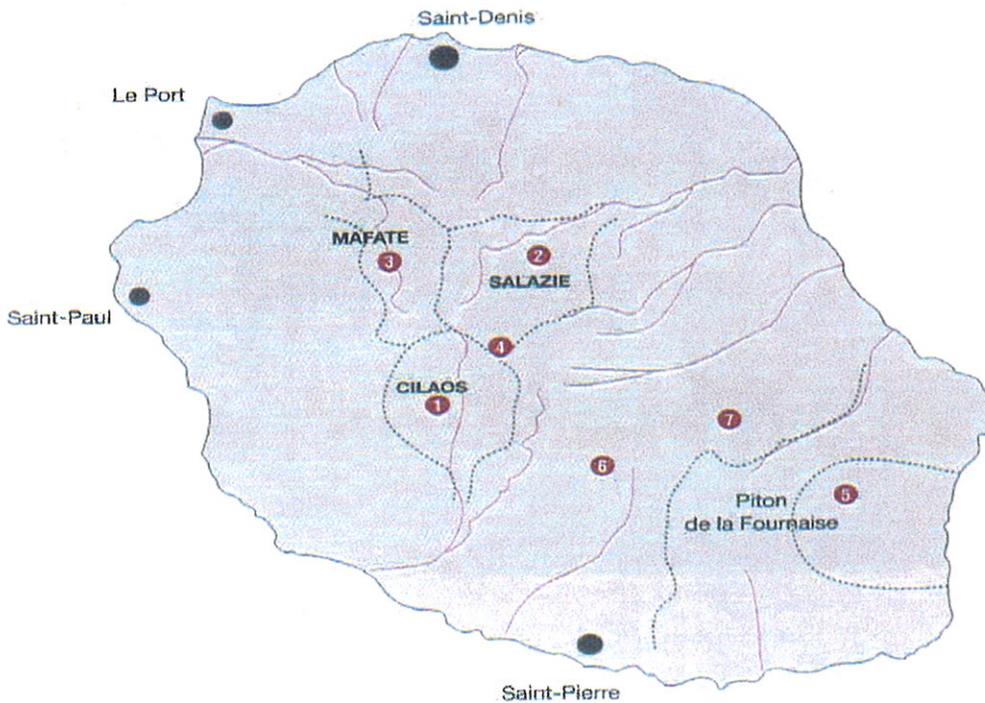
3) liste des abréviations :

PREAMBULE: présentation de l'île de La Réunion :

L'île de La Réunion, un des quatre départements français d'Outre-mer, se situe dans l'océan Indien à 9180 km de Paris, par 55°29' de longitude Est et 21°5' de latitude Sud, soit entre l'Equateur et le tropique du Capricorne. Comme les îles Maurice et Rodrigues, elle appartient à l'archipel des Mascareignes, avec à l'Ouest Madagascar et au nord les Seychelles.



La Réunion est une île volcanique et montagneuse, d'une superficie de 2512 km². Elle comprend deux massifs volcaniques accolés; le plus ancien et le plus vaste comprend les trois cirques de Cilaos (1), Salazie (2) et Mafate (3) dominés par le Piton des Neiges (4), point culminant de l'océan Indien avec ses 3069 m. Le massif le plus récent est encore en activité, le Piton de la Fournaise (5) et occupe le tiers Sud-Est de l'île. Un haut plateau constitué par la plaine des Cafres (6) et la plaine des Palmistes (7) sépare ces deux massifs montagneux tandis que d'étroites plaines littorales complètent la géographie de l'île.



Le climat tropical est chaud et humide; les températures élevées sont modérées par la mer et l'alizé, vent qui souffle du Sud-Est. L'île connaît deux saisons: l'été ou période cyclonique, chaud et humide (de novembre à avril) et l'hiver, sec et frais (de mai à octobre).

La population bénéficie de la mise en place d'une infrastructure sanitaire des plus modernes et fournies des DOM français.

Elle se répartit comme suit:

profession		nbre		nbre	total:
Médecins généralistes	libéraux	645	hospitaliers	96	741
Médecins spécialistes		393		322	715
Chirurgiens dentistes		310		3	313
Sages femmes		41			41
pharmaciens		229		11	240
biologistes		37		8	45

Etablissements hospitaliers publics	2907 lits	
Etablissements hospitaliers privés	1086 lits	
Etablissements de gériatrie	1104 lits	
Etablissements médicaux sociaux	1195 places	

I) INTRODUCTION :

Au dernier recensement du 01/01/1998, La Réunion comptait 687200 habitants, dont 38 % de moins de vingt ans et 9 % de plus de 60 ans.

Parmi tous les réunionnais, on retrouvait 50.7 % de femmes, ce qui se reflète d'ailleurs dans la population des dialysés, puisque le sexe ratio de celle-ci est de 1.3 en faveur de ces dernières.

La Réunion, comme les autres départements et territoires français d'Outre Mer, connaît une prévalence de l'insuffisance rénale chronique terminale deux fois plus élevée que celle de la France métropolitaine.

En décembre 2000, 770 patients étaient inscrits sur un programme de dialyse (hémodialyse ou dialyse péritonéale).

Cette sur-incidence est liée au diabète de type 2 et à l'hypertension artérielle.

La réponse à cette situation sanitaire préoccupante passe par une politique de santé préventive et par un programme de transplantation rénale.

Par rapport à sa population générale, La Réunion compte plus de transplantés rénaux qu'en métropole mais en revanche, par rapport à son nombre de malades en I.R.C.T, elle accuse un certain retard.(32)

Cependant, les prévisions actuelles sont rassurantes, puisqu'elles estiment qu'à partir de 2003, on peut s'attendre à 40 interventions / an, et donc, pas moins de 30 nouveaux patients, avec greffon fonctionnel, suivis/an, en tenant compte des statistiques de rejet et retour en dialyse.

Comme nous pouvons le constater, la transplantation prend de l'ampleur à La Réunion, mais qu'en-est-il de la pathologie tumorale s'y rapportant ?

Effectivement, le risque carcinologique s'affirme comme un des problèmes les plus préoccupants en post-greffe.

Nous allons essayer, dans ce travail, de colliger la pathologie tumorale rencontrée chez les transplantés rénaux et de la comparer aux données de la littérature, en précisant les spécificités locales.

II) LA TRANSPLANTATION
RENALE A L'ILE DE LA
REUNION :

1) Historique:

Alors qu'en février 1962, le Pr Hamburger réussissait la première transplantation rénale française, à l'hôpital Necker de Paris, La Réunion connaissait la sienne le 11/12/1985.

C'est avec l'aide du Dr R.Genin, alors chef de service du service de néphrologie du C.H.D, que le Pr P.Thibault, chef de service de la clinique urologique de l'hôpital Tenon de Paris, Professeur à la faculté Saint-Antoine (Paris VI) et trésorier-adjoint de France-transplant, ouvre la voie, en greffant le rein d'une mère au profit de sa fille de 13 ans, atteinte d'une glomérulonéphrite maligne.

A ce jour Emilienne P est retournée en dialyse et attend une deuxième greffe.

La greffe rénale, à l'époque est devenue une nécessité, compte-tenu du nombre toujours grandissant des dialysés.

Chronologie:

En 1978: premier centre de dialyse à Saint Denis.

En 1980: ouverture d'un service de neurochirurgie à Saint Pierre.

En 1982: 2 ième centre de dialyse ouvrant à Saint Pierre.

En 1982: laboratoire d'histocompatibilité à Saint Denis.

En 1984: création de deux centres de prélèvement à St Denis et St Pierre.

En 1985: les deux premières greffes.

En 1986: création de l'A.R.G.O (Association Réunionnaise de la Greffe d'Organe) qui reçoit l'agrément officiel et dont le président est le Dr Génin.

En 1990: possibilité de typage HLA-DR par le laboratoire d'histocompatibilité.

En 1992: le C.H.D reçoit , par décision ministérielle 10313 du 26/11/1992, l'autorisation de transplantation sur l'adulte.

En 1994:- ancrage de La Réunion à l'inter-région 3 ,coordonnée par le Dr J.J Colpard à Lyon.

- création de la Fédération inter-hospitalière des greffes avec contrats d'objectifs et de moyens.

En 1996: création d'un poste de P.H néphrologue-transplantateur qui sera occupé par le Docteur B.Bourgeon, actuel chef de service du service de néphrologie-hémodialyse du C.H.D.

2) Moyens et structures :

2-1: Le prélèvement rénal :

Trois centres hospitaliers sont autorisés à pratiquer le prélèvement d'organes, de tissu et de moëlle :

- Le C.H.D Felix GUYON
- Le Groupement Hospitalier Sud Réunion
- La clinique de St-Benoit

En 1999, 33 prélèvements (soit 50.76/ millions d'habitants), sur 61 donneurs potentiels recensés, ont été réalisés.

2-2: la greffe rénale :

Le C.H.D Félix GUYON est le seul établissement autorisé à pratiquer la greffe rénale (donneurs en mort encéphalique) adulte et pédiatrique, depuis 1992.

Il le fait grâce à une autorisation officielle, dont il est le seul détenteur.

2-2-1: les équipes en place :

Actuellement les équipes en place sont les suivantes:

La chirurgie: Le C.H.D possède un bloc chirurgical avec 6 salles d'opérations.

L'équipe chirurgicale comprend : 1 chirurgien urologue, 1 chirurgien thoraco-vasculaire, et 1 chirurgien pédiatrique apte à la transplantation sur les adultes également ; ceux-ci assurant des astreintes hebdomadaires.

À l'hôpital de St Pierre, 1 chirurgien viscéral, 2 chirurgiens urologues et 1 chirurgien thoraco-vasculaire assurent des astreintes hebdomadaires de prélèvement.

La réanimation:

Le service comprend 16 lits.

Les médecins sont au nombre de 16, à temps plein, soit 4 P.H et 12 anesthésistes.

La néphrologie:

L'équipe se compose de deux néphrologues à temps plein, d'un P.H à temps partiel; 2 postes de temps plein sont crédités et restent à pourvoir !..

Le département anatomopathologique et biologique:

Il compte: - 2 médecins à temps partiel et 1 à temps plein.

- une unité individualisée avec typage HLA possible en urgence.

L'équipe paramédicale d'astreinte:

On y retrouve: 1 I.D.E responsable de la coordination hospitalière des prélèvements et des transplantations.

1 I.D.E anesthésiste

2 I.B.O.D.E

1 technicien du laboratoire HLA

1 technicien (I.D.E) d'E.E.G

2-2-2: les organes:

Les greffons rénaux transplantés au C.H.D proviennent, soit du territoire national, soit localement selon les règles de répartition propres à l'établissement français des greffes.

Le liquide de perfusion est du Belzer maintenu à 4° C.

Le temps maximal d'ischémie froide (temps compris entre le clampage artériel du donneur et le déclampage artériel du receveur) souhaité est inférieur à 48 heures.

3) Profil des patients sélectionnés (le bilan pré-greffe) :

Dans le choix du patient susceptible de bénéficier d'une transplantation, il entre d'abord en ligne de compte, la bonne compréhension de tout le processus de greffe par celui-ci, y compris l'observance à vie de la thérapeutique immunosuppressive, qui est parfois mal acceptée.

C'est pourquoi, il y a, parmi les transplantés rénaux, 4 fois plus d'anciens dialysés par méthode d'auto-dialyse, ou par dialyse péritonéale, que de patients pris en charge en centre lourd ; les premiers cités ayant déjà assimilé un premier processus "d'indépendance", de "responsabilisation" vis à vis de leur maladie et de sa prise en charge. Ils auront beaucoup moins de difficultés à entrevoir l'avenir post-greffe.

Une évaluation précise du statut médical, chirurgical, psychologique et immunologique est alors entreprise, réalisant le bilan prégreffe chez un patient qui va devoir affronter le risque opératoire et les rigueurs de l'immunosuppression.

3-1: évaluation médicale :

Elle comprend l'étude de plusieurs facteurs :

- l'âge physiologique, qui prévaut sur l'âge réel, est un facteur important.

Ici l'âge limite est d'environ 60 ans, alors que jusqu'en 1989, il était de 55 ans.

(l'âge moyen des dialysés est de 57 ans)

- le type de néphropathie, la modalité de la dialyse et une éventuelle transplantation antérieure.

- le bilan cardiovasculaire:

Il comporte :

- une radio du thorax.
- un électrocardiogramme .
- une échographie cardiaque.
- une évaluation coronarienne (scintigraphie myocardique, échographie de stress, coronarographie)
- une évaluation vasculaire des vaisseaux du cou et du tronc

aorto-iliaque.

- le bilan digestif :

Il comporte la recherche de signes cliniques et biologiques d'une hépatopathie, un fibroscopie gastro-duodénale et une échographie hépatique et pancréatique.

- le bilan pulmonaire :

C'est la recherche de facteur de risque d'infection pulmonaire post-opératoire.

- le bilan neurologique :

On s'intéresse aux antécédents éventuels de comitialité car la ciclosporine peut faire augmenter l' incidence des crises comitiales.

- le bilan métabolique :

C'est la recherche d'un diabète et d'une hyperparathyroïdie secondaire.

- le bilan infectieux :

C'est la recherche d'un éventuel foyer infectieux latent qui pourrait se développer sous traitement immunosuppresseur.

Celui-ci est recherché au niveau dentaire, oto-rhino-laryngologique , gynécologique et urinaire.

Ce bilan est complété par la pratique de différentes sérologies, qui serviront de référence pour la suite de la transplantation (CMV, HTLV 1 et 2, toxoplasmose, HBV, HCV, HIV 1 et 2, EBV).

3-2: évaluation chirurgicale :

Elle passe par l'estimation de la viabilité des vaisseaux iliaques et de l'appareil urinaire.

L'uréthrocystographie rétrograde et mictionnelle est systématique ainsi que l'échographie rénale; si besoin , des épreuves urodynamiques peuvent être réalisées.

3-3: évaluation psychologique :

Evoquée en début de chapitre, cette évaluation tend à tester l'aptitude du patient à se "soumettre" à des contrôles réguliers et à suivre son traitement immunosuppresseur.

3-4: évaluation immunologique :

La détermination des paramètres suivants est impérative:

- groupe sanguin
- recherche d'agglutinines irrégulières
- groupe tissulaire HLA
- anticorps cytotoxiques anti-HLA

4) Histocompatibilité:

La transplantation rénale n'est réalisée qu'avec un greffon isogroupe dans le groupe sanguin A,B,O.

Le groupage tissulaire HLA permet de déterminer les antigènes de classe I (HLA A, et HLA B) et de classe II (HLA DR).

Le groupage tissulaire est réalisée dans le cadre du bilan prégreffe pour le futur candidat.

Pour le donneur en mort encéphalique, le typage HLA sera réalisé en urgence afin de sélectionner le couple donneur- receveur.

Une bonne compatibilité entre les antigènes HLA du donneur et du receveur est toujours recherchée, pour minimiser le risque de rejet aigu du greffon.

Ceci est particulièrement important chez les patients déjà immunisés, c'est à dire présentant un taux d'anticorps cyto-toxiques anti-HLA acquis par les grossesses, les transfusions sanguines ou les transplantations antérieures.

Quand un receveur est choisi, le cross match est effectué (Rappel: le cross-match consiste à mettre en contact le sérum du receveur avec les lymphocytes T du donneur, lymphocytes provenant d'un prélèvement ganglionnaire , pour mettre en évidence l'éventuelle présence, dans le sérum du receveur, d'anticorps dirigés contre ces derniers. Un résultat + à ce test est une contre indication formelle à la greffe.)

Un cas particulier, ici, du fait d'une forte proportion de personnes d'origine africaine souvent Lewis - , cette compatibilité est toujours recherchée.

5)Immunosuppression :

Cette thérapeutique non spécifique a pour but de contrôler la réponse immunologique du receveur vis à vis des antigènes du donneur.

5-1: Agents pharmacologiques:

5-1-1: les corticoïdes:

Prednisone en dose d'entretien de 5 à 10 mg/j.

Méthyl-prednisolone en bolus pour les crises de rejet.

5-1-2:Les anti-métabolites:

-soit ils ont une action antiproliférative non sélective: Azathioprine (Imurel) à 1 à 2 mg/kg/j.

-soit ils ont une action sélective sur les lymphocytes: Mycophénolate mofetil (Cellcept).

Ce dernier est de plus en plus employé du fait d'une diminution de la fréquence des rejets aigus, même si son coût est plus élevé que celui de l'Imurel; cependant les infections à C.M.V sont peut-être plus fréquentes sous son utilisation.

B.Barrou (6)

5-1-3:Ciclosporine et Tacrolimus

Ce sont des antagonistes de la calcineurine.

La ciclosporine (Neoral) s'emploie aux doses suivantes:

- en induction: 8 à 12 mg/kg/j

- en entretien: 3 à 6 mg/kg/j

5-2: les agents biologiques :

Ce sont les anticorps anti-lymphocytaires.

5-2-1: Polyclonaux:

- lymphoglobuline de cheval.
- thymoglobuline de lapin.

5-2-2: Monoclonaux:

5-2-2-1: contre le complexe T.C.R:

- anti C.D3: OKT3

5-2-2-2: contre les récepteurs de l'interleukine 2:

- basiliximab
- daclizumab

5-3: Thérapeutique immunosuppressive "réunionnaise"

protocole 2000 :

Comme dans toutes les autres unités de transplantation rénale, les protocoles d'immunosuppression à La Réunion ont été modifiés au fil des années:

- introduction de la ciclosporine en 1987.
- introduction du mycophénolate mofetil et du tacrolimus en 1997.

Ces modifications rendent évidemment difficile l'analyse de la responsabilité d'un traitement immunosuppresseur particulier sur le risque carcinologique.

*Le protocole est le suivant:*5-3-1: période d'induction:Avant le bloc opératoire:

Mycophénolate Mofétil 1 g .

Basiliximab 1 amp à 20 mg en IVL , à renouveler à J4.

Méthyl-prednisolone 500 mg au déclampage rénal.

Furosémide 500 mg au déclampage rénal.

Pas d'immunosuppression en réanimation .

En néphrologie:

Basiliximab à J4 en IVL.

Méthyl-prednisolone 1 mg/kg puis relais par Prednisone 1 mg/kg en baissant de 10 mg/semaine à partir de J8 puis de 5 mg/semaine jusqu'à la dose de 20 mg/j puis de 2.5 mg/semaine jusqu'à l'arrêt.NB: une corticothérapie de 10mg/j est maintenue si un épisode de rejet aigu est survenu dans les 3 premiers mois post greffe.

Ciclosporine (Neoral) à J1 au soir: 3 mg/kg matin et soir

Mycophénolate Mofétil à J1 au soir: 1 g matin et soir

+ thérapeutiques non immunosuppressives

Remarque: dans le cas particulier:

- des patients hyper-immunisés à plus de 80 % d'anticorps anti-HLA.

- des patients ayant eu un cross-match historique positif en B ou en T, avec un cross-match du jour négatif en T.

Le protocole reste le même et on y rajoute:

- 1 g/kg/j de Sandoglobulines à J1-J2 et J30-J31.
- on remplace à J1 au soir la ciclosporine par du tacrolimus (Prograf) à 0.125 mg/kg 2 fois/j, à adapter sur un taux résiduel de 10 à 15ng/ml le premier mois puis de 5 à 10 ng/ml ultérieurement.

5-3-2: En cas d'épisode de rejet aigu (dument authentifié par histologie) :

- 1 ière crise: - Méthyl-prednisolone 10 mg/kg à J1 , 5 mg/kg à J2
 puis 4,3,2,1 mg/kg puis relais par Prednisone à la dose antérieure à l'épisode.
- en cas de résistance : anticorps anti-lymphocytaire ou OKT3

Crises successives:

- OKT3 5 mg/j en IVD sur sept jours, précédé de 2 g de paracétamol les trois premiers jours et de 1 mg/kg de Methyl-prednisolone.
- hémodialyse ou ultrafiltration s'il existe une surcharge hydrosodée importante.

Rque : 1) la Ciclosporine a été utilisée la première fois à La Réunion en janvier 1987.

2) pour la prévention des infections à C.M.V, une randomisation entre le ganciclovir (Cymevan 250 mg per os à 6 cpés/j) et le valaciclovir (Zelitrex 500 mg per os à 4 à 8 cpés/j selon la fonction rénale) est en cours depuis début 2000 à La Réunion.

6) le geste chirurgical et le post-opératoire :

J0 : le patient est transplanté par un chirurgien du CHD Félix GUYON.

J1 à J2: en post-greffe immédiat, le patient va dans le service de Réanimation du C.H.D pour une surveillance hémodynamique rapprochée. Il n'y reçoit aucune thérapeutique immunosuppressive. Il en sort à J2 après reprise de diurèse.

J2 à J3: il est en chambre stérile avec une surveillance par I.D.E 24h/24.

J3: les drains sont retirés et la première échographie du greffon est pratiquée.

J3 à J28: le patient reste en hospitalisation dans le service de néphrologie.

J 28: sortie si tout est normal.

7) Le suivi des greffés :

Le patient sera vu en consultation régulièrement selon le schéma suivant:

- 2 fois/semaine du 1^{er} au 3^{ème} mois.
- 1 fois/semaine du 3^{ème} au 6^{ème} mois.
- 1 fois/quinzaine du 6^{ème} mois à 1 an.
- 1 fois/3 semaines de 1 an à 2 ans.
- 1 fois/mois de 2 ans à 3 ans.
- 1 fois/ 2 mois de 3 ans à 4 ans.
- 1 fois/ 3 mois après 4 ans de greffe.

A chaque consultation, le patient bénéficie d'un contrôle biologique (ionogramme, NFS plaquettes, Ciclosporinémie à H2, soit deux heures après la prise , bilan hépatique) et urinaire (protéinurie sur échantillon , ECBU). Pour les patients diabétiques, le petit déjeuner est offert.

A noter qu'au 4^{ème} mois post-greffe, les sérologies virales sont effectuées et que tous les 3 mois , une sérothèque est constituée par le laboratoire, pour la recherche d'anticorps anti-HLA.

Par ailleurs, une surveillance stricte est de mise , en ce qui concerne les pathologies dermatologiques en général et génitales, en particulier chez les femmes, qui bénéficient d'un frottis cervico-vaginal tous les ans.

Le risque de cancer justifie une surveillance étroite tout au long de la vie du transplanté.

III) PATHOLOGIES
TUMORALES EN
TRANSPLANTATION RENALE
DANS NOTRE ILE :

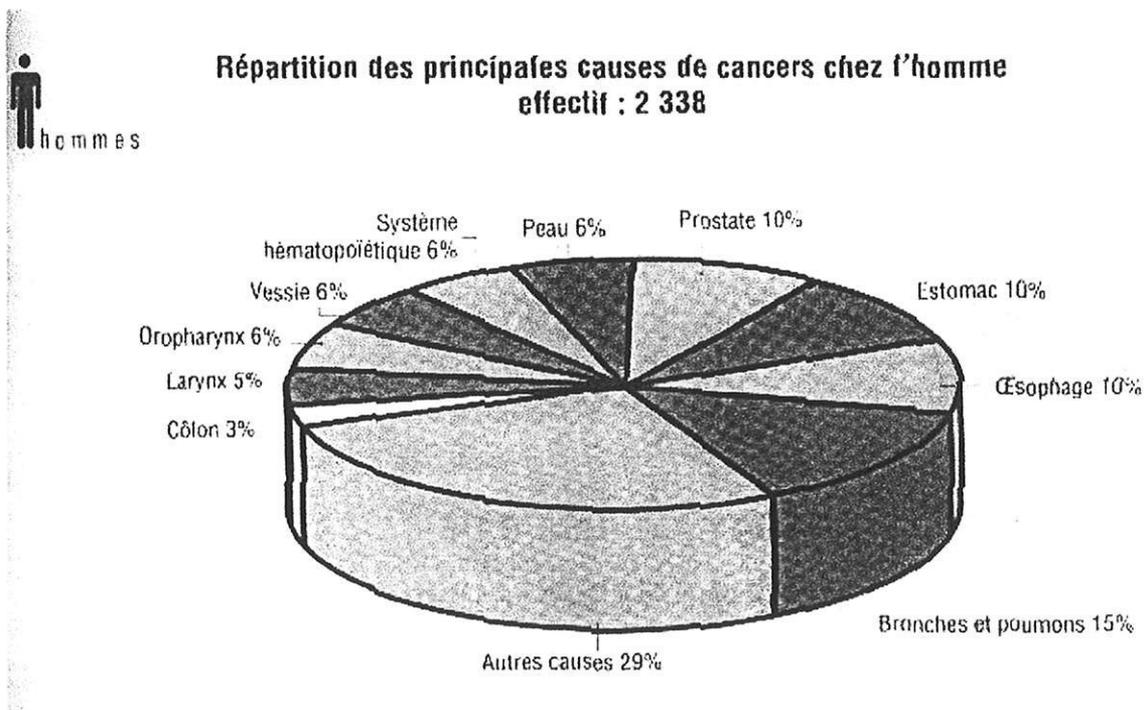
1) Les pathologies tumorales dans la population générale :

Avant de nous intéresser aux transplantés rénaux , eux-mêmes, voyons, dans la population générale réunionnaise, comment se répartissent les différentes pathologies cancéreuses.

Le registre départemental des cancers a essayé de faire “un état des lieux”, en considérant une période de 5 ans, de 1988 à 1992 .(31)

Regardons les graphiques s’y rapportant :

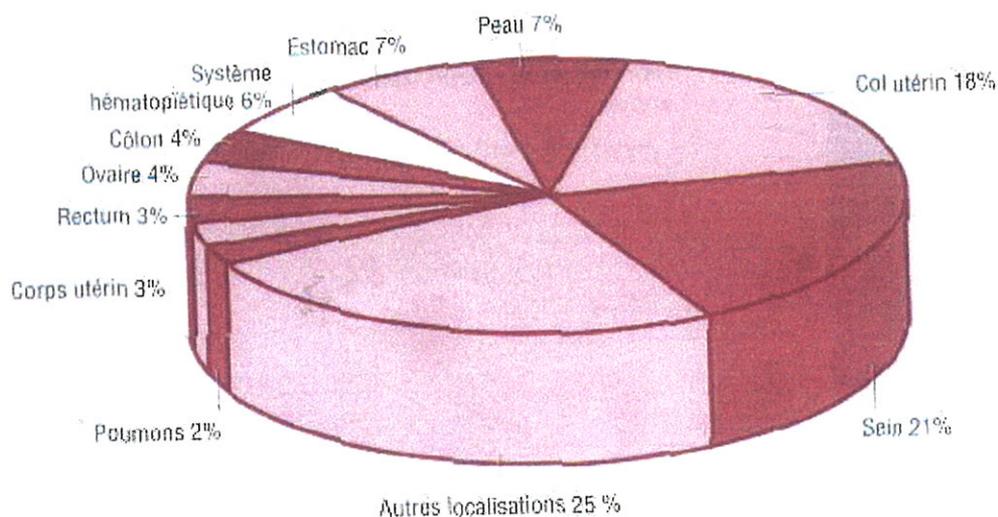
Ils nous donnent des informations sur la fréquence relative des tumeurs parmi deux populations (masculine et féminine) de patients atteints de cancers.





femmes

Répartition des principales causes de cancers chez la femme effectif : 1 876



La moitié des patients a plus de 60 ans (rappelons que les plus de 60 ans représentent 9 % de la population générale). Le sexe-ratio est de 1.25 en faveur des hommes.

Par rapport aux statistiques départementales métropolitaines, il y a moins de décès par néoplasies dans notre île qu'en moyenne dans les autres départements français, si l'on excepte les cancers du col de l'utérus.

2) Patients et méthodes :

Au 10/12/2000, 333 patients avaient été ou étaient encore suivis par les néphrologues de l'île depuis le premier réunionnais greffé en métropole en 1977.

Sur ces 333 transplantés, 37 sont décédés. Certains patients " naviguent" entre la métropole et notre île; 5 autres, de nationalité Mauricienne, sont retournés sur l'île soeur et ne nous donnent plus de nouvelles.

Toutes ces personnes représentent 359 transplantations rénales (26 malades ont bénéficié d'une deuxième greffe), dont 277 se sont déroulées sur le sol réunionnais et 82 en métropole.

Sur les 277 greffés localement, 164 ont concerné des hommes et 113 des femmes, soit un sexe ratio de 1.47 en faveur des hommes, et pour les 82 patients greffés en métropole, on retrouve 47 hommes pour 35 femmes, soit un sexe ratio de 1.37 pour les hommes également.

Il faut savoir que depuis le début de l'histoire de la transplantation rénale à La Réunion, 15 transplantés, porteurs de tumeurs, ont été pris en charge; ce qui représente un peu moins de 5 % des greffés.

Dans notre étude, nous ne prendrons pas en compte les patients dont les dernières nouvelles sont trop anciennes, ou ceux repartis à l'étranger, pour ne pas fausser les statistiques.

En tout, 314 dossiers sur 333 ont été étudiés; soit une étude de cohorte restreinte en nombre de patients.

3) Les différentes tumeurs retrouvées :

Pour nos sujets, nous retrouvons les pathologies suivantes :

- 8 tumeurs cutanées.
- 2 syndromes lymphoprolifératifs.
- 2 tumeurs génitales touchant uniquement des femmes
- 1 sarcome de Kaposi et 2 atteintes cutanées s'y rapprochant mais n'ayant pas fait leur preuve histologique.
- 1 adénocarcinome bronchique.
- 1 sarcome pleural.
- 1 néoplasie du pancréas suspectée sur une élévation significative du marqueur carcinologique CA-19-9; le malade étant décédé, d'une pancréatite aigüe, avant des investigations plus poussées .
- 1 nodule du sein droit récidivant, avec refus de biopsie de la part de la patiente.

Nous obtenons un total de 17 tumeurs chez 15 patients; soit 5 % de nos patients ont développé une tumeur de novo.

Par ailleurs, nous avons distingué plusieurs tumeurs bénignes classées parmi les lésions ayant un certain potentiel de malignité:

- 7 verrues.
- 1 naevus géant du dos.
- 1 kérato-acanthome chronique d'une lèvre.
- 1 lésion kératosique linéaire multiple d'une main.
- 4 condylomes acuminés.

4) Le sexe-ratio:

Le sexe ratio est de 1,5 en faveur des hommes.

Les hommes auraient une tendance plus accrue que les femmes à développer des tumeurs .

Toutefois, rappelons que notre population d'étude comporte 211 hommes pour 148 femmes.

I . Penn (36) dans son étude terminée en 1991, qui comprenait 5024 greffés, retrouve 67 % d'hommes atteints.

5) Délai d'apparition :

Le délai le plus court recensé est de 2 mois, et nous allons jusqu'à 103 mois pour le plus long.

Nous obtenons un délai moyen de 36 mois.

I. Penn (36) obtenait un délai moyen de 46 mois pour des patients sous traitement immunosuppresseur ne comportant pas de ciclosporine; ce délai s'abaissant à 15 mois pour ceux en ayant reçu.

Tous nos patients avaient bénéficié d'une immunosuppression comportant cet agent pharmacologique.

6) Rejet aigu et tumeurs:

Nous avons recensé 2 patients ayant présenté un rejet aigu et par ailleurs porteurs d'une néoplasie par la suite.

Bien évidemment, un rejet aigu, confirmé par P.B.R et anatomopathologie, nécessite un surcroît d'immunosuppression par l'emploi d'anticorps poly ou monoclonaux associés aux corticoïdes.

Ce traitement, permettant une diminution significative des défenses immunologiques, expose, un peu plus, les transplantés au risque de néoplasie en même temps qu'il les protège des rejets éventuels.

En effet, cette baisse significative de la protection immune fait le lit des infections virales qui sont un des points de départ de la carcinogénèse.

Par ailleurs, comme le souligne E. Alamartine (1), les agents immunosuppresseurs ont une action oncogène propre. Ainsi cette action peut être directe en se dirigeant vers le virus lui-même pour l'activer (cas des corticoïdes) ou indirecte en favorisant une dérégulation du cycle mitotique cellulaire.

7) Ciclosporine et tumeurs:

A La Réunion, comme nous l'avons vu précédemment, la ciclosporine a été utilisée la première fois en janvier 1987.

Depuis son utilisation est systématique, hormis le cas d'une transplantation à haut risque immunologique, où le tacrolimus lui est préféré.

Nous ne retrouvons donc aucun patient n'ayant pas bénéficié de cette thérapeutique et, par ailleurs atteint d'une néoplasie.

I.Penn (38) émet l'hypothèse que la ciclosporine puisse favoriser les lymphomes en augmentant la prolifération des lymphocytes B transformés préalablement par le virus E.B.V qui, comme nous le verrons plus tard, est fortement incriminé dans ce type de pathologie.

A. Barba (5), s'est intéressé aux tumeurs cutanées, en comparant trois groupes de patients recevant trois thérapeutiques immunosuppressives différentes.

Dans les deux groupes où la ciclosporine est présente, les lésions apparaissent plus rapidement.

J. Dantal (13), s'est astreint à comparer deux groupes bénéficiant, pour le premier de doses de ciclosporine dites normales (150 à 250 ng/ml) et pour le deuxième de la moitié de la dose (75 à 125 ng/ml).

Les résultats montrent 1 fois $\frac{1}{2}$ plus de tumeurs retrouvées dans le premier groupe.

C. Hiesse (30), sur une période de plus de 20 ans, de 1970 à 1993, avec introduction de la ciclosporine en 1983, a, lui aussi, différencié deux groupes avec et sans ciclosporine; ses résultats confortent nos dires.

D'autre part, il a remarqué la synergie néfaste de la ciclosporine et des anticorps anti-lymphocytaires sur l'incidence des tumeurs.

A l'heure actuelle, dans toutes les équipes médicales, on sait que quand un rejet aigu nécessite l'emploi de ces anticorps, la ciclosporine doit être arrêtée.

S.A. Gruber (27), de son côté, ne note pas de différence significative entre ses deux groupes d'étude, quant à l'incidence des cancers sous ciclosporine. (1165 patients dont 722 sous ciclosporine)

A.G.R. Sheil (42), lui non plus ne fait pas de réelle différence.

Il apparaît , donc, que sous ciclosporine, le patient peut développer non pas plus de pathologies cancéreuses, mais les développer plus rapidement, et ceci reste fonction, notamment, des doses cumulatives reçues.

8) Statut E.B.V:

L'E.B.V est largement incriminé dans la génèse des syndromes lymphoprolifératifs post-transplantation (P.T.L.D).

A l'heure actuelle, le statut sérologique du donneur et du receveur sont toujours recherchés compte-tenu de la possibilité pour le receveur d'une séroconversion ou d'une réactivation post-greffe.

Dans notre sous-groupe d'étude, 19 transplantés sont séropositifs pour l'E.B.V ,1 est séronégatif et 8 ont un statut inconnu.

Les P.T.L.D retrouvés sont au nombre de deux.

Le statut des patients atteints est le suivant:

- 1 est positif
- 1 est inconnu

Comme le souligne B. Dussol (17), pour un receveur séronégatif, une primo-infection post-greffe peut être à l'origine d'un syndrome lymphoprolifératif de type B.

Pour mettre en cause l'E.B.V, il a recherché dans les cellules d'une adénopathie sous-maxillaire, découverte chez un transplanté dont le statut correspond à ce que l'on vient d'évoquer, la présence du virus.

Par la méthode d'hybridation in situ des grandes cellules lymphoïdes retrouvées dans l'adénopathie, la détection du virus a été positive à 100 % de la population cellulaire tumorale.

E. Alamartine (1), souligne le pouvoir oncogène propre de l'E.B.V qui, à l'état latent dans les lymphocytes B, modifie les caractéristiques cellulaires de part une action immortalisante.

Par ailleurs, comme l'a écrit S. Euvrard (19), la connaissance d'une infection par E.B.V peut être faite par la découverte d'une leucoplasie orale chevelue, caractérisée par des plaques blanchâtres et verruqueuses sur les faces latérales de la langue.

Cette constatation oblige alors à poursuivre les investigations.

9) Statut C.M.V; maladie C.M.V:

Le C.M.V est le point de départ d'une infection qui se révèle être la plus commune des infections post-transplantation, comme le remarque J.R. Silkensen (43), et dont le délai d'apparition peut être très court: de 1 à 4 mois.

Les sérologies du donneur et du receveur sont intéressantes à connaître pour constituer une valeur prédictive de l'infection, qu'elle soit primaire ou issue d'une réactivation.

Nous recensons dans notre groupe, tous patients confondus:

- 13 maladies à C.M.V (10 hommes et 3 femmes) dont une à l'origine d'un décès.

La maladie à C.M.V se présente comme un syndrome infectieux, qui peut se manifester par une pneumopathie, une atteinte hépatique ou encore une atteinte hématologique.

Elle peut, également, être à l'origine d'une antrite ou d'une bulbite.

Sur le plan carcinologique, le C.M.V a été suspecté d'implication, par D. Farge (20) en 1991, dans le cadre d'un sarcome de Kaposi, où il a été mis en évidence dans les cellules tumorales.

D. Hestin (29), le place au rang de facteur de risque des gammopathies monoclonales en l'accusant d'engendrer une stimulation anarchique des lymphocytes B.

Mais c'est surtout sous la forme de la maladie C.M.V, qu'il est le plus représentatif.

10) Statut H.B.V et H.C.V:

Nous savons que ces deux virus à tropisme hépatique sont très régulièrement recherchés chez les dialysés et les greffés en raison de leur forte probabilité de transmission par voie sanguine.

Il est obligatoire de vacciner tous les dialysés et de contrôler souvent leur statut sérologique B.

L'H.B.V est reconnu, en cas de réplication virale; comme facteur de risque d'hépatocarcinome.

E. Alamartine (1), le suspecte d'être responsable d'une transformation carcinomateuse des cellules hépatiques par mutagénèse insertionnelle (insertion du génome viral au sein des gènes de l'hôte).L'H.B.V arrive à ses fins par l'intermédiaire d'une transcription inverse .

(fabrication d'A.R.N à partir de l'A.D.N de l'hôte).

Le principe d'action de l'H.C.V, quant à lui reste inconnu.

De toutes façons, une sérologie H.C.V positive en pré-greffe reste un facteur de risque de développer une hépatite chronique post-transplantation, comme l'affirme C. Fritsche (25), dont les travaux sur 11 ans ont concerné de

nombreux patients H.C.V + , notamment très représentés par une population de drogués noirs américains.

D'autre part, K. Saeian (40), a décrit deux cas d'hépatocarcinomes, survenus respectivement 13 et 24 ans après une greffe rénale, chez deux patients aux sérologies négatives pour l'H.C.V comme pour l'H.B.V; ce qui infirme, dans ce cas précis, la seule responsabilité virale dans la carcinogénèse hépatique.

Parmi nos patients, nous n'avons pas retrouvé d'hépatocarcinome.

11) Tumeurs avant greffe:

Le futur receveur, pendant la période pré-greffe, ne doit en aucun cas être porteur d'une néoplasie évolutive; si auparavant le récipiendaire en avait développé une, un délai de rémission, minimal, de 5 ans serait exigé.

Nous avons constaté chez 3 transplantés, 1 homme et 2 femmes, la présence d'un carcinome rénal avant la greffe chez l'homme et une femme (adénocarcinome rénal glandulaire et papillaire de grade II du rein droit) et une tumeur mammaire bilatérale chez l'autre femme (ayant nécessité seulement une exérèse).

Deux ans après la greffe, l'homme se porte bien; la première patiente n'a pas présenté de tumeur et la deuxième patiente, à 8 mois post-greffe, a bénéficié d'une excision chirurgicale de plusieurs papillomes kératosiques.

12) Tumeurs transmises par le greffon:

Un cancer peut être transmis par le greffon porteur de micrométastases méconnues.

Avant le prélèvement d'organe, un interrogatoire précis de l'entourage et du médecin traitant est nécessaire, pour connaître les antécédents médicaux du patient.

Une échographie rénale, à la recherche de kystes atypiques, est également réalisée.

Lors du prélèvement, le chirurgien effectue un examen minutieux de la cavité abdominale et du greffon, afin d'éliminer, si possible, tout risque carcinologique.

Les donneurs potentiels décédés à la suite d'une atteinte tumorale sont écartés du programme des greffes, en dehors, des cas de décès suite à une tumeur du S.N.C (10 cas / an aux Etats Unis par exemple), pour qui, le risque de transmission n'a pas été constaté.

Ceci est très controversé par S. Frank (24), qui décrit un cas de glioblastome transmis.

De notre côté, nous n'avons pas, pour l'instant, découvert de cancer transmis par le greffon dans notre série.

IV) DISCUSSION :

1) Les tumeurs:

1-1: Les tumeurs cutanées :

Leur prévalence est de 2.5 %.

Elles arrivent au 1^{er} rang des néoplasies retrouvées et représentent 47 % de celles-ci.

H. Vacher-Coponat (47) constate, dans son étude, un pourcentage égal à 40 %.

Nous avons donc:

- 6 carcinomes basocellulaires
- 2 carcinomes spinocellulaires

Comme dans la littérature, la fréquence relative des cancers cutanés chez les patients transplantés (47 %) est très supérieure à celle se rapportant à la population générale (6 à 7 %).

En revanche, nous remarquons que les carcinomes baso-cellulaires sont les plus fréquents; ce qui est classique dans la population générale, mais inhabituel dans une population de transplantés.

L'âge moyen des patients à la découverte de la tumeur est de 49 ans.
(mini 43 ; maxi 54).

I.Penn (37) obtient un âge moyen de 48 ans , toutes tumeurs confondues.

Le délai d'apparition moyen est de 66 mois (mini 2 ; maxi 103); 66 mois en moyenne, également pour I. Penn (37).

La ciclosporine a été utilisée dans tous les cas.

Le risque relatif de développer une tumeur cutanée est multiplié par 20 à 30 pour les spinocellulaires et 1.5 à 6 pour les basocellulaires. I. Penn (37) et C.Chatelain (11).

L'âge moyen d'apparition peut être inférieur de 20 à 30 ans.
H.Vacher-Coponat (47)

Ces cancers apparaissent le plus souvent sur les zones découvertes du corps, et par conséquent, exposées au soleil.

De nombreuses lésions précancéreuses sont recensées sur ces zones, ce qui confirme nos dires.

Pour S. Euvrard (18), plus de 40 % des greffés ont un cancer cutané après 20 ans de greffe; le délai moyen d'apparition étant de 7 à 8 ans.

Un mauvais pronostic est majoré par un âge avancé du patient, une forte exposition solaire (cas des agriculteurs), et un envahissement de l'hypoderme.



PHOTO N°1



PHOTO N°2



PHOTO N°3

Monsieur Roger. T, comme nous venons de le voir est porteur d'un carcinome basocellulaire très différencié multirécidivant d'une main qui est encore, à l'heure actuelle, en cours de traitement.

De part son métier d'agriculteur, ce monsieur est très exposé au soleil.

Monsieur Harry. S, à lui seul, a développé deux carcinomes basocellulaires à une main et au cou, un carcinome spinocellulaire de la lèvre inférieure et une lésion verruciforme du nez.

Toutes ses tumeurs ont récidivé obligeant un traitement par radiothérapie, et curithérapie pour son nez.

Lui aussi est très exposé au soleil; il est facteur.

Ses deux patients sont des réunionnais au teint clair.

Un cas similaire a été décrit en Italie par G. Tessari (46).

Du point de vue de l'oncologie virale, l'H.P.V est jugé comme possible responsable, notamment ses types viraux 5, 8, 16 et 18 .M. W. Cobb (12).

On le distingue souvent, par technique de P.C.R (recherche d'H.P.V-D.N.A), dans les lésions bénignes des zones exposées au soleil qui sont biopsiées.L.M. De Jong-Tieben (33) et M.J. Arends (2).

A l'heure actuelle, dans la recherche de facteurs prédisposants aux tumeurs cutanées, l'identité HLA du receveur est prise en considération.

Il semblerait que les antigènes HLA-B27 et DR7 seraient défavorables et l'antigène HLA-A11, quant à lui, serait protecteur. B. Dreno (14), H. Vacher-Coponat (47), J.N. Bouwes-Bavinck (8)

Il est important de noter que pour le dernier auteur cité, son étude dans le Queensland australien, va à l'encontre de ce qui est retrouvé dans son pays d'origine en ce qui concerne l'effet protecteur de l'antigène HLA-A11.

Dans notre sous-groupe, cette hypothèse peut être soulevée sans pouvoir être interprétée de manière fiable, car nous n'obtenons que 2 patients DR 7 et 1 autre A 11, tous trois atteints de verrues.

1-2: Les lymphomes B et T, et myélomes :

Ils rentrent dans le cadre des syndromes lymphoprolifératifs post-transplantation ou P.T.L.D pour les anglo-saxons.

Ici nous retrouvons 2 syndromes lymphoprolifératifs, soit 11.7 % des tumeurs.(15 à 25 % dans la littérature).

Leur prévalence est de 0.6 %.

Nous avons parmi eux:

- 1 lymphome T de grande malignité.
- 1 myélome; pic monoclonal stable à Immunoglobulines G Kappa. (18 grammes/l ; 20 % de plasmocytes médullaires morphologiquement anormaux).

Par rapport à la population générale, leur fréquence relative (11.7 %) est quasiment doublée (6 %); ce qui est habituellement décrit.

Pour D. Hestin (29), les gammopathies monoclonales sont assez fréquentes chez les greffés (13 % dans son groupe) par rapport à la population générale (1 %).

Par contre, dans notre cohorte, aucun lymphome B, pourtant prédominant au sein des P.T.L.D n'est retrouvé; ceci allant à l'encontre de ce qui est décrit dans la littérature.

L'âge moyen de survenue est de 37 ans. (mini 30 ; maxi 45)

Le délai d'apparition médian est de 35.5 mois (mini 9 ; maxi 62); 13 mois contre 35 mois en moyenne pour I. Penn (37).

La ciclosporine a été prescrite dans les deux cas.

Pour J.R. Silkensen (43), c'est durant la première année post-greffe que l'incidence des P.T.L.D est la plus forte, compte-tenu des doses élevées des traitements immunosuppresseurs.

Le statut E.B.V des malades est le suivant: (rappel)

- 1 est séropositif
- 1 statut inconnu

La séronégativité pour l'E.B.V, des futurs transplantés, est un facteur de risque élevé de P.T.L.D, d'autant que l'immunosuppression est forte.

C. Walker (48)

Pour B. Dussol (17), une primo-infection à E.B.V après la transplantation est très liée à la survenue d'un P.T.L.D.

Il faut rappeler que l'E.B.V est accusé d'être un élément participateur dans la formation des P.T.L.D, pour la première fois, en 1987, par M. Lippman (34).

En 1992, J.L. Garnier (26), le retrouve associé à des P.T.L.D chez certains de ses patients.

Les caractéristiques des P.T.L.D sont bien discernées par H. Vacher-Coponat (47).

Ce sont des :

- des lymphomes non-hodgkiniens.
- le plus souvent de type B.
- apparaissant 30 à 50 fois plus que dans la population générale.
- la différence avec celle-ci étant que:
 - l'atteinte est extra-ganglionnaire.
 - ils touchent le S.N.C.
 - sont très influencés par le statut E.B.V du receveur.

A.V. Morrison (35), s'est consacré au suivi de 3600 greffés (3104 reins) ses résultats illustrent bien nos propos.

On leur décrit :- 3 tableaux cliniques:

- un syndrome de type M.N.I , touchant l'anneau de Waldeyer et les ganglions lymphatiques.
- la prolifération lymphoïde avec atteinte ganglionnaire et viscérale.
- la tumeur lymphoïde extra-nodale avec une localisation unique.

- 3 types de proliférations du point de vue histo et cytologique:

- l'hyperplasie lymphoïde B, polymorphe avec atteinte de l'oropharynx et des ganglions lymphatiques; c'est une prolifération polyclonale avec infection à E.B.V.

- le lymphome B polymorphe avec atteinte ganglionnaire et extralymphatique, avec un composant monoclonal et une infection à E.B.V monoclonale.

- le lymphome immunoblastique ou myélome multiple; c'est une prolifération monoclonale avec des localisations multiples, une infection à E.B.V et une modification oncogène des gènes supresseurs de tumeur (mauvais pronostic ++).

En règle générale, les P.T.L.D sont de mauvais pronostic si:

- le délai de survenue est tardif.
- la prolifération est de type monoclonale.

Le % de décès, à 1 an, peut alors être estimé à 50 %.

1-4:Le Sarcome de Kaposi :

Le Sarcome de Kaposi (KS), décrit la première fois en 1872 par le Dr Kaposi (Vienne;Autriche) est une néoplasie d'origine multicentrique D. Farge (20).

Ses caractéristiques sont les suivantes:

- les lésions tumorales: ce sont des éléments vasculaires et fusiformes.
- la prolifération cellulaire se fait dans la peau, les ganglions lymphatiques et le tube digestif.
- la lésion cutanée est un nodule rouge foncé,angiomateux.
- le diagnostic se fait par confirmation histologique: on constate une double prolifération cellulaire avec des cellules fusiformes, et une réaction de Perls (+).

On lui décrit 4 stades:

Stade 1	Cutané, un seul membre
Stade 2	Cutané, lésions multiples, plusieurs membres et/ou le tronc
Stade 3	Stade 2 + atteinte viscérale
Stade 4	Stade 3 + infection grave ou maligne

Ce sarcome est sous l'influence de facteurs démographiques; les populations africaines et celles du bassin sud-méditerranéen sont les plus touchées.

La séroprévalence peut dépasser les 50 % dans certains pays africains.

C. Francès (23)

Par ailleurs, depuis la recrudescence mondiale du S.I.D.A, le KS a été bien étudié.

Chez les greffés, le risque de développer un KS est 400 à 500 fois plus important que dans la population générale.

Parmi nos transplantés, nous constatons:

- 1 vrai cas reconnu de KS (stade III avec atteinte des 4 membres, du foie, de l'estomac, et de l'oesophage).
- 2 lésions para-ombilicales violines dont une, après biopsie, a été étiquetée histiocyto-fibrome et l'autre doit bénéficier également d'une biopsie, repoussée pour le moment pour des raisons de voyages répétés du patient entre La Réunion et Mayotte, son île d'origine.

Au niveau de l'origine ethnique, ces trois patients sont Mahorais (de l'île de Mayotte) et de souche africaine pure.

Si nous avons choisi d'intégrer ces deux patients, aux lésions para-ombilicales, dans le chapitre du sarcome de Kaposi, c'est en raison du fait que le patient porteur du KS reconnu comme tel, avait développé le même type de tumeur cutanée para-ombilicale 10 mois avant de présenter son KS.

Il faut signaler que, dans ce dernier cas, cette lésion avait régressé quasi spontanément ! ?

Par ailleurs, la biopsie pratiquée à l'apparition de la tumeur, n'avait pas retrouvé de signes histologiques en faveur d'un KS .

La prévalence est de 0.3 % ; la fréquence relative est égale à 5.8%.

Par rapport à la littérature, à nouveau, les données sont modifiées.

En effet, le KS habituellement placé au 3ième rang des néoplasies retrouvées en post-greffe rénale, se voit rétrogradé d'un rang au profit des tumeurs génitales.

L'âge de survenue est de 30 ans .

Le délai d' apparition est de 34 mois; 21 mois en moyenne pour I.Penn (37).

La ciclosporine a été utilisée .

Le statut H.H.V.8 des patients n'est pas connu.

Il est important de noter qu'un protocole de recherche des statuts sérologiques des patients greffés concernant le H.H.V.8 est en cours de mise en place actuellement au C.H.D.

Ce dernier virus, l'H.H.V.8 est mise en évidence en 1994 dans des cellules tumorales de KS; depuis, de nombreuses études l'impliquent dans le processus tumoral.

N. Dupin (16), le perçoit comme un virus latent dont le comportement est sentinelle. D'autre part, le profil de l'infection par le H.H.V.8 semble concordant avec l'épidémiologie de la maladie de Kaposi.

Pour E. Alamartine (1), il posséderait des gènes homologues à ceux impliqués dans la régulation du cycle cellulaire et donc pourrait la modifier.

La sérologie positive à l'H.H.V.8 est un facteur prédictif important du KS.

Ainsi, pour D. Farge (21), 68 % des patients dont la sérologie est (+), avant ou après la transplantation, ont développé un KS contre seulement 3 % des patients séro(-).

N. Regamey (39), s'est intéressé à la transmission de l'H.H.V.8 du donneur au receveur; virus qu'il a retrouvé dans toutes les formes de KS auxquelles il a été confronté parmi ses 220 patients.

Il a utilisé des sérums, le jour de la greffe et jusqu'à 1 an après celle-ci, pour obtenir 25 cas de séro-conversion.

Sur ces 25 patients, 8 ont été convertis dans les 3 mois post-greffe.

Il est important de noter que ces 8 patients n'ont pas reçu de transfusion sanguine pendant la greffe ou jusqu'à 1 an après, et que La Suisse (lieu de cette étude) n'est pas une région endémique du KS.

Cette possible transmission du virus H.H.V.8 du donneur au receveur est quand même soumise à controverse. P. Cattani (10)

Quant au pronostic du KS, sa gravité est liée à l'atteinte viscérale.

1-5: Les autres tumeurs :

Elles touchent essentiellement les femmes avec des atteintes génitales.

Aussi, nous recensons:

- 2 carcinomes du col utérin de stade I.

Leur prévalence est de 0.6 % ; la fréquence relative est égale à 11.7 %.

Par rapport à la population générale, cette fréquence relative est plus faible (11.7 contre 18 %).

Ceci s'explique par le fait d'un problème de surveillance gynécologique chez les femmes réunionnaises qui font preuve d'une certaine réticence, voire d'une certaine méconnaissance, vis à vis du frottis cervico-vaginal. Les patientes transplantées sont, elles, suivies très régulièrement.

D'après S.A. Haar-Van-Eck (28), le risque de carcinome du col utérin est diminué chez les patientes ayant été mises sous ciclosporine. Son étude, comprenant 144 femmes, a duré 21 ans, avec une période charnière en 1983 qui correspond à l'introduction de la ciclosporine dans les protocoles d'immunosuppression.

Elle constate une diminution des carcinomes utérins en nombre et en gravité (aucun stade III).

L'âge moyen de survenue est de 40 ans.

Le délai moyen d'apparition est de 85 mois; 113 mois pour I. Penn (37).

La ciclosporine a été utilisée dans les deux cas.

Par rapport à la littérature, les carcinomes du col utérin occupent un rang inhabituel; le 3 ième au lieu du 5 ième plus fréquemment rencontré.

Toujours en ce qui concerne les femmes, nous avons vu précédemment, le cas d'une greffée qui avait subi une tumorectomie mammaire bilatérale avant sa greffe et qui n'a pas récidivé depuis.

Comme le dit Sir. Stewart (44), il a été constaté une diminution des cancers du sein après transplantation du fait que les oestrogènes sont moins stimulés par les cellules immunes qui subissent l'action immunosuppressive des traitements anti-rejet. Comme nous le savons, les oestrogènes sont très impliqués dans les processus tumoraux du sein.

Pour terminer notre recensement, nous allons parler de :

- deux cancers localisés au poumon; tout d'abord un adénocarcinome bronchique chez un tabagique notoire et un sarcome pleural chez un enfant.

- une néoplasie pancréatique suspectée sur élévation de marqueurs spécifiques.

- un nodule récidivant du sein droit chez une patiente refusant la biopsie diagnostique.

L'adénocarcinome bronchique a touché un homme de 49 ans, tabagique (50 année-paquets).

Le délai d'apparition de la tumeur a été de 13 mois.

La ciclosporine avait été utilisée.

Pour l'enfant, le sarcome pleural est apparu avec un délai d'environ 27 mois, alors qu'il venait d'avoir 5 ans.

La ciclosporine avait été utilisée.

La néoplasie pancréatique concernait un homme de 50 ans .

Le délai d'apparition était chiffré à 49 mois.

Le patient étant décédé d'une pancréatite aigüe avant que la preuve soit faite qu'une néoplasie vraie existait, c'est seulement une hypothèse émise devant l'élévation significative du marqueur CA-19-9.

Le nodule récidivant du sein droit (première découverte avant la greffe !) a été diagnostiqué chez une femme de 49 ans.

La récurrence est intervenue 86 mois après la transplantation, mais le caractère malin de cette tumeur reste inconnu.

La patiente a refusé la biopsie.

2) Leur traitement :

2-1: Médical et chirurgical :

2-1-1: les tumeurs cutanées:

Le traitement médical fait appel:

- à deux immuno-modulateurs:

- *les rétinoïdes* - en gel
- per os: . Acitrétine.
- . Isotrétinoïne à 0.5 à 1 mg/kg.
- .leur utilisation est assez difficile du fait qu'ils sont à l'origine de certains effets indésirables. (xérose cutanée, chute de cheveux, élévation de la cholestérolémie, intolérance hépatique)

- *l'interféron-alpha* à faible dose (1 million d' unités)
- on procède à des injections intralésionnelles dans le cas du carcinome basocellulaire.

Rque: il existe, cependant un risque de rejet à ne pas négliger.

- à la chimiothérapie :

- . Cisplatinum et 5 Fluorouracil.

Ceci se fait pour les formes inopérables, récidivantes, avec des lésions multiples ou encore s' il existe des métastases .

- à la radiothérapie :

Ce traitement concerne seulement certains cas de lésions multiples, récidivantes.

Au sein de notre sous-groupe, 1 patient a nécessité de la radiothérapie et 1 a eu une association de curiethérapie et de radiothérapie.

Aucune chimiothérapie n'a été entreprise.

Le traitement chirurgical, qui fait appel à l'exérèse des lésions, est le traitement de choix quand celles-ci sont diagnostiquées précocément.

Tous nos patients traités en ont bénéficié.

2-1-2: les syndromes lymphoprolifératifs :

L'essentiel est d'agir sur l'immunosuppression en la diminuant voire, si nécessaire, en l'arrêtant, avec un retour alors en hémodialyse.

On peut ajouter l'emploi d'anti-viraux pour essayer de contre-carrer l'action de l'E.B.V.

Après échec de cette thérapeutique, ou si on a affaire à une forme grave d'emblée, on a recours aux chimiothérapies conventionnelles.

On peut, également utiliser des anti-corps anti-B (anti- CD 21 et CD 24) et des injections de lymphocytes T cytotoxiques anti-E.B.V, après stimulation in vitro, mais cette solution est inductrice de rejet.

Nos patientes ont vu leur traitement immunosuppresseur diminué.

Une des deux a reçu d'emblée des cures de chimiothérapie devant la découverte d'un lymphome non-hodgkinien pléomorphe de grande malignité de type T.

Elle est dédédiée 3 mois après la prise en charge de son P.T.L.D.

2-1-3: Le sarcome de Kaposi (KS):

Le premier point du traitement est de diminuer ou d'arrêter l'immunosuppression selon le stade considéré.

Stades cliniques 1 et 2	On baisse de 50 % la dose immunosuppressive Si pas d'amélioration au 3 ième mois: on arrête l'immunosuppression
Stades cliniques 3 et 4	On arrête l'immunosuppression Si pas d'amélioration au 3 ième mois: on débute une chimiothérapie

Dans les formes cutanées, on peut user de la radiothérapie après excision tumorale.

Dans les atteintes bucco-pharyngées ou encore oculaires, la thérapie par laser est la plus adaptée .

Dans les formes évolutives, la chimiothérapie est envisagée d'emblée.

Quant à l'interféron alpha 2A, largement utilisé dans la maladie S.I.D.A dans le cas d'un KS, il est , ici, contre-indiqué en raison d'un risque accru de rejet, du fait qu'il augmente l'expression des molécules HLA de classe II.

Pour terminer, on connaît à l'H.H.V.8 une sensibilité aux anti-viraux mais, parmi-eux, une résistance à l'aciclovir.

Notre patient atteint d'un KS confirmé de stade III (atteinte des 4 membres, du foie, de l'estomac, et de l'oesophage) a été pris en charge, directement par cures de chimiothérapie après arrêt de son traitement immunosuppresseur et retour en hémodialyse.

Il a reçu :

- Adriamycine
- Vincristine
- Bromicine

Cette association a été pratiquée pendant 6 mois avant que le patient ne décède d'un syndrome de détresse respiratoire, sur atteinte alvéolaire interstitielle bilatérale.

2-1-4: Les autres tumeurs:

Les formes graves de carcinome du col utérin avec métastases peuvent obliger l'usage de la radiothérapie associée à la chimiothérapie ainsi que la diminution de l'immunosuppression, comme nous avons pu le voir précédemment.

Ceci n'a pas été le cas pour nos patientes qui ont simplement bénéficié d'une conisation; le recours à l'hystérectomie avec annexectomie n'a pas été nécessaire.

Pour le cas de l'adénocarcinome bronchique, l'association chimiothérapie et radiothérapie a été entreprise avec un succès de courte durée, le patient décédant quelques mois plus tard.

Quant à l'enfant porteur du sarcome pleural, il est décédé en décembre dernier.

2-2: Abstention thérapeutique :

Il y a deux situations à considérer:

- celle de la prévention des cancers, où l'on se place en amont de la pathologie, notamment dans le cas de la protection anti-UV des zones découvertes et exposées au soleil, associée à l'examen régulier de la peau par un dermatologue et le cas du cancer du col, qui nécessite la pratique annuelle du frottis cervico-vaginal .

- celle des soins palliatifs quand la tumeur a une progression très rapide et que les thérapeutiques habituelles, à des degrés de plus en plus fort, ont été vaines.

3) Rang des cancers dans la mortalité des transplantés rénaux :

Dans son histoire du suivi des patients transplantés rénaux , débutée en 1977 par le premier réunionnais greffé en métropole, la transplantation rénale "réunionnaise" a connu 37 décès dont les causes sont classées, ici , par ordre de fréquence décroissante:

- les maladies infectieuses: 11 cas

- les causes cardio-vasculaires: 4 cas

- les causes péri-opératoires: 3 cas

- les cancers: 3 cas

- les causes métaboliques: 3 cas

- autre cause: 1 cas de suicide

A noter que, pour 12 patients, la cause du décès reste inconnue car leurs dossiers n'ont pu être étudiés.

Les maladies cardio-vasculaires sont les causes les plus fréquentes de décès, comme le remarque J.R. Silkensen (43).

Ici, ce sont les pathologies infectieuses qui dominent.

4) Les spécificités réunionnaises :

4-1: Le soleil et son incidence :

4-1-1: les mesures tropicales:

Quand on parle de soleil, on parle surtout de l'insolation.

Elle correspond à la mesure du rayonnement solaire quand celui-ci provoque une ombre portée bien nette.

Elle se mesure avec un héliographe (en heures/an).

Elle est chiffrée par la fraction d'insolation qui correspond, pour un jour donné, au rapport entre la durée d'insolation observée et la durée maximale théorique.

Rque: la maximale théorique est, par temps clair, la durée entre les heures du lever et du coucher du soleil, variable en fonction des saisons.

La fraction d'insolation est, quant à elle, variable en fonction de la seule couverture nuageuse.

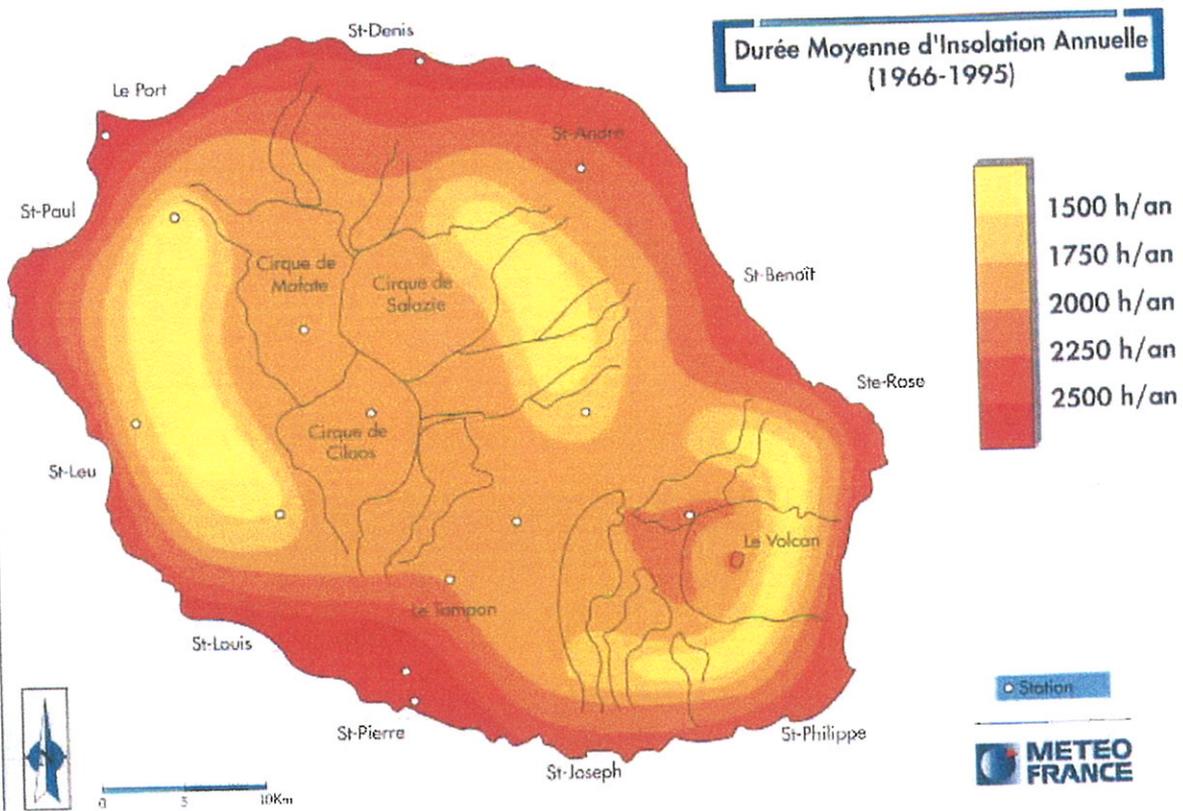
A La Réunion, nous sommes soumis à une évolution saisonnière selon les deux "vraies" saisons, l'hiver austral (de mai à octobre) et l'été austral (de novembre à avril) .

L'insolation est meilleure durant l'hiver par rapport à l'été qui, même si ses journées sont plus longues, subit un ennuagement plus conséquent dès l'après-midi et connaît une "pseudo" saison des pluies.

Pour nous donner une idée de l'ensoleillement tropical réunionnais, voici un tableau comparatif avec la métropole:

VILLES	INSOLATION
SAINT-PIERRE (SUD) Maxi Réunion	2923 heures/an
GILLOT (NORD)	2662 heures/an
PETITE-FRANCE (NORD-OUEST) Mini Réunion	1391 heures/an
TOULON (SUD) Maxi Métropole	2917 heures/an
PARIS (CENTRE-NORD)	1798 heures/an
ABBEVILLE (NORD) Mini Métropole	1638 heures/an

Regardons, également, une carte spécifique “réunionnaise”: (3)



4-1-2: Données scientifiques et santé :

J.J.Finlay-Jones (22), s'est intéressé à l'action immunosuppressive du soleil sur l'être humain.

Ses études tendent à faire penser que les UVB auraient une action sur un acide, propre au derme, l'acide urocanique, qui serait, via un photorécepteur, la clef et à la fois le départ d'un processus immunologique.

D.A. Schmidt (41), lui aussi s'est penché sur cette question.

Ses expériences, qui ont exposé des souris aux UV, ont montré, chez ces dernières, le développement tissulaire d'une protéine (la protéine 40-IL12) inhibant l'IL12 qui, quant à elle, est stimulatrice de l'IL2.

Rappelons que l'IL2 possède un récepteur spécifique activateur de tous les lymphocytes T qui participent activement à notre système de défense immunitaire.

Par ailleurs, J.N. Bavinck (7) , a noté, sur 12 ans de suivi de transplantés rénaux, que, chez ceux-ci, en fonction de l'exposition solaire durant l'enfance et l'adolescence, les carcinomes basocellulaires et les mélanomes seraient plutôt en rapport avec des expositions intenses, alors que les carcinomes spinocellulaires seraient plutôt liés à l'accumulation de tous les moments passés au soleil.

D'autre part, J. Boyle (9), a essayé de faire un parallèle entre une exposition solaire importante et le nombre de verrues et/ou cancers de la peau remarqués chez deux populations de transplantés n'ayant pas subi la même intensité d'insolation.

Son premier groupe, considéré comme le "groupe à exposition normale" n'était pas différent de la population générale, et son deuxième, le "groupe à forte exposition" était constitué de transplantés ayant, soit passé plus de 3 mois sous un climat tropical, soit travaillé en extérieur pendant plus de 5 ans.

Dans le deuxième panel de patients, les tumeurs ont été bien plus nombreuses.

4-1-3: Quant-est-il de nos transplantés ?

Rappel: cancer de la peau = 2 % des transplantés en Europe
= 25 % des transplantés en Australie

Ici à La Réunion, notre climat se rapproche de celui de l'Australie avec cette différence, qu'en Australie, le ciel n'est pas régulièrement voilé par les nuages transportés par l'alizé venant des côtes indiennes.

Quand nous étudions les lieux de résidence, l'emploi et le type des tumeurs des différents personnes atteintes, nous remarquons que :

- le patient le plus atteint exerce le métier de facteur à La Rivière St Louis (insolation de 2250 heures/ an), et est porteur de deux carcinomes basocellulaires (main et cou) et d'un carcinome spinocellulaire (de la lèvre inférieure) sur les zones exposées au soleil.

- un autre patient touché par un carcinome basocellulaire multi-récidivant (aux mains) travaille dans une région peu ensoleillée par rapport aux autres (1750 heures/an) mais accumule les heures d'exposition solaire du fait de son métier d'agriculteur.

- un autre patient souffrant d'un carcinome basocellulaire (à la tempe) est employé comme manutentionnaire sur les quais d'un port, dans une ville à l'insolation maximale (supérieure à 2500 h/an).

- une patiente, quant à elle, ayant consulté devant l'apparition de nombreux papillomes kératosiques des avant-bras et des bras, est une inconditionnelle des plages et des voyages dans les différentes îles de l'Océan Indien.

4-2: Les phénotypes clair et foncé :

4-2-1: Au niveau des tumeurs cutanés:

La couleur de la peau est un phénomène important vis à vis des risques de cancers cutanés.

Dans notre étude nous avons recensé 2 carcinomes spinocellulaires, 6 carcinomes basocellulaires, et de nombreuses verrues (7) ou autres lésions dyskératosiques.

Regardons maintenant les correspondances phénotypiques:

- 11 patients clairs
- 3 patients foncés

Nous avons volontairement différencié les sujets par leurs teints les plus contrastés en raison d'un fort taux de métissage dans l'île.

A noter qu'un patient, à lui seul, est porteur de 3 cancers ; son phénotype est clair.

4-4-2: Couleur de peau et incidence sur les rejets:

Si l'on en croit B. Autran (4), qui a effectué des travaux comparables à ceux de Kerman et Coll, il existe dans la race noire une plus forte réponse immune pouvant expliquer la fréquence plus élevée de rejets chez les patients de couleur (ceci ne tenant pas compte des facteurs socio-économiques).

Des tests, in vitro, de stimulation tissulaire ont montré une sécrétion supérieure d'IL6 chez les "noirs" par rapport aux "blancs".

Rappelons que l'IL6 stimule l'IL2 qui, à son tour, favorise la mise en action des lymphocytes T.

D'autre part, pour expliquer la recrudescence des rejets, dans notre cas, il a été retrouvé un plus grand pourcentage de Lewis (-) chez les patients de couleurs.

V) CONCLUSION :

A La Réunion, comme partout ailleurs où des transplantations rénales sont effectuées, la surveillance régulière des transplantés est primordiale pour la prévention et la prise en charge thérapeutique des éventuelles tumeurs découvertes.

Le patient transplanté, du fait de l'immunosuppression dont il bénéficie, est très exposé aux infections et aux cancers de part la diminution de ses défenses naturelles qui découlent de ce traitement; traitement qui reste, de façon certaine et incontournable, une nécessité, si l'on veut conserver au patient toutes ses chances de préserver un rein fonctionnel et éviter tout risque de rejet.

Des études récentes tendent à prouver que les traitements immunosuppresseurs auraient une action oncogénique propre. E. Alamartine (1)

Nous avons pu étudier 314 dossiers de patients transplantés rénaux suivis à l'île de La Réunion.

La prévalence de la pathologie tumorale (5 %) est en accord avec la littérature.

On note , toutefois, quelques spécificités dans cette étude épidémiologique descriptive.

La pathologie tumorale cutanée est, bien entendu, prédominante (47 % des néoplasies), largement supérieure à celle retrouvée dans la population réunionnaise (6 à 7 %).

Les formes histologiques les plus fréquentes sont les épithéliomas basocellulaires, alors que dans la littérature, les spinocellulaires sont plus fréquemment rencontrés en transplantation.

L'exposition solaire est un facteur de risque élevé .

L'insolation à La Réunion est fonction de la couverture nuageuse et, en moyenne, peu différente de celle de la métropole.

Le facteur de risque principal retrouvé ici est le métier exercé, qui influence les heures d'exposition (facteur, agriculteur).

Le rôle du phénotype cutané (clair ou foncé) est évidemment souligné, dans cette île au fort métissage.

Les autres pathologies tumorales retrouvées sont classiques en transplantation :

- syndrome lymphoprolifératif (11.7 %).
- carcinome du col utérin (11.7 %).
- sarcome de Kaposi (5.8 %).

Bien entendu, la taille de notre échantillon rend difficile toute analyse statistique.

Cette étude de cohorte, qui devra être poursuivie associée à l'épidémiologie cancéreuse locale, est un élément indispensable pour apprécier la qualité de soins rendus.

Cette pathologie tumorale est un problème de plus en plus préoccupant avec la venue de protocole d'immunosuppression très efficace et l'amélioration de la survie des greffons (augmentation du temps d'exposition).

Le risque de développer des pathologies tumorales diverses ne doit pas être un frein à la pérennisation des transplantations rénales.

C'est aux équipes médicales qu'il incombe alors, de sauvegarder le transplanté des risques de rejet de son greffon en maintenant une immunosuppression qui pourrait se rapprocher, le plus possible, de son seuil de responsabilité dans les processus oncogéniques et veiller, également, à une surveillance dermatologique et gynécologique régulière, ainsi qu'à une recherche systématique des statuts sérologiques relatifs aux virus potentiellement carcinogènes.

Pour aller dans ce sens, un consensus concernant le H.H.V.8 est en cours d'aboutissement dans notre île.

Pour conclure et nous tourner vers l'avenir, sachons que les prévisions nous font espérer, à partir de 2003, 40 nouvelles transplantations rénales / an effectuées par le C.H.D...

VI) ANNEXES :

Patient et âge de survenue	Type de la tumeur et délai d'apparition post-greffe en mois	Système HLA	Rejet aigu	Usage de la ciclosporine	Statut de l'EBV	Phénotype	Travail	Lieu de résidence
Jean.A 32 ans	Nombreuses verrues sur la joue 11 mois	DR 7	oui	oui	positif	foncé	Vendeur de letchis	St-Paul
Amir M'M 26 ans	Tache violine de la région ombilicale 5 mois	DR 7	non	oui	positif	foncé		Comores
Christian.C 57 ans	Verrue plantaire persistante et récidivante 29 mois		non	oui	positif	clair	Journaliste sportif	St-Denis
Emilienne.B H 42 ans	Condylome acuminé multi-récidivant 8 mois		oui	oui				
Jean-Louis.F 53 ans	Carcinome spinocellulaire 83 mois		non	oui		clair	Enseignant	St-Denis
Marguerite.F 49 ans	Nodule du sein droit Refus de biopsie par la patiente 86 mois		non	oui (surdosage)				Le Tampon
Ghislaine. L 46 ans	Nombreux papillomes kératosiques des bras 8 mois		non	oui	positif	clair	Exposition solaire++	La Montagne

Patient et âge de survenue	Type de la tumeur et délai d'apparition post-greffe en mois	Système HLA	Rejet aigu	Usage de la ciclosporine	Statut EBV	Phénotype	Travail	Résidence
Pierre. L 46 ans	Carcinome basocellulaire du visage. 2 mois		oui	oui	positif	clair	"Doker"	La Possession
Christophe. M 27 ans	Verrues sur les avant-bras 84 mois	DR 7	non	oui	positif	clair		St-Paul
Lory. P 27 ans	Verrues sur les bras et le visage 18 mois		non	oui	positif	clair	Informati- -cien	St-Denis
Christian. R 47 ans	Verrues récidivantes sur le cou, les bras, le thorax . 4 mois	A 11	non	oui	négatif	foncé	Agent à l'éducation nationale	St-Benoit
Litz. S (femme) 31 ans	Carcinome du col utérin sur virose HPV 12 mois		non	oui	positif			
Khadijah. M 50 ans	Carcinome du col utérin 5 mois		non	oui	positif			
William. G 50 ans	Cancer pancréatique ? CA 19-9 élevé;décès 49 mois		oui	oui	positif			
Sully. F 52 ans	Carcinome baso-cellulaire du front . 84 mois		non	oui	positif	foncé	Employé de mairie	St-André

Patient et âge de survenue	Type de la tumeur et délai d'apparition post-greffe en mois	Système HLA	Rejet aigu	Usage de la ciclosporine	Statut EBV	Phénotype	Travail	Résidence
Rolande. G 54 ans	Carcinome baso-cellulaire du visage . 42 mois		non	oui	positif	clair	néant	St-Louis
Patricia. H 30 ans	Myélome: pic monoclonal stable à Igg Kappa. 62 mois		non	oui				
Roger. T 48 ans	Carcinome basocellulaire des mains. 103 mois		non	oui		clair	agriculteur	Entre-Deux
Harry. S 43 ans	Baso-cellulaire main et cou; spinocellulaire Lèvre inf. 85 mois		non	oui		clair	facteur	La Rivière St-Louis
Georgette. M 45 ans	Lymphome T de grande malignité 9 mois		non	oui	positif			
Mickael . D 5 ans	Sarcome pleural indifférencié 27 mois			oui				
Saïtouna. A 25 ans	Condylomes acuminés multiples 53 mois		oui	non	positif			
Gilberte. T 47 ans	Condylomes et kérato-acanthome de la lèvre inf. 78 mois		oui	non		clair		St-Paul

Patient et âge de survenue	Type de la tumeur et délai d'apparition post-greffe en mois	Système HLA	Rejet aigu	Usage de la ciclosporine	Statut EBV	Phénotype	Travail	Résidence
Isimaïla . H 44 ans	Tache violine para-ombilicale 11 mois		non	oui	positif	foncé		Comores
Saïd . H 49 ans	Adénocarcinome bronchique (tabac++) . 13 mois		non	oui				Comores
Attoumani . A 30 ans	Sarcome de Kaposi Stade 3 34 mois		non	oui	positif	foncé		Comores

2) bibliographie :

- 1- ALAMARTINE E. Cancer et transplantation :données fondamentales ; dyalog 113-octobre 2000.

- 2- ARENDS M.J , BENTON E.C , MAC LAREN K.M , STARK L.A , HUNTER J.A.A , BIRD C.C : Renal allograft recipients with high suceptibility to cutaneous malignancy have an increase prevalence of human papilloma virus DNA in skin tumors and a greater risk of anogenital malignancy .British journal of cancer 1997, 75(5),722-728.

- 3- ATLAS CLIMATIQUE DE LA REUNION : O SOLER Météo France ; août 1997.

- 4- AUTRAN B : Variations ethniques des fonctions lymphocytaires et transplantation rénale ; 1991.

- 5- BARBA A , TESSARI G , TALAMINI G
CHIEREGATO G.C : Analysis of risk factors for cutaneous warts in renal transplant recipient ; Nephron 1997; 77(4):422-6.

- 6- BARROU B , BITKER M.O , GORICHON-RADIDEAU E ,
MANIGHETTI J , BENALIA H , OURHAMA S , MOUQUET
C , GOLMARD J.L , CHATELAIN C , RICHARD F :
Utilisation du Mycophénolate Mofétil (MMF) en transplantation
rénale : résultats d'une expérience monocentrique. 1997.

7- BOUWES-BAVINCK J.N , DE BOER A , VERMEER B.J ,
HARTEVELT M.M , VAN DER WOUDE F.J , CLAAS F.H.J ,
WOLTERBEEK R , VANDEN BROUCKE J.P :

Sunlight , keratotic skin lesions and skin cancer in renal transplant recipients. British Journal of Dermatology ; 1993,129,242-249.

8- BOUWES-BAVINCK J.N , CLAAS F.H.J , HARDIE D.R ,
GREEN A , VERMEER B.J , HARDIE I.R : Relation between
HLA antigens and skin cancer in renal transplant recipients in
Queensland, Australia, 1997, by the society for investigative
Dermatology.

9- BOYLE J , BRIGGS J.D , MACKIE R.M , JUNOR B.J :
Cancer, warts, and sunshine in renal transplant patients. A case
control study. The Lancet, march 31,1984.

10- CATTANI P , NAMMI G , GRAFFEO R , CAPUANO M ,
CERIMELE F , LA PAROLA I.L , DIOCIAIUTI A , POZZETTO
U , CERIMELE D , FADOA G , CASTAGNETO M :
Pretransplantation Human Herpes Virus 8 seropositivity as a risk
factor for Kaposi's Sarcoma in kidney transplant recipients. Elsevier
science inc; Transplantation proceedings; 32.526-527; 2000.

11- CHATELAIN C , FRANTZ P , LUCIANI J , JACOBS C ,
PETIT J , GAUTIER J.P : Tumeurs et hémopathies malignes chez
les insuffisants rénaux traités par transplantation rénale . 1977.

- 12- COBB MARK W : Skin cancer in the immunosuppressed host. 1996 .
- 13- DANTAL J , HOURMANT M, CANTAROVICH D , GIRAL M , BLAMCHO G , DRENO B , SOULILLOU J.P : Effect of a long term immunosuppression in kidney-graft recipients on cancer incidence : randomised comparison of two cyclosporin regimens. The Lancet ; 1998, 351:623-28.
- 14- DRENO B : carcinomes baso et spino-cellulaires chez les patients transplantés. Dermatologie ; CHU de Nantes.
- 15- DRENO B , MANSAT E , LEGOUX B , LITOUX P : Skin cancer in transplant recipients. Nephrol dial transplant 1998; 13:1374-1379.
- 16- DUPIN N , CALVEZ V , AGUT H : Maladie de Kaposi et H.H.V.8. Le concours médical, mai 1998, 120-17/18.
- 17- DUSSOL B , BERNARD O , XERRI L , STOPPER A.M , BRUNET P.H , MARANINCHI D , BELLAND Y : Syndrome lymphoprolifératif induit par le virus d'Epstein-Barr après transplantation rénale : intérêt de l'analyse génotypique. La presse médicale, juin 1995,24-n° 22.

- 18- EUVRARD S , KANITAKIS J , CLAUDY A: Complications cutanées après greffe d'organe solide . La presse médicale ; octobre 1999;28-n° 23.
- 19- EUVRARD S , KANITAKIS J , FAURE M , CLAUDY A : Pathologie cutanée après greffe d'organe. Le concours médical; septembre 1997, 119-26.
- 20- FARGE D , FRANCES C , ET LE GROUPE COLLABORATIF DE RECHERCHE DE L'ÎLE DE FRANCE : Quelle attitude à adopter devant un sarcome de Kaposi chez un transplanté d'organe ? Néphrologie 12,245-249,1991.
- 21- FARGE D , LEBBE C , MARJANOVIC Z , TUPPIN P, MOUQUET C , PREALDI M.N , LANG P , HIESSE C , ANTOINE C , LEGENDRE C , BEDROSSIAN J , GAGNADOUX M.F , LOIRAT C , PELLET C, SHELDON J, GOLMARD J.C , AGBALIKA F , SCHULTZ F : Human Herpes Virus 8 and other risk factors for Kaposi's sarcoma in transplant recipients. Transplantation vol 67,1236-1242,n°9,mai 1999.
- 22- FINLAY-JONES J.J , HART P.H : Ultraviolet irradiation , systemic immunosuppression and skin cancer : role of urocanic acid. Australian Journal of Dermatologie; juin 1997;38 suppl 1:S7-12.
- 23- FRANCES C : Kaposi's sarcoma after renal transplantation. Nephrol Dial Transplant;1998;13;2768-2273.

- 24- FRANK S , AND COLLEAGUES : Transmission of tumors by transplantation. The Lancet vol 352;janvier 1998.
- 25- FRITSCHÉ C , BRANDES J.C , DELANEY S.R
GALLAGHER-LEPAK S , MENITOVE J.E , RICH L ,
SCANELL C , SWANSON P , LEE H.H : Hepatite C is a poor prognostic indicator in black kidney transplant recipients. Transplantation, vol 55;1283-1287, n° 6, 1993
- 26- GARNIER J.L , TOURAINE J.L : Syndromes lymphoprolifératifs associés au virus d'Epstein-Barr en transplantation . La presse médicale, décembre 1992, 21, n° 41
- 27- GRUBER S.A , GILLINGHAM K , SOTHERN R.B ,
STEPHANIAN E , MATAS A.J , DUNN D.L : De novo cancer in cyclosporine-treated and non cyclosporine-treated adult primary renal allograft recipients . Clinical transplantation 1994;8:388-395.
- 28- HAAR-VAN-ECK S.A , RISCHEN-VOS J ,
CHADMA-AJWANI S , HUIKESHOVEN F.J.M : The incidence of cervical intra-epithelial neoplasia among women with renal transplant in relation to cyclosporin. British Journal of Obstetrics and Gyneacology; 1995 january; vol 102,pp 58-61.

29- HESTIN D , RENOULT E , BERTRAND F , JONON B ,
LEGRAND E , KESSLER M : Fréquence et signification des
gammopathies monoclonales chez le transplanté rénal. Annales
médicales de Nancy et de l'Est 1989,28,23-25.

30- HIESSE C , LARUE J.R , KRIAA F, BLANCHET P ,
BELLAMY J , BENOIT G, CHARPENTIER B : Incidence and
type of malignancies occurring after renal transplantation in
conventionnaly and in cyclosporin-treated recipients : Single-center
analysis of a 20-year period in 1600 patients. Transplantation
proceedings vol 27; n° 4, août 1995, pp 2450-2451.

31- INFOSTAT N° 46- JUIN 1998 : Le registre des cancers à La
Réunion : données des cinq premières années d'enregistrement
(1988-1992).

32- INSUFFISANCE RENALE CHRONIQUE TERMINALE A
LA REUNION ET SA PRISE EN CHARGE PAR
HEMODIALYSE ; Dr GILBERT C .

33- JONG-TIEBEN (de) L.M , BERKHOUT R.J.M , SCHEGGET J.J , VERNEER B.J , FIJTER (de) J.W , BRUIJN J.A , WESTENDORP R.G.J , BOUWES-BAVINCK J.N : The prevalence of human papilloma virus in benign keratotic skin lesions of renal transplant recipients with and without a history of skin cancer is equally high : a clinical study to assess risk factors for keratotic skin lesions and skin cancer. *Transplantation* , vol 69 , 44-49 ; n° 1 ; 2000 january.

34- LIPPMAN S.M , GROGAN T.M , CARRY P , OGDEN D , MILLER T. P : Post-transplantation T cell lymphoblastic lymphoma. *The American Journal of Medicine*. Vol 82; 1987 april.

35- MORRISON V.A , DUNN DL. , MAWIVEL J.C , GAJL-PECZALSKA K.J , PETERSON B.A : Clinical characteristics of post-transplant lymphoproliferative disorders. *The American Journal of medicine* ; vol 97; 1994 july.

36- PENN I : Malignancies in organ transplant recipients in the cyclosporine ERA. 1992.

37- PENN I : Cancers in renal transplant recipients. *Advance in renal replacement therapy*; vol 7; n° 2; pp 147-156; 2000 april.

38- PENN I : Post-transplant malignancy. The role of immunosuppression . *Drug safety* , 2000; 23 (2); 101-113.

- 39- REGAMEY N , TAMM M , WERNLI M , WITSCHI A , THIEL G , CATHOMAS G , ERB P : Transmission of human herpes virus 8 infection from renal transplant donors to recipients. The New England Journal of Medecine; 1998 november.
- 40- SAEIAN K , FRANCO J , KOMOROWSKI R.A , ADAMS M.B : Hepatocellular carcinoma after renal transplantation in the absence of cirrhosis or viral hepatitis : a case series. Liver transplantation and surgery ; vol n°5; 1999 january; pp 46-49.
- 41- SCHMITT D.A , ULRICH S.E : Exposure to ultraviolet radiation causes dendritic cells macrophage to secrete immuno-suppressive IL12P 40 homodimers. The American Association of immunologists ; 2000 june
- 42- SHEIL A.G.R , DISNEY A.P.S , MATHEW T.H , AMISS N , EXCELL L : Cancer developpment in cadaveric donor renal allograft recipients treated with Azathioprine (AZA) or cyclosporine (CYA) or AZA/CYA. Transplantation proceedings ; vol 23; n° 1 ; 1991 february ; pp 1111-1112.
- 43- SILKENSEN J.R : Long term complications in renal transplantation .Journal of the American Society of Nephrology ; vol 11;n° 3 ; 2000 march.

- 44- STEWART (Sir) : Risk of breast cancer after renal or cardiac transplantation. The Lancet ; vol 346 ; 1995 november.
- 45- SZEPIETOWSKI J , WASIK F , SZEPIETOWSKI T , WLODARCZYK M , SOBCZAK-RADWAN K , CZYZ W : Excess benign melanocytic naevi in renal transplant recipients. Dermatology 1997; 194; 17-19.
- 46- TESSARI G , BARBA A : Excessive number of skin cancer in an Italian renal transplant recipient. Nephron 2000; 84; 183-184.
- 47- VACHER-COPONAT , DUSSOL B , BERLAND Y : Affections néoplasiques et transplantation d'organe . Revue de médecine interne 1999; 20; 992-1003.
- 48- WALKER R.C , PAYA C.V , MARSHALL W.F , STRICKER J.G , WIESNER R.H , VELOSA J.A , HABERMANN T.M , DALY R.C , MAC GREGOR C.G.A : Pre-transplantation seronegative Epstein-Barr status is the primary risk factor for post-transplantation lymphoproliferative disorder in adult heart, lung, and other solid organ transplantations . The International Society for heart and lung transplantation ; 14-1/60927; 1994 september.

3) liste des abréviations :

- DOM : Département d'Outre Mer
- CHU : Centre Hospitalier Universitaire
- CHD : Centre Hospitalier Départemental
- CTS : Centre de Transfusion Sanguine
- PH : Praticien Hospitalier
- IDE : Infirmière Diplômée d'Etat
- IBODE : Infirmière de Bloc Opératoire Diplômée d'Etat
- IVD : Intra Veineuse Directe
- IVL : Intra Veineuse Lente
- UVB : rayons Ultra-Violet B
- DNID : Diabète Non Insulino-Dépendant
- IRCT : Insuffisance Rénale Chronique Terminale
- EEG : Electro-Encéphalo-Gramme
- NFS : Numération Formule Sanguine
- ECBU : Examen Cyto-Bactériologique Urinaire
- PBR : Ponction Biopsique Rénale
- PCR : Polymerase Chain Reaction
- SNC : Système Nerveux Central
- ADN : Acide Désoxyribo-Nucléique
- ARN : Acide Ribo-Nucléique
- IL 2,6,12 : Interleukines 2,6,12
- SIDA : Syndrome de l'Immuno-Déficienc Acquis
- MNI : Mono Nucléose Infectieuse
- PTLD : Post Transplantation Lymphoproliferative Disorder
(syndrome lymphoprolifératif post-transplantation)

- KS : Sarcome de Kaposi
- HBV : Virus de l'hépatite B
- HCV : Virus de l'hépatite C
- EBV : Epstein Barr Virus
- HHV8 : Human Herpes Virus 8 (Virus herpétique humain de type 8)
- HPV : Human Papilloma Virus (Papillome virus humain)
- CMV : Cyto-Mégalo virus
- HTLV : Human T-cell Lymphoma Virus (Virus humain du lymphome de type T)
- HIV : Human Immunodeficiency Virus (Virus de l'immunodéficience humaine)
- nbre : nombre

- TABLE DES MATIERES -

PREAMBULE: présentation de l'île de La Réunion :	18
I) INTRODUCTION	22
II) LA TRANSPLANTATION RENALE A LA REUNION	
1) Historique :	25
2) Moyens et structures :	26
2-1: le prélèvement rénal:	26
2-2: la greffe rénale:	27
2-2-1: les équipes en place	27
2-2-2: les organes	28
3) Profils des patients sélectionnés (le bilan pré-greffe):	29
3-1: évaluation médicale	29
3-2: évaluation chirurgicale	31
3-3: évaluation psychologique	31
3-4: évaluation immunologique	32
4) Histocompatibilité :	32
5) Immunosuppression :	33
5-1: les agents pharmacologiques :	33
5-1-1: les corticoïdes	33
5-1-2: les anti-métabolites	34
5-1-3: ciclosporine et tacrolimus	34
5-2: les agents biologiques :	34
5-2-1: polyclonaux :	35
5-2-2: monoclonaux :	35
5-2-2-1: contre le complexe TCR	35
5-2-2-2: contre les récepteurs de l'interleukine 2	35

5-3: thérapeutique immunosuppressive “réunionnaise”; protocole 2000:	35
5-3-1: période d’induction	36
5-3-2: en cas de rejet	37
6) Le geste chirurgical et le post-opératoire :	38
7) Suivi des greffés :	39

III) PATHOLOGIES TUMORALES EN TRANSPLANTATION RENALE DANS NOTRE ILE

1) Pathologie tumorale dans la population générale :	41
2) Patients et méthodes :	43
3) Les différentes tumeurs retrouvées :	44
4) Sexe ratio :	45
5) Délai d’apparition :	45
6) Rejet aigu et tumeurs :	46
7) Cyclosporine et tumeurs :	46
8) Statut EBV :	48
9) Statut CMV - maladie CMV :	50
10) Statut HBV et HCV :	51
11) Tumeurs avant greffe :	52
12) Tumeurs transmises par le greffon :	53

IV) DISCUSSION

1) Les tumeurs :	55
1-1: Tumeurs cutanées malignes	55
1-2: Lymphomes B et T ; myélomes	60
1-3: Sarcome de Kaposi (les différents stades)	65
1-4: Les autres tumeurs	69
2) Leur traitement :	
2-1: Médical et chirurgical :	72
2-1-1: les tumeurs cutanées	72
2-1-2: les syndromes lymphoprolifératifs	74
2-1-3: les sarcomes de Kaposi	75
2-1-4: les autres tumeurs	77
2-2: Abstention thérapeutique :	78
3) Rang des cancers dans la mortalité des transplantés :	78
4) Les spécificités Réunionnaises :	79
4-1: Le soleil et son incidence :	79
4-1-1: les mesures tropicales	79
4-1-2: données scientifiques et santé	83
4-1-3: quand-est-il de nos transplantés ?	84
4-2: Les phototypes clair et foncé :	85
4-2-1: au niveau des cancers cutanés	85
4-2-2: couleur de peau et incidence sur les rejets	86
V) CONCLUSION	89

VI) ANNEXES

1) caractéristiques des patients suivis (tableaux) :	93
2) bibliographie :	97
3) liste des abréviations :	106

SERMENT D' HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.