

Pathologie tumorale du transplanté.

Dr. E. LECHEVALLIER - C.H. Timone - MARSEILLE.

INTRODUCTION

La crainte de voir apparaître une pathologie tumorale chez les transplantés en immunosuppression prolongée semble devenir réelle. C'est grâce au Cincinatti Transplant Tumor Registry (1986) que ce problème a été authentifié. Ce registre fait état parmi 54.000 greffes réalisées en 20 ans aux Etats Unis de 3800 tumeurs (6,5%); le risque néoplasique du transplanté paraît être 100 fois supérieur à celui de la population générale.

EPIDÉMIOLOGIE

En fonction des études publiées depuis le CTTR de 1986, le risque néoplasique chez le transplanté varie de 5 à 16%, et concerne essentiellement pour l'instant, des transplantés rénaux. Ce risque semble dépendre de la race du receveur, du centre de transplantation, de la qualité du suivi et des examens mis en oeuvre pour dépister une éventuelle néoplasie.

Le risque dépend aussi du type d'immunosuppression probablement de la dose et du type des produits utilisés. Le risque augmente avec le délai du suivi depuis la transplantation. De 5% à 1 an, il serait de plus de 12% 10 ans après la transplantation. Le délai moyen d'apparition varie de 24 mois pour les protocoles à base de cyclosporine à 64 mois pour les protocoles à base d'azathioprine sans cyclosporine.

MÉCANISMES DE CANCÉROGÈNE

En transplantation le risque néoplasique n'est augmenté que pour certaines néoplasies: c'est la notion de cancer spécifique. Pour les autres cancers, il ne semble pas que le risque soit augmenté.

Quatre mécanismes peuvent expliquer l'apparition d'une tumeur chez le transplanté.

- Réduction de la surveillance immunitaire:

L'immunosuppression pourrait réduire le rôle des lymphocytes T tueurs chargés de détecter et de détruire les clones cellulaires tumoraux qui apparaissent normalement. Il se produit alors une tolérance par l'organisme de ces cellules malignes.

- Stimulation antigénique chronique:

Le transplant, se comportant comme un antigène, pourrait entraîner une hyperplasie des tissus lymphoïdes, favorisée par l'immunosuppression. A partir de cette hyperplasie, une dégénérescence maligne peut survenir. Cette théorie expliquerait la plus grande fréquence des lymphomes chez les transplantés.

- Effet tumorigène direct des immunosuppresseurs:

L'azathioprine provoque des anomalies chromosomiques et des mutations malignes. De plus ses métabolites (6-mercaptopurine) peuvent entraîner une photosensibilisation cutanée aux rayons ultra-violet. Ce mécanisme pourrait expliquer la survenue des cancers cutanés sans AZT.

Pour la cyclosporine l'effet tumorigène n'est pas certain in vivo, même si in vitro quelques études évoquent cette possibilité. Enfin les immunosuppresseurs pourraient sensibiliser l'organisme aux facteurs environnementaux tumorigènes (tabac, ultra-violet...).

- Virus tumorigènes:

Encore appelés virus oncogènes, ces virus à ADN ou à ARN s'intègrent dans le génome de la cellule hôte et entraînent sa transformation maligne (apport d'oncogènes viraux, activation de proto-oncogènes cellulaires), puis sa prolifération clonale.

Ces virus oncogènes sont:

- Les Papilloma Virus (HPV): ils pourraient induire l'apparition de cancers utérins (HPV 16 et 18) et cutanés (HPV 5 et 8).
- L'Epstein Barr Virus (EBV): il pourrait induire des syndromes lymphoprolifératifs.
- Le Cyto Mégalo Virus (CMV): son rôle est évoqué dans l'apparition du sarcome de Kaposi.

Il est probable que tous ces mécanismes soient impliqués dans l'apparition de tumeurs chez le transplanté.

Ces tumeurs sont classées en 3 types: les tumeurs pré-existantes, les tumeurs transmises et les tumeurs de novo.

- LES TUMEURS PRÉ-EXISTANTES:

Ce sont des tumeurs qu'auraient pu présenter le receveur avant la greffe. Elles posent le problème de la sélection des receveurs ayant des antécédents néoplasiques.

Ces tumeurs représentent 0,6% des transplantés du CTTR. Le risque de récurrence tumorale après la transplantation dépend essentiellement du type de cancer initial; 50% des myélomes ou des cancers cutanés récidivent, alors que 15% des épithéliomaux récidivent (CTTR).

En pratique il ne faut pas transplanter un patient en phase néoplasique active et attendre un délai suffisant entre le traitement de la néoplasie et la transplantation (de 18 mois pour le rein, à 3 ans pour les autres tumeurs).

- LES TUMEURS TRANSMISES PAR LE TRANSPLANT:

Elles sont rares (0,3% des transplantés du CTTR), mais graves car il s'agit le plus souvent de formes métastatiques.

En pratique, leur prévention repose sur la sélection des donneurs; un antécédent néoplasique (sauf les tumeurs intracrâniennes qui ne métastasent pas) devrait être une contre-indication au prélèvement d'organe. Les greffons doivent être

examinés et palpés avec attention et toute zone suspecte biopsiée et analysée en extemporané.

- LES TUMEURS DE NOVO :

Ce sont les tumeurs apparaissant chez les receveurs sans antécédents néoplasiques et dont le site primitif n'est pas le transplant.

Ce sont les tumeurs les plus fréquentes des transplantés (6% du CTTR).

50% de ces tumeurs de novo sont représentées par les cancers cutanés, les syndromes lympho-prolifératifs, les sarcomes de Kaposi et les cancers du périnée. Dans les protocoles conventionnels sans cyclosporine, les cancers cutanés sont les plus fréquents (40%). Dans les protocoles à base de cyclosporine, les syndromes lympho-prolifératifs sont les plus fréquents (30% des tumeurs de novo).

• Les cancers cutanés :

L'AZT aurait un rôle favorisant. Ils sont d'apparition tardive (2 à 3 ans après la transplantation). Ce sont essentiellement des mélanomes et des épithéliomas spino-cellulaires. Ils sont multiples et apparaissent sur les zones cutanées exposées au soleil. Les lésions hyperkératosiques et les verrues cutanées peuvent être des lésions favorisantes, qui nécessitent une réduction de l'immunosuppression, surtout si elles sont associées à certains sous-types d'HPV.

• Les syndromes lympho-prolifératifs :

Leur fréquence semble plus importante sous cyclosporine. Ils peuvent être bénins : - hyperplasie diffuse du système lymphoïde (prolifération polyclonale de lymphocytes B sans anomalies cytogénétiques),

ou malins : - lymphomes malins non hodgkiniens (prolifération monoclonale), le plus souvent de localisation extraganglionnaire (système nerveux central, intestin grêle).

Entre ces 2 extrêmes, il existe des formes de devenir incertain; les états pré-lymphomateux (gammopathie monoclonale). Le rôle du virus EBV a été évoqué dans ces syndromes. Le traitement en est difficile (aciclovir, réduction de l'immunosuppression, anticorps monoclonaux anti-lymphocytes B). La chimiothérapie est dangereuse car elle aggrave l'immunosuppression.

• Les angiosarcomes de Kaposi :

Ce sont des tumeurs à composantes vasculaires et conjonctives. En transplantation, ils sont différents de la forme endémique africaine et de la forme du SIDA. L'origine méditerranéenne du receveur et le virus CMV seraient des facteurs favorisants. Il existe une forme bénigne : la plus fréquente (60%) à localisation cutanée stricte, et une forme maligne, à localisation viscérale. Le traitement repose sur la réduction de l'immunosuppression, la chirurgie et la radiothérapie.

• Les cancers de la vulve et du périnée :

Ils atteignent des sujets plus jeunes que dans la population générale, avec un risque multiplié par 100. Le rôle du virus HPV, des condylomes et de l'herpès sont discutés dans leur apparition.

Conclusion :

La pathologie tumorale en transplantation est un problème nouveau qui va devenir préoccupant de par sa gravité et sa fréquence liée à la durée de l'immunosuppression et au vieillissement des transplantés, et de par la difficulté du traitement qui peut nécessiter une transplantectomie pour arrêter l'immunosuppression afin de sauver la vie du patient.