



LES MANIFESTATIONS CUTANEO-MUQUEUSES CHEZ LES TRANSPLANTES D'ORGANES

Mémoire présenté par :

Docteur HAMRAOUI Hafsa

Né le 02/06/1993 à Tighassaline (Maroc)

Pour l'obtention de

DIPLOME DE SPECIALITE EN MEDECINE

Option : Dermatologie

Sous la direction du Professeur :

MERNISSI Fatima Zahra

Session Septembre 2024

Pr MERNISSI Fatima Zahra
Chef de Service de Dermatologie
Hôpital des Spécialités
CHU HASSAN II - FES

Remerciement

Par ces humbles mots, je tiens à remercier mon Maître, **Madame le Professeur MERNISSI Fatima Zahra**, Chef du service de Dermatologie, pour votre accueil bienveillant, votre charisme, vos qualités humaines et tout ce que vous avez fait pour nous offrir un enseignement de qualité, qui me rend fière d'être l'une de vos élèves. Nul mot ne saurait exprimer à sa juste valeur le profond respect et la considération que j'ai pour vous. Je tiens à vous exprimer toute ma reconnaissance pour l'honneur que vous m'avez fait en me confiant ce travail. J'espère être digne de la confiance que vous m'avez accordée et je vous prie, madame, de trouver dans ce travail le témoignage de ma sincère et profonde gratitude.

Je tiens aussi à remercier **Madame le Professeur BAYBAY Hanane** pour qui je tiens à exprimer ma reconnaissance, mon estime et mon profond respect pour ses qualités pédagogiques, professionnelles et humaines.

Je remercie aussi **Madame le Professeur ELLOUDI Sara** pour son écoute, ses disponibilités et ses qualités humaines et scientifiques.

Je tiens à exprimer toute ma gratitude envers **Madame le Professeur Meryem SOUGHI**. Votre soutien, vos conseils et votre expertise ont été inestimables tout au long de ce processus.

Je tiens aussi à remercier **Madame le Professeur DOUHI Zakia**. J'ai trouvé auprès de vous le conseiller et le guide. Vos qualités humaines et professionnelles suscitent en moi une grande admiration.

Je remercie aussi les résidents et le personnel du service avec qui j'ai eu le plaisir de travailler et qui représente, sans le moindre doute, ma seconde famille.

En fin, c'est l'occasion pour réitérer mon engagement à être d'abord à l'écoute et au service de mes patients, tout en continuant toujours sur le chemin d'apprentissage de la dermatologie.

HAMRAOUI Hafsa

Service de Dermatologie

CHU Hassan II de Fès

Plan

Liste Des Figures	8
Liste Des Graphiques	9
Liste Des Tableaux	10
Introduction	11
1. Évaluation clinique avant la transplantation :	13
2. Complications cutanées infectieuses précoces après une transplantation d'organe solide :	13
2.1. Infections virales :	14
2.2. Infections bactériennes :	18
2.3. Infections Fongiques :	20
3. Complications néoplasiques précoces :	26
3.1. Le sarcome de Kaposi :	26
3.2. Troubles lymphoprolifératifs :	27
4. Réactions de déséquilibre immunitaire et auto-immunité :	29
4.1. Maladie du greffon contre l'hôte :	29
4.2. Auto-immunité et réactions immunitaires paradoxales :	30
4.3. Pemphigoïde bulleuse :	31
4.4. Dermatose à IgA linéaire :	32
4.5. La dermatite atopique :	33
4.6. Psoriasis :	34
5. Complications cutanées tardives après une transplantation d'organe solide :	35
5.1. Infections chroniques à Virus du Papillome Humain :	35
5.2. Lésions pré-cancéreuses :	36
5.3. Tumeurs cutanées :	39
6. Effets secondaires précoces et tardifs des médicaments :	46
6.1. Corticothérapie Systémiques :	46

6.2. Cyclosporine :	47
6.3. Tacrolimus :	49
6.4. Azathioprine :	49
6.5. Mycophénolate Mofétil :	49
6.6. Rapamycine :	50
6.7. Globulines antithymocytaires :	52
6.8. Anticorps monoclonaux anti-CD25 :	52
6.9. Bélatacept :	53
6.10. Voriconazole :	53
Objectifs du travail :	54
1. Objectif principal :	55
2. Objectif secondaire :	55
Matériels et Méthodes	56
1. Type d'étude :	57
2. Lieu et la date de l'étude :	57
3. Saisie des données :	57
4. Recueil de données :	57
5. Critères d'inclusion :	58
6. Critères d'exclusion :	58
7. Analyse statistique :	58
8. Considérations éthiques :	58
Résultats Descriptifs	60
1. Données épidémiologiques :	61
1.1. Age :	61
1.2. Sexe :	61
2. les antécédents de cancer cutanées :	62
3. les habitudes de photoprotection :	62

4. les types de greffe :	62
5. L'indication de la transplantation :	63
6. Délai de transplantation :	63
7. La corticothérapie :	64
8. L'azathioprine :	64
9. Ciclosporine :	65
10. Mycoférolate Mofetil :	65
11. TACROLIMUS :	66
12. Répartition des patients selon type de dermatoses :	66
13. Répartition des dermatoses infectieuses :	68
14. Les dermatoses liées aux effets indésirables de traitements :	69
15. Les lésions précancéreuses :	70
16. Les lésions néoplasiques :	72
Résultats Analytiques	73
Résultats de L'analyse bivariée :	74
1. Facteurs associé à l'onychomycose :	74
2. Facteurs associé à l'Intertrigo :	75
3. Facteurs associé à la Dermatite séborrhéique :	76
1. Facteurs associé à la Dermatite séborrhéique :	77
1. Facteurs associé à la Dermatite séborrhéique :	78
Discussion	79
Conclusion	85
Les limites du travail :	86
Résumés	87
Références	87

Liste Des Figures

Figure 1 : Schéma des différents complications cutanées chez les transplantés d'organes .

Figure 2 : Trichodysplasia spinulosa avec papules folliculaires érythémateuses caractéristiques et épines kératosiques protrusives sur le nez et les joues.

Figure 3 : Lésions nodulaires ressemblant à des tumeurs avancées Alternaria infection chez un patient transplanté hépatique.

Figure 4 : Lésions papuleuses et en forme de plaque du sarcome de Kaposi survenant sur un œdème chez un patient transplanté rénal.

Figure 5 : Deux lésions de porokératose sur le membre inférieur d'un greffé rénal.

Figure 6 : Image clinique et dermoscopique des verrues chez un transplanté hépatique

Figure 7 : Folliculite au niveau du tronc chez un transplanté rénale.

Figure 8 : Image clinique et dermoscopique de DS chez un transplanté rénale.

Figure 9 : Onychomycose chez un transplanté rénale.

Figure 10 : acné induite chez une patiente sous ciclosporine .

Figure 11 : photo clinique et dermoscopique d'une kératose actinique .

Liste Des Graphiques

Graphique 1 : Répartition des patients selon le sexe.

Graphique 2 : Répartition des patients selon le type de greffe.

Graphique 3 : Répartition des patients selon l'indication de la transplantation.

Graphique 4 : Nombre de patients sous corticothérapie.

Graphique 5 : Répartition des patients selon la prise d'azathioprine.

Graphique 6 : Répartition des patients selon la prise de cyclosporine.

Graphique 7 : Répartition des malades selon la prise de MMF.

Graphique 8 : Répartition de patients selon la prise de Tacrolimus.

Graphique 9: Répartition des dermatoses infectieuses dans notre échantillon.

Graphique 10 : Répartition des Kératoses actiniques chez nos patients.

Liste Des Tableaux

Tableau 1 : Tableau de la moyenne d'âge dans notre série.

Tableau 2 : Répartition des manifestations cutanéomuqueuses chez les patients transplantés.

Tableau 3 : Facteurs associés au développement d'onychomycose .

Tableau 4 : Facteurs associées au développement des intertrigos.

Tableau 5 : Facteurs associées au développement de la dermatite séborrhéique.

Tableau 6 : Facteurs associées au développement des condylomes.

Tableau 7 : Facteurs associées au développement des verrues.

Tableau 8 : Comparaison des différentes séries de complications cutanéomuqueuses chez les greffés d'organes.

Introduction

Les receveurs de transplantation d'organes (OTR) constituent une population à haut risque d'événements indésirables.[1]. La peau est fréquemment la cible de ces événements indésirables [2]. Les événements dermatologiques peuvent être classés en complications précoces, liées aux effets indésirables aigus des médicaments et à l'immunosuppression plus profonde survenant au cours des premiers mois suivant la transplantation d'organe, et en complications tardives, liées à la durée de l'immunosuppression en soi et à la toxicité cumulative des médicaments (figure1). Les soins dermatologiques doivent commencer avant la procédure de transplantation d'organe et doivent durer indéfiniment, car certains problèmes cutanés importants dépendent du temps et peuvent survenir plusieurs années après la transplantation.

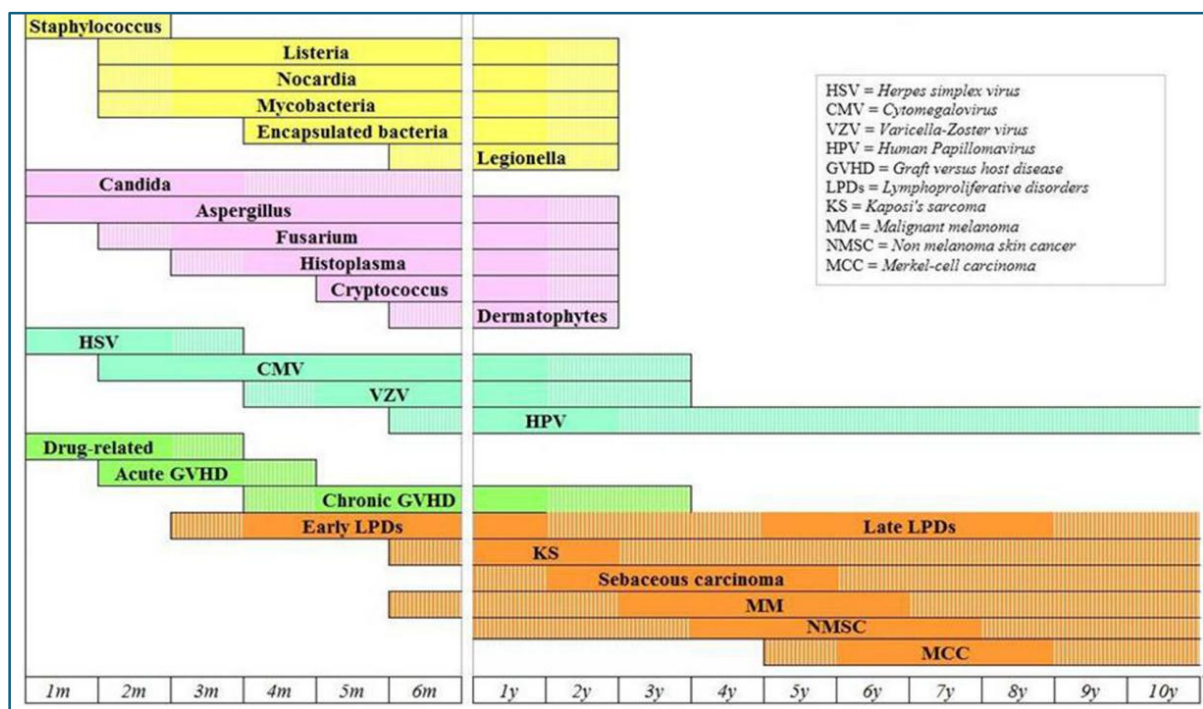


Figure 1 : schéma des différents complications cutanées chez les transplantés d'organes .

1. Évaluation clinique avant la transplantation :

La prise en charge dermatologique optimale des receveurs de transplantation d'organes (RTO) doit commencer avant la transplantation. Certaines caractéristiques dermatologiques et conditions morbides peuvent aider à prédire les complications dans la phase post transplantation. D'un autre côté, certaines affections telles que les démangeaisons associées à une insuffisance hépatique devraient s'améliorer après la transplantation. Le traitement de certaines affections dermatologiques, telles que les verrues, peut-être plus facile s'il est effectué avant la procédure de transplantation. Malheureusement, les directives de dépistage dermatologique dans les RTO sont variables et reposent principalement sur des avis d'experts[3].

2. Complications cutanées infectieuses précoces après une transplantation d'organe solide :

Dans les mois qui suivent immédiatement la transplantation, plusieurs problèmes dermatologiques peuvent apparaître. Les affections les plus pertinentes sont les maladies infectieuses, les maladies non infectieuses liées aux médicaments et les affections néoplasiques telles que les troubles lymphoprolifératifs et le sarcome de Kaposi. La fréquence et la gravité de ces affections ont tendance à s'atténuer avec le temps, à mesure que la dose de médicaments immunosuppresseurs diminue. Environ 70 % des infections cutanées graves apparaissent au cours des 3 premiers mois suivant la transplantation. Les infections virales et fongiques sont bien plus fréquentes que les infections bactériennes. Des effets secondaires spécifiques des

médicaments et certains événements indésirables paradoxaux d'origine immunitaire peuvent également survenir.

2.1. Infections virales :

2.1.1. Virus Varicelle-Zona :

L'infection par le virus varicelle-zona (VZV) est une infection virale fréquente dans les RTO. Le VZV, après une première phase virémique, correspondant aux manifestations cliniques de la varicelle, se localise dans les ganglions sensoriels des nerfs spinaux où il reste, au stade latent, pendant de nombreuses années après l'apparition primaire[4]. infection; la réactivation du VZV conduit à l'état clinique connu sous le nom d'herpès zoster. L'âge et l'immunosuppression sont des facteurs importants augmentant le risque de réactivation du VZV. En fait, environ 30 % des patients immunodéprimés [5], y compris les OTR, développent un zona au fil du temps. Lorsque le zona apparaît sous sa forme typique et simple, le diagnostic est assez simple. Parfois, les lésions cutanées du zona sont nécrotiques ou s'étendent au-delà du dermatome primaire avec des lésions vésiculaires disséminées similaires à celles de la varicelle (zona disséminé ou zona varicelliforme) [6]. La principale complication du zona est la névralgie post herpétique caractérisée par une douleur brûlante persistant des mois ou des années après la résolution des manifestations cutanées aiguës. L'administration précoce de médicaments antiviraux peut réduire le risque de développer une névralgie post herpétique. Les patients atteints d'herpès zoster ophtalmique disséminé, trijumeau ou présentant une atteinte du ganglion géniculé (syndrome de Ramsay-Hunt) doivent être traités par acyclovir intraveineux 10 mg/kg trois fois par jour.[7]. L'herpès zoster dermatomique localisé peut être traité avec des médicaments

antiviraux oraux tels que le valacyclovir 1 g trois fois par jour ou le famciclovir 500 mg trois fois par jour. Une prophylaxie secondaire par VZV IgG peut être utilisée dans les cas les plus graves. La vaccination pré-greffe par vaccin vivant atténué est recommandée pour les candidats à la greffe séronégatifs pour le VZV, car l'immunosuppression augmente le risque de complications herpétiques sévères. L'utilisation de vaccins vivants atténués montre une bonne efficacité protectrice contre la varicelle, le zona et la névralgie postherpétique. Cependant, cette protection diminue considérablement avec l'âge des patients. Le vaccin contre le zona est un vaccin vivant atténué indiqué pour la prévention du zona et de la névralgie postherpétique chez les personnes de 50 ans ou plus. Ce vaccin est contre-indiqué chez les patients immunodéprimés tels que les receveurs d'organes[8].

2.1.2. Virus Herpès Simplex :

L'infection par le virus de l'herpès simplex (HSV) dans les RTO peut être localisée dans des zones inhabituelles présentant des aspects pseudo-métamériques. Contrairement au zona, l'infection par le HSV a tendance à récidiver périodiquement. Un traitement utilisant des analogues nucléosidiques oraux (acyclovir, valacyclovir et famciclovir) est conseillé[9].

2.1.3. Molluscum Contagiosum :

Le Molluscum contagiosum (MCV) est une lésion cutanée causée par le Poxvirus, un virus à ADN. Il s'agit d'une pathologie fréquente dans les RTO caractérisée par des papules ombilicales arrondies uniques ou, plus souvent, multiples. (Figure). Dans les RTO, l'infection par le MCV peut avoir des

présentations étendues et atypiques (3 à 6,9 %) , avec des lésions inflammatoires ou géantes, c'est-à-dire des nodules de plus de 0,5 à 1 cm de diamètre. Lorsque les lésions du MCV sont localisées dans la région génitale, elles peuvent être considérées comme une maladie sexuellement transmissible. Le diagnostic est clinique. Les lésions sont traitées par cryothérapie, curetage ou laser à colorant pulsé. Le dépistage des autres maladies sexuellement transmissibles est préconisé en cas de lésions génitales[10].

2.1.4.Cytomégalovirus :

L'infection à cytomégalovirus (CMV) est fréquente dans les OTR. La maladie associée au CMV a tendance à se localiser initialement dans l'organe transplanté, mais peut ensuite se propager de manière systémique à d'autres organes. Les manifestations cutanées liées au CMV sont rares dans les OTR.

Les lésions cutanées apparaissent plus souvent au niveau buccal et périanal, sous forme de nodules hyperpigmentés ou de plaques souvent ulcérées, ou sous forme d'exanthème diffus avec des aspects vasculitiques ou vésicules purpuriques. Le diagnostic clinique de l'infection par CMV basée sur des lésions cutanées est difficile. L'examen histologique des lésions suspectes est utile pour montrer des cellules cytomégaliennes typiques contenant de grands corps d'inclusion intranucléaires et intracytoplasmiques dans l'endothélium des vaisseaux dermiques. La maladie à CMV est significativement associée à un risque accru de rejet de greffe. L'infection à CMV est traitée efficacement par le Ganciclovir ; cependant, ces dernières années, des souches de cytomégalovirus résistantes au Ganciclovir (GR-CMV)

apparaissent, provoquant des infections difficiles à gérer : une réduction de l'immunosuppression est conseillée ; d'autres médicaments utiles pour le traitement de cette affection sont le Foscarnet, les immunoglobulines intraveineuses et le léflunomide [11].

2.1.5.Trichodysplasie Spinulosa :

La trichodysplasie spinulosa (TS) est une maladie cutanée rare, bénigne mais défigurante, causée par le polyomavirus associé à la trichodysplasie spinulosa survenant lors d'une primo-infection presque exclusivement dans les RTO en conséquence du traitement immunosuppresseur, en particulier dans les RTO pédiatriques. Elle se caractérise par des papules folliculaires érythémateuses ponctuelles (1 à 3 mm de diamètre) avec des épines kératiniques protrusives apparaissant sur le visage, en particulier dans la région centrale, et sur les oreilles, parfois également sur les extrémités et le tronc (Fig). Le diagnostic peut être posé cliniquement ou en réalisant une biopsie cutanée. Le traitement est difficile. La maladie répond à la réduction du régime immunosuppresseur. L'utilisation de cidofovir ou de rétinoïdes topiques et de médicaments systémiques, tels que le valganciclovir, a été proposée dans des cas sélectionnés[13].



Figure 2 : Trichodysplasia spinulosa avec papules folliculaires érythémateuses caractéristiques et épines kératosiques protrusives sur le nez et les joues [12].

2.2. Infections bactériennes :

2.2.1.Folliculite :

Le terme folliculite fait référence à l'inflammation des follicules pileux causée principalement par *Staphylococcus aureus* et représente l'infection bactérienne la plus fréquente survenant au cours de la phase précoce après la transplantation. Les lésions typiques sont des boutons apparaissant sur le visage, la poitrine, le dos, les bras, les jambes et les fesses. Le traitement repose sur des antiseptiques topiques et des antibiotiques comme la mupirocine ou l'acide fusidique[14].

2.2.2.Impétigo :

L'impétigo est une autre affection bactérienne qui survient fréquemment dans les RTO au cours de la première année post-transplantation; il s'agit d'une infection bactérienne superficielle causée par *Staphylococcus aureus* ou streptocoque bêta-hémolytique. La présentation la plus courante consiste en

des plaques érodées jaunâtres apparaissant sur la peau du visage et des membres, qui peuvent être douloureuses ou démanger. La variante bulleuse de l'impétigo, caractérisée par de grosses cloques, est généralement causée par *Staphylococcus aureus* produire toxines exfoliantes, c'est-à-dire les sérine protéases, qui clive spécifiquement la desmoglérine 1. Cette infection peut être évitée en se lavant les mains. Elle peut être traitée par des antibiotiques topiques tels que la mupirocine ou l'acide fusidique[15].

2.2.3.Érysipèle et cellulite :

L'érysipèle est une infection bactérienne aiguë du derme et des vaisseaux lymphatiques superficiels. Les infections plus profondes, impliquant le derme et le sous-cutané, sont appelées cellulite. L'agent causal le plus courant est le streptocoque du groupe A. Si des lésions bulleuses, hémorragiques ou nécrotiques apparaissent, d'autres germes, tels que *Staphylococcus aureus* ou des bactéries à Gram négatif, sont plus probablement impliquées. Les lésions cutanées peuvent s'accompagner de symptômes systémiques tels que fièvre, fatigue, maux de tête et vomissements. Les principaux facteurs de risque d'érysipèle chez les patients immunocompétents sont la stase veineuse, l'obésité et la présence de fissures dans les espaces interdigitaux ; dans les OTR, l'immunosuppression est un facteur contributif supplémentaire. Les patients doivent être conscients de l'importance d'une hygiène adéquate des pieds afin de prévenir l'infection. Cette affection peut être traitée efficacement par des antibiotiques systémiques, tels que les aminopénicillines. En cas d'apparition de lésions hémorragiques ou nécrotiques, l'identification de l'agent causal, c'est-à-dire streptocoque du groupe A ou *Staphylococcus aureus*, est conseillé, et un traitement associant les céphalosporines de

première génération aux aminosides doit être envisagé car les bactéries Gram-négatives peuvent également être impliquées [16].

2.2.4. Infections bactériennes opportunistes :

Certaines bactéries opportunistes, comme Actinomyces, Mycobactéries, Legionella, Listeria, et Nocardie sont responsables d'infections graves dans les RTO. Les infections cutanées causées par ces bactéries se manifestent fréquemment sous forme de papules ou de nodules, souvent associées à des abcès.

2.3. Infections Fongiques :

Les champignons sont la cause la plus fréquente d'infection cutanée dans les OTR, avec une incidence cumulée de 50 % dans les pays occidentaux. Ils apparaissent principalement au cours des 2 premières années après la transplantation d'organe, notamment chez les patients âgés et chez les RTO.

2.3.1. Infections fongiques superficielles :

Les mycoses superficielles sont les infections fongiques les plus fréquentes dans les OTR (60 %) et les moins graves. Elles sont principalement causées par Candida albicans, Malassezia furfur, Dermatophytes, et Fusarium et affectent généralement la couche la plus superficielle de la peau (couche cornée) et les annexes cutanées, telles que les cheveux et les ongles[17].

La Candidose est une infection fongique provoquée par des levures du Genre Candidose, regroupant plus de 20 espèces, dont la plus commune Est Candida Albicans. les levures résident normalement dans le tractus intestinal et peuvent être trouvées sur les muqueuses et la peau sans provoquer d'infection. La prolifération de ces organismes peut être associée à des

symptômes. Les infections cutanées apparaissent généralement sous la forme de zones rougeâtres et de démangeaisons entourées de petites papules et pustules discrètes. La candidose peut se développer dans la bouche ou la gorge, ce qu'on appelle le muguet, plus fréquemment caractérisé par des plaques blanches, ou dans le vagin avec des démangeaisons, des brûlures et des écoulements. Diffusé Candidose l'infection peut survenir chez les patients immunodéprimés hospitalisés et est associée à des taux de mortalité élevés si elle n'est pas traitée. L'épidémiologie des espèces hospitalières s'est orientée vers des souches non albicans résistantes au fluconazole. Les directives thérapeutiques indiquent que les échinocandines constituent actuellement le meilleur choix pour les patients gravement infectés. Sinon, la candidose locale peut être traitée par des agents antifongiques topiques.

La levure *Malassezia furfur* peut causer du pityriasis versicolor, une affection courante plutôt banale également fréquemment observée chez les patients immunocompétents, caractérisée par des plaques cutanées squameuses et décolorées. Les folliculites du tronc et du visage sont également une manifestation courante de *Malassezia* observée au cours des premiers mois après la transplantation chez les RTO. Le traitement repose sur des agents topiques tels que le kétoconazole ou le soufre sélénium. Les récurrences sont très fréquentes.

2.3.2.Dermatophytes :

Sont un groupe de champignons qui provoquent couramment des maladies de la peau chez les animaux et les humains, comprenant trois genres : *Microsporum*, *Epidermophyton*, et *Trichophyton*. Les infections

dermatophytiques sont transmises par d'autres individus affectés ou sont acquises par contact avec le sol ou avec des animaux affectés tels que les chiens, les chats, les chevaux, les oiseaux ou d'autres animaux. Les infections dermatophytes, également appelées teignes, peuvent toucher la peau, les cheveux et les ongles. Lésions cutanées se caractérisent par des plaques rouges, arrondies et prurigineuses, avec une propagation périphérique lente. L'atteinte des ongles se caractérise par des ongles épaissis et décolorés. L'atteinte capillaire se caractérise généralement par une chute localisée des cheveux avec desquamation et croûtes. Ces infections chez les greffés immunodéprimés sont plus agressives, étendues et réfractaires au traitement que dans la population générale. Les infections cutanées peuvent être traitées par des agents antifongiques topiques. Les lésions cutanées généralisées et les lésions des ongles et des cheveux doivent être traitées de manière systémique avec des médicaments antifongiques, notamment des azolés et de la terbinafine.

2.3.3. Infections fongiques des tissus mous

Les infections cutanées plus profondes impliquant le derme et l'hypocutané sont moins fréquentes (1 %) mais plus graves que les infections superficielles dans les RTO. Leur incidence est plus élevée au cours des premiers mois suivant la transplantation, même si le risque persiste pendant de nombreuses années après la transplantation. Les principaux facteurs de risque sont le jardinage et les conditions de travail avec des contacts fréquents avec le sol ou les plantes[18].

2.3.4.Mycétome :

Mycétome mycotique ou eumycétome est une infection fongique chronique de la peau et du tissu sous-cutané, plus fréquemment observée chez les hommes et provoquée par différents champignons, notamment *Madurella mycetomatis*, particulièrement fréquent en Afrique; *Madurella grisea*, commun en Amérique du Sud; et *Pseudallescheria boydii* (*Scedosporium apiospermum*), plus fréquemment observé aux États-Unis, mais également signalé en Europe. Il se présente généralement comme une masse unique et indolore, principalement sur le pied, se développant lentement jusqu'à ce qu'elle s'ulcère et libère un exsudat purulent avec des grains. Le traitement du mycétome est généralement une combinaison de thérapies médicales et chirurgicales. L'ablation chirurgicale est réalisée d'abord dans l'eumycétome, suivie d'un traitement médical prolongé par l'itraconazole ou le voriconazole[19].

2.3.5.Sporotrichose :

Aussi appelé La maladie du rosier est causée par le champignon *Sporothrix schenckii*. La sporotrichose cutanée est la forme la plus courante et survient chez les personnes qui ont manipulé du matériel végétal contaminé. La sporotrichose pulmonaire est rare et survient après l'inhalation de spores fongiques provenant de l'environnement. La sporotrichose disséminée touche généralement les personnes immunodéprimées. Les lésions cutanées sont caractérisées par des nodules répartis le long des vaisseaux lymphatiques, à partir de la zone entourant la lésion primaire. Ces nodules grossissent progressivement et ont tendance à devenir pustuleux et ulcérés. Le diagnostic de sporotrichose est posé par l'examen histopathologique révélant une

infection granulomateuse et par la culture des tissus infectés. Le traitement le plus courant est l'itraconazole, pris par voie orale pendant 3 à 6 mois. Une solution buvable d'iodure de potassium saturé trois fois par jour est une autre option de traitement. Les patients présentant des formes sévères de sporotrichose sont généralement traités par amphotéricine B.

2.3.6. Alternariose :

Fait référence aux infections causées par *Alternaria* espèces, à pigmentation foncée ou dématiées, moisissures cosmopolites trouvées dans le sol. Environ 80 espèces et variétés ont été reconnues, la plus connue étant *Alternaria alternata*; *Alternaria* peut provoquer des infections des tissus mous chez les patients immunodéprimés. Le signe clinique initial est une macula, qui se transforme en un nodule pavimenteux, parfois croûteux, rougeâtre violacé, souvent ulcéré (Figure 3). La chirurgie est le meilleur traitement, surtout si la lésion est bien délimitée. L'administration systémique de médicaments antifongiques, tels que l'amphotéricine B ou les imidazoles, peut constituer une option thérapeutique supplémentaire [20].



Figure 3: lésions nodulaires ressemblant à des tumeurs avancées *Alternaria* infection chez un patient transplanté hépatique [20].

2.3.7. Aspergillose :

Le terme aspergillose fait référence à un large éventail de maladies causées par des champignons du genre *Aspergille*, par exemple, *Aspergillus fumigatus*.

Le plus souvent, l'aspergillose se présente sous la forme des infections respiratoires chroniques. Chez les patients immunodéprimés, des infections des tissus mous et des infections disséminées ont été décrites. Sur la peau, *Aspergillus fumigatus* provoque des plaques ou nodules érythémateux et des lésions de type cellulite . Le traitement médical actuel de l'aspergillose invasive comprend le voriconazole et l'amphotéricine B liposomale en association avec un débridement chirurgical[21].

3. Complications néoplasiques précoces :

3.1. Le sarcome de Kaposi :

Le sarcome de Kaposi (SK) iatrogène est une tumeur relativement courante dans les RTO avec un risque 84 à 500 fois plus élevé que dans la population générale. Il est plus fréquent chez les hommes âgés et apparaît généralement plus tôt que les autres cancers de la peau, avec un intervalle moyen d'environ 1 an depuis la transplantation. L'incidence cumulée maximale du SK est atteinte au cours des 2 premières années suivant la transplantation et reste stable par la suite. L'incidence du SK est particulièrement élevée dans les RTH car le risque de transmission de l'infection à HHV8 du donneur au receveur est beaucoup plus élevé lors d'une procédure de transplantation hépatique que lors d'autres procédures d'allogreffe[22]. Dans le processus oncogène, la réactivation d'une infection latente à HHV8 due à une immunosuppression médicamenteuse semble jouer un rôle important. Lorsque la virémie dépasse les 100 copies par μg d'ADN, le pronostic se dégrade. De plus, le risque de développer un SK augmente lorsque la cyclosporine est utilisée comme médicament immunosuppresseur. Les polymorphismes des gènes promoteurs de l'IL-6 et de l'IL-8 et de HLA DRB1*04 augmentent le risque de développer un SK [23].

Le SK est une tumeur multifocale de type vasculaire qui apparaît sur la peau et les muqueuses avec des macules, des papules, des plaques et des nodules rougeâtres-violacés, principalement sur les membres inférieurs et les pieds ou, rarement, disséminés ; parfois, son apparition est précédée d'un œdème des membres inférieurs (Figure). Contrairement au modèle de

croissance lente observé dans la population générale, le SK dans les RTO peut avoir un modèle agressif et à croissance rapide.



Figure 4 : Lésions papuleuses et en forme de plaque du sarcome de Kaposi survenant sur un œdème chez un patient transplanté rénal[23] .

La réduction ou l'arrêt du traitement immunosuppresseur doit être la première manœuvre thérapeutique à envisager dans le SK post-transplantation. Des données récentes suggèrent que le remplacement d'un traitement immunosuppresseur par un inhibiteur de mTOR pourrait être associé à une régression complète. Pour les lésions cutanées isolées, une approche attentiste peut être suivie. Une radiothérapie locale, un traitement chirurgical ou une thérapie au laser peuvent également être envisagés[24].

3.2. Troubles lymphoprolifératifs :

Après une transplantation d'organe solide, l'incidence des troubles lymphoprolifératifs augmente en raison de l'état d'immunosuppression iatrogène. Le risque présente une forme en forme de U, étant le plus élevé au

cours de la première année après la transplantation, diminuant par la suite, puis augmentant à nouveau 5 ans ou plus après la transplantation[25].

La plupart des lymphomes se développant chez les patients transplantés sont liés à la réactivation du virus Epstein-Barr (EBV) et sont des lymphomes à cellules B. Les lymphomes à cellules T sont plus rares et pour la plupart sans rapport avec l'infection par l'EBV. Le lymphome anaplasique à grandes cellules (LAGC) est la maladie lymphoproliférative à cellules T post-transplantation la plus fréquemment observée chez les patients transplantés, et le LAGC cutané est le lymphome avec manifestations cutanées le plus courant. Les ALCL systémiques et cutanés sont CD30 positifs et expriment des marqueurs des lymphocytes T. mais l'ALCL cutané est toujours négatif pour la kinase du lymphome anaplasique (ALK), tandis que l'ALCL systémique peut être ALK positif ou négatif, et la positivité de l'ALK est un facteur pronostique négatif . L'ALCL cutané peut apparaître dans différentes zones du corps, se développer très lentement et s'étendre aux ganglions lymphatiques régionaux dans 10 % des cas. La présentation typique est celle de lésions solitaires ou multiples, rouges et surélevées qui ont tendance à persister, à s'ulcérer et, parfois prurigineuses. Ces lésions peuvent parfois involuer spontanément mais le taux de récurrence est élevé (40 %). Pour un diagnostic correct, une analyse cytogénétique sur le sang est nécessaire ; la découverte d'une translocation 6p25.3 dans le contexte d'une maladie lymphoproliférative à cellules T est spécifique d'un ALCL cutané primitif Lorsque la lésion est confinée à une seule zone, la radiothérapie ou l'excision chirurgicale entraîneront une rémission totale chez 95 % des patients. En cas de lésions multiples dans différentes zones du corps, un traitement systémique est nécessaire et les principaux

médicaments utilisés sont les inhibiteurs de l'histone désacétylase, comme le vorinostat et la romidepsine, et le rétinoïde bexarotène. Une réduction de l'immunosuppression doit également être envisagée [26].

4. Réactions de déséquilibre immunitaire et auto-immunité :

4.1. Maladie du greffon contre l'hôte :

Contrairement au rejet d'allogreffe, où les cellules de l'hôte reconnaissent le tissu greffé comme non-soi, en cas de maladie du greffon contre l'hôte (GVHD), le tissu greffé reconnaît comme non-soi les cellules hôtes et déclenche une réponse immunitaire contre elles. La GVHD est une affection généralement observée après une greffe allogénique et, moins fréquemment, autologue, de moelle osseuse ou de cellules souches. Dans de rares cas, cette affection peut survenir après une transplantation d'organe solide, principalement une transplantation hépatique, car le foie contient une grande quantité de lymphocytes immunocompétents. Les estimations d'incidence de la GVHD lors d'une transplantation hépatique varient de 0,5 à 2 %. Une GVHD aiguë et chronique peut être observée. La GVHD aiguë est observée au cours des 100 premiers jours après la transplantation, avec un délai moyen de 28 jours dans les LTR. Les principaux organes cibles de la GVHD aiguë comprennent la moelle osseuse, la peau, le tractus gastro-intestinal et le foie, avec cytopénie, dermatite, entérite et hépatite. La peau est généralement le premier organe touché par la GVHD ; ainsi, les dermatologues jouent un rôle important dans le diagnostic et le traitement de cette maladie potentiellement mortelle. Les manifestations cutanées comprennent des macules et des papules érythémateuses généralisées accompagnées d'érythrodermie et de

bulles dans les cas les plus graves ; 73 % des LTR atteints de GVHD aiguë décèdent dans les 6 mois suivant la transplantation, principalement en raison d'un état septique causé par des infections bactériennes ou fongiques. Les schémas thérapeutiques les plus efficaces utilisés pour traiter la GVHD aiguë dans les LTR comprennent les antagonistes de l'IL-2 (basiliximab ou daclizumab), l'alefacept, un inhibiteur de CD2, ou les inhibiteurs du TNF- α . Les manifestations chroniques de la GVHD apparaissent récemment et se caractérisent par une défaillance organique pouvant être mortelle. La peau est principalement concernée par des manifestations de type lichen plan ou sclérodermie, difficiles à gérer. Plusieurs schémas thérapeutiques ont été proposés mais des recommandations thérapeutiques fortes ne peuvent être formulées en raison de l'absence d'études prospectives. Les modalités de traitement comprennent l'utilisation de stéroïdes et d'inhibiteurs de la calcineurine, la photophérèse, la thalidomide, l'hydroxychloroquine, les analogues de la vitamine A, les agents cytostatiques (par exemple, le méthotrexate, le cyclophosphamide), le rituximab, l'alemtuzumab, l'étanercept et l'imatinib [27].

4.2. Auto-immunité et réactions immunitaires paradoxales :

La prévention du rejet d'organe est la raison pour laquelle des médicaments immunosuppresseurs sont actuellement utilisés chez les patients transplantés. Le système immunitaire est bien équilibré et un traitement immunosuppresseur peut parfois conduire à une perturbation de cet équilibre en supprimant des fonctions immunorégulatrices spécifiques, entraînant des réactions paradoxales telles qu'une auto-immunité ou l'apparition de réactions immunologiques normalement supprimées. Certaines

maladies auto-immunes ou liées au système immunitaire ont été occasionnellement rapportées après une transplantation d'organe solide.

4.3. Pemphigoïde bulleuse :

La pemphigoïde bulleuse (BP) est une maladie auto-immune chronique rare caractérisée par des bulles sous-épidermiques récurrentes apparaissant sur le tronc et les membres et par la présence d'anticorps spécifiques contre des antigènes situés à la jonction dermo-épidermique, dont BP180 et BP230. Des manifestations prodromiques avec démangeaisons diffuses et manifestations de type urticaire peuvent précéder l'apparition de lésions bulleuses manifestes. La pemphigoïde bulleuse survient occasionnellement dans les OTR, notamment après une transplantation rénale ou hépatique, étant probablement le résultat d'une dérégulation immunitaire conduisant à l'auto-immunité. Cela pourrait également représenter une complication liée au médicament, particulièrement associée à l'exposition aux inhibiteurs de mTOR, et elle a été associée à un rejet chronique d'allogreffe chez des patients transplantés rénaux. Le diagnostic de PB est posé par biopsie cutanée et examen histologique ultérieur, complétés par des études immunochimiques. L'examen direct par immunofluorescence documente les dépôts linéaires d'IgG et de C3 à la jonction dermo-épidermique, tandis que les autoanticorps circulants dirigés contre les antigènes BP180 et BP230 peuvent être détectés par immunoblot, immunoprécipitation ou immuno-enzymatique (ELISA). Si la PB est causée par un rejet d'allogreffe, le retrait de l'organe rejeté entraîne une rémission complète. Si la PB apparaît comme une complication liée au médicament, l'arrêt du médicament responsable et son remplacement par d'autres, comme le mycophénolate, provoque une régression de la PB

modalités de traitement les mieux établies chez les patients immunocompétents comprennent l'utilisation de stéroïdes topiques ou systémiques, ou de tétracyclines systémiques[28].

4.4. Dermatose à IgA linéaire :

La dermatose à IgA linéaire (LAD) est une maladie bulleuse auto-immune rare caractérisée par la présence de dépôts d'IgA linéaires au niveau de la zone de la membrane basale (BMZ) avec des anticorps auto-immuns IgA réagissant aux composants de l'hémidesmosome et de la membrane basale (antigènes BP180, BP230 et LAD285). LAD a été associée à d'autres maladies auto-immunes telles que la maladie cœliaque, les troubles lymphoprolifératifs et le lupus érythémateux disséminé. Dans les OTR, des dermatoses linéaires à IgA ont été rarement rapportées. Il existe plusieurs rapports faisant état de LAD en tant que condition d'origine médicamenteuse, principalement associée à l'utilisation de la vancomycine et régressant après l'arrêt de la vancomycine. Les signes cliniques typiques comprennent des démangeaisons et une éruption érythémateuse avec des lésions annulaires typiques associées à des cloques. Le diagnostic est posé par des études histologiques et d'immunofluorescence directe montrant la présence de dépôts d'IgA linéaires au niveau de la membrane basale. Une modification du régime immunosuppresseur peut modifier l'évolution de cette maladie. Le principal médicament utilisé pour le traitement du dermatite à IgA idiopathique dans les RTO est la dapsons [29].

4.5. La dermatite atopique :

La dermatite atopique ou eczéma atopique est une maladie cutanée inflammatoire chronique courante caractérisée par une peau sèche et des épisodes récurrents d'éruption inflammatoire et prurigineuse. La physiopathologie reste mal définie. Deux hypothèses principales ont été proposées. La première suggère un dysfonctionnement immunitaire primaire avec un déséquilibre des sous-ensembles de lymphocytes T et une prédominance de lymphocytes Th2 ; cela entraîne une surproduction de cytokines associées aux cellules Th2 et une perturbation secondaire de la barrière épithéliale. La deuxième hypothèse propose un défaut primaire de la barrière épithéliale conduisant à une dérégulation immunologique secondaire, entraînant une inflammation. Cette hypothèse est étayée par la documentation d'une association entre des mutations de la filaggrine, une protéine filamentaire qui se lie aux fibres kératiniques des cellules épithéliales, et une dermatite atopique précoce. L'administration topique d'inhibiteurs de la calcineurine est connue pour améliorer la dermatite atopique dans les cas réfractaires. Par conséquent, leur administration pour prévenir le rejet d'une greffe d'organe devrait réduire la gravité des symptômes chez les patients transplantés souffrant de la maladie. Des cas d'apparition ou d'aggravation de dermatite atopique suite à une transplantation d'organe ont cependant été rapportés. Les enfants sont plus fréquemment touchés que les adultes et le délai moyen entre la transplantation et l'apparition de l'eczéma atopique est de 12 mois. Les LTR sont plus fréquemment concernés que les autres RTO. La pathogenèse de la dermatite atopique dans les RTO est encore mal comprise. Un rôle causal du tacrolimus systémique a été proposé, mais une dermatite

atopique a également été observée dans les OTR traités par la cyclosporine ou l'azathioprine. Il a été suggéré que le tacrolimus pourrait modifier la perméabilité intestinale, conduisant les allergènes alimentaires à traverser plus facilement la barrière intestinale et provoquant une sensibilisation. De plus, le tacrolimus pourrait être associé à une production accrue de cytokines Th2, telles que l'IL-4, l'IL-5 et l'IL-13, qui sont les principaux médiateurs des maladies atopiques. Comme approche thérapeutique, la photothérapie et les stéroïdes topiques peuvent être envisagés. L'arrêt du tacrolimus et son remplacement par d'autres médicaments immunosuppresseurs, tels que le mecophynolate mofetil, peuvent aider. Sur la base de données très limitées, il a été proposé que les patients atopiques pourraient avoir un risque accru de rejet aigu d'une greffe d'organe [30, 31].

4.6. Psoriasis :

Le psoriasis touche environ 3 % de la population générale avec quelques variations géographiques. peut-être en raison de facteurs génétiques et environnementaux. Dans la forme la plus courante, à savoir le psoriasis en plaques, il se caractérise par des plaques érythémateuses et squameuses réparties dans des zones typiques du corps telles que le cuir chevelu, le tronc et la surface extenseur des membres supérieurs et inférieurs. Le modèle pathogénique actuel implique à la fois l'immunité innée et adaptative et considère les interactions complexes entre les cellules dendritiques, les lymphocytes T et les kératinocytes.

Il existe des preuves selon lesquelles l'utilisation de l'immunosuppresseur bélatacept, un bloqueur sélectif de la costimulation des lymphocytes T, peut

augmenter le risque de développer un psoriasis après une transplantation d'organe solide, sur la base d'un mécanisme mal compris. L'immunosuppression des OTR améliore généralement le psoriasis dans les OTR psoriasiques. Cependant, des patients occasionnels, quel que soit le régime immunosuppresseur reçu, peuvent développer des formes rares et sévères de psoriasis après transplantation, comme le psoriasis pustuleux généralisé, de type von Zumbusch, constitué de pustules étendues apparaissant sur fond érythémateux. Traiter le psoriasis sévère dans les OTR peut représenter une tâche difficile. Les stéroïdes systémiques et les rétinoïdes peuvent être des options thérapeutiques appropriées. Quelques rapports de cas indiquent l'efficacité de l'étanercept.

5. Complications cutanées tardives après une transplantation d'organe solide :

La principale complication cutanée à long terme des OTR est la survenue d'un cancer de la peau autre que le mélanome (NMSC), c'est-à-dire un carcinome basocellulaire (CBC) et un CSC, affectant une proportion significative de patients après des années de transplantation. Hormis les tumeurs et les lésions préneoplasiques, les problèmes les plus courants à long terme sont les infections virales chroniques.

5.1. Infections chroniques à Virus du Papillome Humain :

Les papillomavirus humains sont des virus à ADN double brin divisés en cinq genres (alpha, bêta, gamma, mu et nu), comprenant plus de 150 types identifiés chacun par un numéro. Selon leur tropisme, les papillomavirus humains (HPV) sont divisés en HPV muqueux (genre alpha) et cutanés (genres

bêta, gamma, mu et nu). Le genre alpha, en particulier les types HPV 16 et 18, est principalement responsable du développement du carcinome du col de l'utérus. Les VPH du genre bêta ont été identifiés pour la première fois dans les verrues plates et les lésions maculaires, rouges, brunes ou achromiques, ainsi que dans les CSC cutanés, de patients atteints d'une maladie cutanée héréditaire autosomique récessive rare, l'épidermodysplasie verruciforme (EV). Les verrues et lésions génitales liées au VPH sont fréquemment observées dans les RTO, approchant les 85 % à 5 ans, quelle que soit le médicament immunosuppresseur utilisé. Comme le cas pour les patients immunocompétents, les verrues des RTO apparaissent plus fréquemment sur les mains, les pieds et le visage, mais sont généralement plus verruqueuses, grisâtres, de plus grande taille et ont tendance à converger vers de grandes plaques [32].

5.2. Lésions pré-cancéreuses :

5.2.1. Kératose actinique :

Les kératoses actiniques (KA) sont des lésions courantes, survenant principalement sur les zones cutanées chroniquement exposées au soleil, telles que le cuir chevelu, le visage, le décolleté, le dos des mains et les jambes. Ils apparaissent généralement sous la forme de petites lésions discrètes, grises, rouge clair ou brunes, souvent légèrement surélevées, avec une surface rugueuse et une desquamation . La peau environnante est régulièrement photo-endommagée, avec relâchement, pigmentation marbrée, présence de lentigines solaires et de télangiectasies. Au départ, les AK sont presque discrets et sont plus facilement reconnaissables au toucher plutôt qu'à la vue, comme si l'on passait un doigt sur du papier de verre.

Les kératoses actiniques sont des lésions dynamiques. Ils peuvent disparaître avec une protection solaire et réapparaître avec le temps. Histologiquement, elles se caractérisent par des kératinocytes atypiques à noyaux pléomorphes, répartis principalement dans la couche basale de l'épiderme, et par un trouble de la maturation normale ordonnée des kératinocytes. Les changements histologiques peuvent, au moins en partie, ressembler à ceux observés dans les CE et certains auteurs considèrent l'AK comme un CE in situ. Plus conformes à leur comportement biologique, les AK peuvent être considérées comme des lésions précancéreuses et des précurseurs de CE invasifs. La plupart des AK ne progressent pas vers le CE. Les caractéristiques suggérant une progression comprennent une hypertrophie rapide, une douleur à la pression, un diamètre supérieur à 1 cm, un saignement ou une ulcération.

Les AK sont très fréquentes dans les OTR (30 à 40 %) en particulier chez les patients âgés qui ont été exposés à de fortes doses cumulatives de rayonnement solaire. Pour leur aspect hyperkératosique fréquent, elles peuvent être confondues avec des verrues virales.

Le processus de transformation des AK en SCC est plus rapide chez les RTO que dans la population générale. Le nombre d'AK incidents influence le risque de développer un CE, et le risque augmente significativement lorsque 20 AK ou plus sont présents. Les stratégies utiles pour la prévention des AK sont la réduction de l'exposition au soleil et l'utilisation régulière d'écrans solaires avec un indice de protection solaire élevé. Des données récentes

suggèrent qu'une supplémentation en nicotinamide de 1 g par jour pourrait réduire le fardeau des AK et le risque de développer de nouveaux CE.

Dans les RTO, le traitement des AK doit être particulièrement agressif. Selon le concept de cancérisation sur le terrain, la peau photo endommagée entourant une AK présente un risque plus élevé d'être affectée par d'autres AK. L'utilisation d'agents topiques, efficaces sur les AK étendues à l'ensemble de la zone photo endommagée, est plus efficace que la destruction de lésions individuelles. Les principaux médicaments utilisés à cette fin sont : le 5-fluoruracile topique (5FU), qui représente le traitement standard ; l'imiquimod, qui module la réponse immunitaire en libérant de l'IFN α ; et thérapie photodynamique [33,34].

5.2.2.Porokératose :

La porokératose est une autre lésion précancéreuse due à un trouble clonal de la kératinisation pouvant parfois conduire au développement d'un CSC invasif. Les lésions sont plus fréquemment multiples et localisées sur les membres (Figure. Ils apparaissent sous la forme de petites plaques atrophiques entourées d'une crête hyperkératosique distinctive appelée lamelle cornoïde. À l'examen histologique, l'aspect parakératosique colonnaire typique, appelé lamelle cornéenne, est évident dans le contexte d'une peau kératinisée normale. Le traitement de la porokératose est plus difficile que celui des AK. Tant une stratégie attentiste qu'un traitement médical, par exemple 5FU, dérivés de la vitamine D, ou des traitements plus destructeurs, comme la cryothérapie ou l'électrodessection, peuvent être envisagés[35].



Figure 5 : deux lésions de porokératose sur le membre inférieur d'un greffé rénal [35].

5.3. Tumeurs cutanées :

Il est bien connu que les RTO courent un risque plus élevé de développer un cancer. Les tumeurs épithéliales cutanées représentent le type de tumeur maligne le plus courant dans les RTO. Les RTO courent également un risque plus élevé de développer un mélanome malin et des cancers plus rares tels que le carcinome à cellules de Merkel ou le carcinome sébacé.

Le carcinome basocellulaire et le carcinome épidermoïde, sont les tumeurs les plus courantes dans les RTO. L'incidence cumulée augmente avec le temps écoulé depuis la transplantation. En Australie, l'incidence cumulée augmente d'environ 7 % la première année après la transplantation jusqu'à plus de 70 % après 20 ans de transplantation. En Italie, elle passe d'environ 6% à 5 ans jusqu'à 11% après 10 ans de transplantation. Les RTO ont un risque 65 à 250 fois plus élevé de développer un CE et un risque 10 à 16 fois plus élevé

de développer un CBC. par rapport à la population générale. Le délai moyen entre la transplantation et le premier néoplasme est généralement de 5 à 6 ans ; Les BCC apparaissent un peu plus tôt que les SCC. Les CE dans les RTO sont plus agressifs et moins différenciés que les CE dans la population générale. Le rapport carcinome basocellulaire/carcinome épidermoïde (CBC/CE) de 4 : 1 dans la population générale est généralement inversé dans les RTO, à l'exception des receveurs de greffe du foie.

Étant une population particulièrement à haut risque, les OTR présentent des facteurs à la fois généraux et spécifiques augmentant le risque de développer un néoplasme. Les hommes courent un risque plus élevé que les femmes. Avoir un âge plus avancé au moment de la transplantation augmente le risque de développer une néoplasie et réduit le délai moyen entre la transplantation et l'apparition de la première tumeur. Les patients plus âgés au moment de la transplantation et traités avec un régime immunosuppresseur plus intense présentent un risque de cancer plus élevé et c'est pourquoi les transplantés hépatiques courent un risque plus élevé de développer des cancers de la peau que les autres OTR. L'exposition au soleil, le phototype cutané et l'immunosuppression jouent également un rôle important. Une exposition prolongée au soleil au cours de la vie, notamment chez les patients de phototype Fitzpatrick clair (I-II-III), est un facteur de risque majeur d'apparition d'un cancer de la peau. En fait, l'incidence cumulée du NMSC est nettement plus élevée dans les zones géographiques présentant un indice UV plus intense, comme l'Australie. Les coups de soleil pendant l'enfance augmentent considérablement le risque de cancer, en particulier de CBC. Concernant l'immunosuppression, une durée et une posologie plus élevées du

traitement immunosuppresseur augmentent le risque de cancers de la peau tandis que le rôle des différents immunosuppresseurs est controversé[36].

Les antécédents familiaux ou personnels de tumeurs cutanées ou de lésions précancéreuses sont un facteur important à considérer dans l'évaluation du risque. Dans les RTO noirs, les CE se localisent principalement dans les zones non exposées au soleil, comme la région inguinale-génitale, où le HPV et les inflammations chroniques et/ou les processus cicatriciels se produisent plus fréquemment.

5.3.1. Le carcinome basocellulaire :

Provient probablement de cellules souches de follicules pileux. et se caractérise par une perte fréquente de fonction de patched 1 (PTCH1), conduisant à l'activation constitutive de la voie Hedgehog. Le CBC nodulaire est observé plus fréquemment sur le visage et le cou et se présente sous la forme d'une papule ronde, nacrée, de couleur chair, avec des télangiectasies. Avec le temps, sa taille augmente et s'ulcère.

Le CBC superficiel, se présentant fréquemment sous la forme de lésions multiples, sont plus fréquemment observés sur la partie supérieure du tronc ou sur les épaules sous la forme d'une petite plaque érythémateuse bien circonscrite. Sa croissance est lente, avec une tendance limitée à être envahissante. Alors que les lésions nodulaires sont associées à une exposition chronique au soleil, les lésions superficielles sont principalement liées à des épisodes répétés de coups de soleil dans l'enfance[37].

5.3.2. Le carcinome épidermoïde :

Dérive de la transformation maligne des kératinocytes épidermiques normaux. Un événement pathogène critique est la perte fonctionnelle du gène suppresseur de tumeur TP53 conduisant à une résistance apoptotique. Le CSC invasif survient fréquemment sur la peau endommagée par le soleil en raison d'une kératose actinique préexistante ou de la maladie de Bowen. Cette dernière est une forme intra épidermique de CE caractérisée par une plaque de couleur rouge avec une bordure irrégulière et une surface croûteuse ou squameuse .

Le CE invasif se présente sous la forme d'un nodule cutané rouge surmonté d'une croûte, douloureux lors d'une légère pression sur la lésion. Il peut également se présenter sous la forme d'un ulcère peu profond aux bords surélevés, ou d'une corne cutanée[38] .

5.3.3. Le kératoacanthome (KA) :

C'est une tumeur de bas grade provenant des glandes pilo-sébacées, ressemblant beaucoup au CE ou étant une variante du SCC invasif. Il se présente comme un Nodule lisse en forme de dôme à croissance rapide, surmonté d'une ulcération cratériforme centrale avec un bouchon kératinique ou une corne. Il peut disparaître spontanément en plusieurs mois ou, rarement, évoluer vers un CE invasif .

Le KA peut être multiple et éruptif dans les RTO. Le risque de métastases régionales pour les CSC invasifs passe de 2 à 3 % dans la population générale à 8 % dans les RTO. Les lésions de plus de 2 cm, celles situées sur l'oreille externe ou la lèvre, celles présentant un envahissement péri neural ou peu

différenciées à l'examen histologique, ont un risque plus élevé de propagation métastatique. Les métastases des lésions du front, des paupières, des joues et des oreilles se produisent dans les ganglions lymphatiques parotidiens, tandis que les métastases des lésions des lèvres se situent principalement dans les ganglions lymphatiques sous-mentonniers et sous-maxillaires . Le taux de mortalité post-transplantation pour CE est faible, 4,94 pour 100 000 années-personnes[39].

5.3.4.Mélanome malin :

Le mélanome malin (MM), provenant des mélanocytes, les cellules produisant de la mélanine à la jonction dermo-épidermique, est une autre tumeur maligne cutanée importante survenant dans les RTO avec un risque 2 à 8 fois plus élevé que dans la population générale. La mortalité due au MM dans les OTR est estimée à environ 11,48 pour 100 000 années-personnes. Le délai moyen entre la transplantation et le premier diagnostic de mélanome est de environ 5 ans. Le risque est particulièrement élevé dans les RTO traités par azathioprine ou par anticorps polyclonaux[40].

Les facteurs de risque établis pour le MM comprennent un phénotype cutané clair, un grand nombre de naevus mélanocytaires communs et atypiques, des antécédents familiaux de mélanome, des antécédents de coups de soleil répétés pendant l'enfance et, pour le mélanome du visage et du cou, une exposition cumulée au soleil. L'immunosuppression est un facteur contributif supplémentaire. Les RTO, en particulier ceux présentant des facteurs de risque établis de mélanome, doivent être étroitement surveillés après la transplantation.

Le MM survenant dans les RTO a un pronostic plus sombre avec un taux de mortalité élevé (risque 2,98 fois plus élevé) par rapport aux patients non transplantés. Cependant, le pronostic mauvais concerne le MM aux stades T3–T4, tandis que le MM aux stades T1–T2 a une évolution similaire à celle du MM dans la population générale[41].

Le mélanome est l'une des tumeurs malignes dérivées d'un donneur les plus souvent signalées et mortelles avec un taux de transmission élevé, probablement dû à la dormance des cellules de mélanome dans l'organe donneur . Le MM dérivé d'un donneur évolue rapidement et est hautement mortel, la plupart des patients présentant une maladie métastatique ; Le pronostic des patients atteints de mélanome métastatique est sombre, avec un taux de survie à 5 ans compris entre 5 et 19 %. Les donneurs d'organes potentiels doivent être soigneusement sélectionnés pour déceler des antécédents de mélanome et des lésions suspectées. Chez les patients transplantés rénaux atteints d'un mélanome métastatique acquis par un donneur, l'arrêt de l'immunosuppression, l'explantation de l'organe transplanté et de nouveaux traitements ciblant le mélanome, y compris les thérapies ciblées, le dabrafenib et le trametinib, ainsi que l'inhibiteur du point de contrôle immunitaire nivolumab, ont été proposé [42].

5.3.5.Carcinome à cellules de Merkel :

Le carcinome à cellules de Merkel (MCC) est un cancer cutané agressif rare provenant de cellules de Merkel, des cellules rondes au cytoplasme peu abondant et présentant à la fois des caractéristiques épithéliales et neuroendocrines, situées dans la couche basale de l'épiderme. Environ 80 %

des tumeurs MCC sont positives pour un polyomavirus MC intégré de manière clonale. Le virus est largement répandu dans la population générale, la majorité des personnes étant positives aux anticorps spécifiques du polyomavirus MC. L'exposition chronique au soleil, le teint clair et l'immunosuppression sont des facteurs de risque supplémentaires.

L'incidence du MCC est beaucoup plus élevée dans les OTR que dans la population générale, avec un risque 10 à 24 fois plus élevé. Dans les OTR, le MCC a également un comportement plus agressif et rapidement progressif. L'incidence est 70 % plus élevée chez les hommes que chez les femmes. Les patients transplantés après 50 ans courent un risque plus élevé. Plus de 50 % des OTR atteints de MCC décèdent dans les 2 ans suivant le diagnostic[43].

5.3.6. Le Carcinome Sébacé :

Les tumeurs annexielles comprennent les tumeurs épithéliales bénignes ou malignes avec différenciation vers l'épithélium du follicule pileux, les glandes sudoripares eccrines ou apocrines ou les glandes sébacées. Les tumeurs malignes annexielles, en particulier le carcinome sébacé, sont plus fréquentes dans les OTR que dans la population générale. Le carcinome sébacé est une tumeur rare provenant des glandes sébacées. Les OTR ont un risque 3 à 100 fois plus élevé de développer cette maladie. Le substrat physiopathologique pourrait être l'instabilité des microsatellites et la perte de l'expression de hMSH2, comme observé dans le syndrome de Muir-Torre, démasqué par l'utilisation de médicaments immunosuppresseurs. Le délai moyen entre la transplantation et le diagnostic de la tumeur est de 7,1 ans. Alors que dans la population immunocompétente, le carcinome sébacé

survient souvent dans la zone péri-orbitaire, dans les RTO, il a presque toujours une distribution extra-orbitaire (Figure); la diffusion métastatique est exceptionnelle. Cette tumeur peut être traitée efficacement par une large excision locale[44].

6. Effets secondaires précoces et tardifs des médicaments :

Plusieurs effets secondaires et réactions indésirables particulières peuvent être associés à l'exposition à différents régimes utilisés pour prévenir le rejet d'organe.

6.1. Corticothérapie Systémiques :

Les corticoïdes systémiques même à faible dose (ex. prednisone 5 mg per os par jour) sont responsables de plusieurs problèmes dermatologiques. complications chez plus de 50 % des patients exposés. Certaines affections sont liées à leur effet androgène, comme l'acné stéroïdienne, la folliculite, l'hypertrichose et l'hirsutisme ; d'autres sont liés à l'altération de la production de collagène et d'élastine, comme la fragilité cutanée, l'érythrose faciale, le purpura, la télangiectasie, les vergetures distendues et une cicatrisation altérée des plaies. Beaucoup de ces complications apparaissent tôt après le début du traitement et peuvent persister dans le temps.

L'Acné stéroïdienne et aggravation d'une acné préexistante sont observés plus fréquemment chez les RTO plus jeunes. L'acné stéroïdienne est caractérisée par des comédons érythémateux monomorphes, des papules et des pustules sur le visage et la partie supérieure du tronc. Les stéroïdes systémiques peuvent également aggraver une acné préexistante accompagnée de lésions nodulokystiques. L'acné est généralement traitée par des rétinoïdes

topiques (adapalène et tazarotène 0,1 %) en association avec du peroxyde de benzoyle 2,5 %. Dans les cas plus graves, des tétracyclines systémiques ou de l'isotrétinoïne peuvent être envisagées. Le Syndrome de Cushing exogène à caractéristiques cushingoïdes est une affection survenant chez 25 % des patients traités par des doses élevées de stéroïdes ($> 7,5$ mg) et se caractérise par une redistribution de la graisse corporelle entraînant une obésité du tronc, une bosse de bison et un visage lunaire. La condition peut s'améliorer en réduisant la dose de stéroïdes.

Fragilité cutanée, des ecchymoses, un purpura et une atrophie cutanée peuvent survenir quelques semaines après la première dose de stéroïdes. L'atrophie cutanée liée aux stéroïdes est généralement permanente et ne peut s'améliorer que légèrement après l'arrêt des stéroïdes. Stries distendues sont une complication courante liée à l'utilisation de stéroïdes systémiques, en particulier chez les jeunes RTO ; les vergetures apparaissent généralement sur l'abdomen, les cuisses et les fesses et sont très difficiles à traiter bien qu'elles ne représentent qu'un problème esthétique.

6.2. Cyclosporine :

L'utilisation de la cyclosporine provoque souvent une hyperplasie gingivale et des altérations de l'unité pilo-sébacée telles qu'une hypertrichose, une hyperplasie sébacée, de l'acné, une folliculite, des kystes épidermiques et une kératose pilaire. Hypertrichose est une complication courante survenant chez les RTO prenant de la cyclosporine (70 %) et est causée par l'inhibition d'un facteur nucléaire sur les cellules souches du follicule pileux. On constate une augmentation de la densité et de la longueur des poils sur le visage, le

tronc, le dos des mains et des pieds et, parfois, sur les fesses. Cette condition est traitée pour des méthodes esthétiques.

Pour les poils foncés, une épilation au laser à l'alexandrite ou au laser Nd:YAG peut être envisagée. L'Hyperplasie sébacées se caractérise par de multiples papules ombiliquées jaunâtres (2 à 5 mm) sur le visage dues à des glandes sébacées hyperplasiques contenant de petits sébocytes indifférenciés avec de gros noyaux et peu de lipides cytoplasmiques . Ils constituent une complication courante (30 %) du traitement à la cyclosporine et sont traités pour des méthodes esthétiques avec méthodes destructrices topiques, telles que la cryothérapie, les peelings chimiques superficiels ou laser CO₂ . Acné est une affection relativement courante survenant chez les enfants et les jeunes adultes recevant de la cyclosporine après une transplantation d'organe. Elle est typiquement nodulokystique . Le traitement le plus efficace est l'isotrétinoïne orale. Hyperplasie gingivale est une complication fréquente chez les OTR prenant de la cyclosporine (30 %), apparaissant généralement après les premiers mois de traitement. Les facteurs de risque associés à une incidence plus élevée de cette complication sont la plaque dentaire et la gingivite. La croissance gingivale commence dans la gencive interproximale labiale antérieure et est parfois si grave qu'elle nécessite une intervention chirurgicale. La première étape thérapeutique consiste à améliorer l'hygiène bucco-dentaire. Il a été prouvé que l'utilisation d'un dentifrice contenant de l'azithromycine aide à inverser la prolifération. La réduction de la dose de cyclosporine peut améliorer l'état. Une gingivectomie au dioxyde de carbone ou au laser Nd:YAG peut être envisagée dans les cas réfractaires[45].

6.3. Tacrolimus :

L'utilisation du tacrolimus, quelle que soit la dose, a été associée, notamment chez la femme, à une alopécie due à éffluvium télogène (29%) , une perte de cheveux diffuse et non cicatricielle, possiblement liée à une vasoconstriction induite par le tacrolimus. cette complication apparaît après 1 à 14 mois de traitement et doit être discutée avec le patient avant la transplantation. Le minoxidil topique à 5 % une fois par jour peut aider[46].

6.4. Azathioprine :

L'azathioprine (AZA) est un médicament immunosuppresseur dérivé de la thiopurine qui est utilisé comme épargneur cortisonique. L'AZA provoque chez 2% des patients une réaction d'hypersensibilité apparaissant 1 à 4 semaines après le début du traitement avec fièvre, arthralgie, myalgie, nausées, vomissements et plusieurs types de manifestations cutanées, notamment le syndrome de Sweet, l'érythème noueux, la pustulose exanthématique généralisée aiguë, la vascularite leucocytoclasique et une éruption non spécifique. Les symptômes s'améliorent dans les 5 jours suivant l'arrêt du médicament. La réintroduction est contre-indiquée en raison du risque de réactions potentiellement mortelles. Des réactions de photosensibilité et une perte de cheveux ont également été décrites en association avec le traitement par AZA[47].

6.5. Mycophénolate Mofétil :

L'utilisation du mycophénolate mofétil (MMF) est rarement associée à des effets secondaires cutanés. La complication la plus courante est stomatite aphteuse caractérisé par des ulcères buccaux avec une pseudo-membrane

grisâtre. Les patients recevant un traitement d'association avec des inhibiteurs du MMF et de mTOR courent un risque plus élevé de développer une aphtose sévère. L'arrêt du MMF entraîne une rémission complète de l'aphtose. D'autres complications, survenant dans une proportion limitée d'OTR traités par MMF, sont acné et œdème périphérique.

6.6. Rapamycine :

L'utilisation des inhibiteurs de mTOR, le sirolimus et l'évérolimus, peut entraîner plusieurs complications cutanées. Ulcères aphteux, appelée stomatite associée aux inhibiteurs de mTOR, est un effet dose-dépendant survenant chez 10 à 20 % des OTR prenant des inhibiteurs de mTOR et est souvent associé à une douleur intense. L'étiologie de ces ulcères est mal comprise. Sa prise en charge est similaire à celle des autres ulcères aphteux, comprenant une hygiène bucco-dentaire adéquate et l'utilisation d'anesthésiques topiques et de stéroïdes. L'arrêt des inhibiteurs de mTOR peut conduire à une résolution complète des symptômes.

Peeling palmoplantaire est une autre complication liée à mTOR qui apparaît au cours du premier mois de traitement. La maladie n'est pas inflammatoire et ressemble à une forme bénigne du syndrome main-pied avec une gêne lors de l'utilisation des mains et des pieds. Les émollients peuvent aider. La condition peut disparaître complètement à l'arrêt du médicament coupable.

Cicatrisation altérée des plaies est une autre complication dose-dépendante importante survenant fréquemment (> 40 %) dans les OTR traités avec des inhibiteurs de mTOR, en raison, au moins en partie, de l'effet

inhibiteur des inhibiteurs de mTOR sur l'activité du facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF), essentiel à la cicatrisation des plaies. Compte tenu du risque de retard de réparation, en cas d'intervention chirurgicale majeure, les inhibiteurs de mTOR doivent être arrêtés au moins 5 jours avant l'intervention chirurgicale et repris 1 à 3 mois après l'intervention chirurgicale. En cas de plaies accidentelles survenant chez des patients immunodéprimés traités par des inhibiteurs de mTOR, une prise en charge classique du soin des plaies est proposée.

Éruption acnéiforme et folliculite sont des complications relativement fréquentes survenant au cours du premier mois de traitement par un inhibiteur de mTOR, plus fréquemment chez les hommes, sans relation dose-réponse claire. Les patients ayant des antécédents d'acné courent un risque plus élevé. Généralement, les lésions surviennent sur le visage, le tronc et les extrémités, et sont plus prononcées dans les zones séborrhéiques. Ils comprennent des papules et pustules érythémateuses avec peu de comédons et de rares lésions nodulaires. Le développement de cette réaction a été attribué à un effet inhibiteur sur la signalisation du facteur de croissance épidermique (EGF). La prise en charge ne diffère pas de la prise en charge habituelle de l'acné. Un autre effet secondaire courant des inhibiteurs de mTOR est œdème périphérique, survenant principalement sur les membres inférieurs, cela a été lié à l'augmentation de la perméabilité vasculaire liée à l'activité réduite du VEGF et conduisant à un lymphœdème, une dermatite de stase et des ulcères veineux chroniques. La prophylaxie comprend la restriction en sel et la thérapie par compression. Dans les cas les plus réfractaires, l'arrêt de l'inhibiteur de mTOR peut être nécessaire. D'autres complications rares des

inhibiteurs de mTOR comprennent vascularite leucocytoclasique , onycholyse , hémorragies éclatées, et granulomes pyogénique [48].

6.7. Globulines antithymocytaires :

L'utilisation de globulines antithymocytaires (ATG) dérivées de lapins dans les OTR peut provoquer maladie sérique , dans une proportion allant de 7 à 27 % des patients. La première manifestation de la maladie sérique est une éruption urticarienne morbilliforme avec des plaques apparaissant d'abord sur l'abdomen, l'aîne ou les aisselles et se propageant ensuite sur tout le corps. Les lésions cutanées sont associées à des manifestations systémiques, notamment fièvre ($> 38,3^{\circ}\text{C}$), polyarthralgie, vascularite des petits vaisseaux, lymphadénopathie et altérations transitoires de la fonction rénale avec réduction du débit de filtration glomérulaire (DFG), ainsi qu'une légère protéinurie et hématurie. Le diagnostic de maladie sérique repose principalement sur les manifestations cliniques. La prise en charge repose sur l'arrêt de l'ATG et l'administration de prednisone orale et de plasmaphérèse[49].

6.8. Anticorps monoclonaux anti-CD25 :

L'utilisation des anticorps monoclonaux anti-CD25 basiliximab et daclizumab peut être associée à réactions d'hypersensibilité aiguë se développant quelques minutes après l'administration du médicament avec urticaire, bronchospasme et hypotension . Un traitement rapide, comme pour les réactions anaphylactiques, doit être instauré[50].

6.9. Bélatacept :

Le bélatacept est une protéine de fusion qui bloque le CD28, un récepteur activateur des cellules T, en se liant et en saturant ses ligands B7-1 et B7-2. Le médicament a des effets secondaires limités . Œdème périphérique et hirsutisme sont les plus fréquents et ont été rapportés respectivement chez 35 et 1 % des patients[51].

6.10. Voriconazole :

L'utilisation du voriconazole pour la prévention des infections fongiques dans les RTO est une pratique habituelle et est associée à de nombreux effets secondaires survenant chez environ 8 % des patients. La réaction cutanée la plus courante est photosensibilité accrue. Cet effet est plus fréquent et plus sévère chez les patients présentant un polymorphisme génétique entraînant une diminution du métabolisme du voriconazole. La photosensibilité accrue peut augmenter le risque de développer des cancers de la peau. L'exposition au voriconazole a été associée à un risque accru de 73 % de carcinome épidermoïde (CSC) (HR 1,73) dans les OTR. Chez les patients à haut risque, il est conseillé de remplacer le voriconazole par le posaconazole ; les stratégies de photoprotection doivent également être encouragées. Les autres effets secondaires liés au voriconazole sont aggravation du psoriasis, de l'alopecie, et prurit[52].

Objectifs du travail :

1. Objectif principal :

l'objectif de notre étude est de décrire les manifestations cutanées et muqueuses consécutives à la greffe d'organe dans notre population ,et d'évaluer leur fréquence.

2. Objectif secondaire :

rechercher les facteurs de risques associées au développements de ces manifestations .

Matériels et Méthodes

1. Type d'étude :

Etude transversale descriptive et analytique colligeant 40 patients transplanté d'organes.

2. Lieu et la date de l'étude :

Etude s'étalant sur une Période 21 ans du janvier 2002 jusqu'au mars 2023 Nous avons colligées tout les transplantées d'organes suivie dans le service de dermatologie au chu Hassan deux de Fès , consultant en cas d'apparition de manifestations cutanées ou dans le cadre du suivi annuelle systématique.

3. Saisie des données :

La saisie des données recueillies sur des fiches d'exploitation, préalablement imprimées.

Pour chaque patient on a remplis une fiche d'exploitation(voir annexe) incluant : le sexe, l'Age , les antécédents de cancers cutanées , les habitudes de photoprotection , le type de greffe , l'indication de la greffe ... à partir des dossiers Hosix du patients puis on a réalisé un examen dermatologique et un examen dermoscopique.

4. Recueil de données :

Le recueil de données a été fait via Excel.

5. Critères d'inclusion :

Tous les transplantés d'organes suivie dans le service néphrologie ou gastrologie de CHU Hassan II.

6. Critères d'exclusion :

Patient décédé ou perdu de vue.

7. Analyse statistique :

L'analyse statistique a été effectuée au service d'épidémiologie, recherche clinique et santé communautaire, à l'aide du logiciel SPSS version 26.

Dans une première étape, nous avons réalisé des statistiques descriptives. Les variables qualitatives étaient décrites en termes de proportions et les variables quantitatives étaient décrites en termes de moyennes et écart-types.

Dans une seconde étape, nous avons réalisé une étude analytique et nous avons cherché l'existence ou non d'une association statistiquement significative entre la dermatose sous jacente et le traitement pris la le patient en utilisant le test de Khi deux par test de chi- deux ou de Fisher on cas de faiblesse des effectifs .

Une valeur $p < 0,05$ a été considérée comme statistiquement significative.

8. Considérations éthiques :

Tous les patients étaient informés au début de l'étude de l'objectif et du déroulement de l'étude, et aussi de leur droit de refuser la participation ou de se retirer après s'ils le souhaitent. Le recueil des données était anonyme et confidentiel. La saisie et la gestion des données étaient également anonymes

et confidentielles, seuls les investigateurs de l'étude avaient accès aux questionnaires et aux données informatisés.

Résultats Descriptifs

1. Données épidémiologiques :

40 patients ont été colligées mais le nombre totale retenu est de 30 sont exclus 3 patients décédé et 7 patients perdu de vue .

1.1. Age :

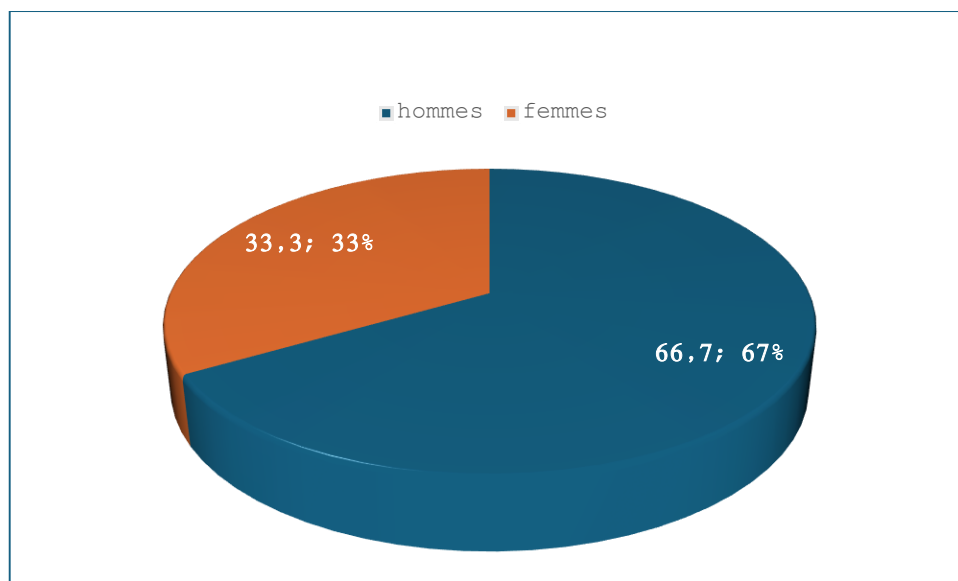
l'âge moyen de nos patients est de 46 ans avec minimum de 20 et maximum de 71 ans. L'écart type est de 15,05.

Tableau 1 : la moyenne d'âge des patients de notre série

Nombre totale	30
moyenne	46,33
Minimum	20
maximum	71

1.2. Sexe :

Dans notre étude on a noté une prédominance masculine 20 hommes 66,6%.



Graphique 1 : Répartition des patients selon le sexe.

2. les antécédents de cancer cutanées :

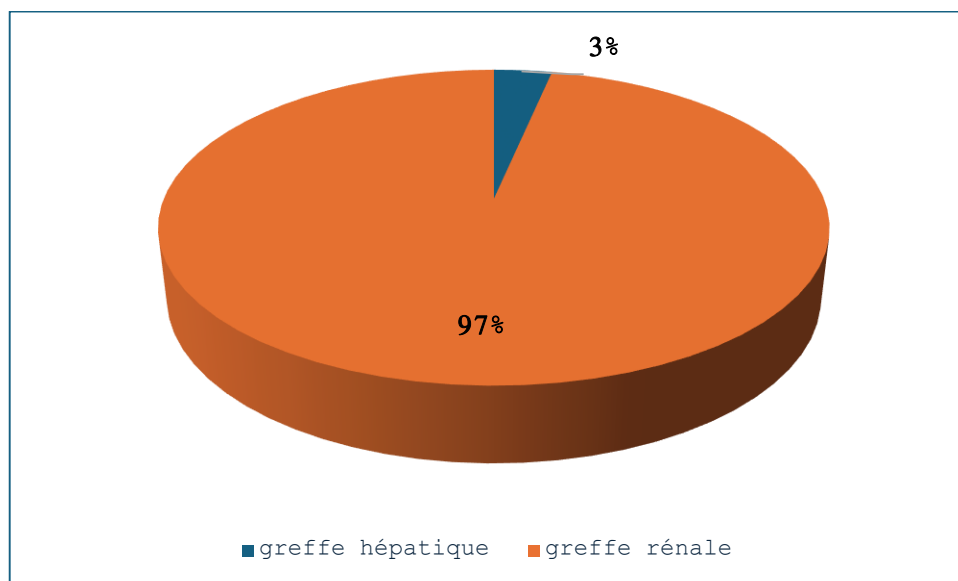
Tous les patients de notre population d'étude n'avait pas de d'antécédents de cancer cutanées .

3. les habitudes de photoprotection :

Tous les patients de notre série n'avait pas des habitudes de photoprotection notamment pas de notion d'application de crème solaire ni de portage de vêtements long .

4. les types de greffe :

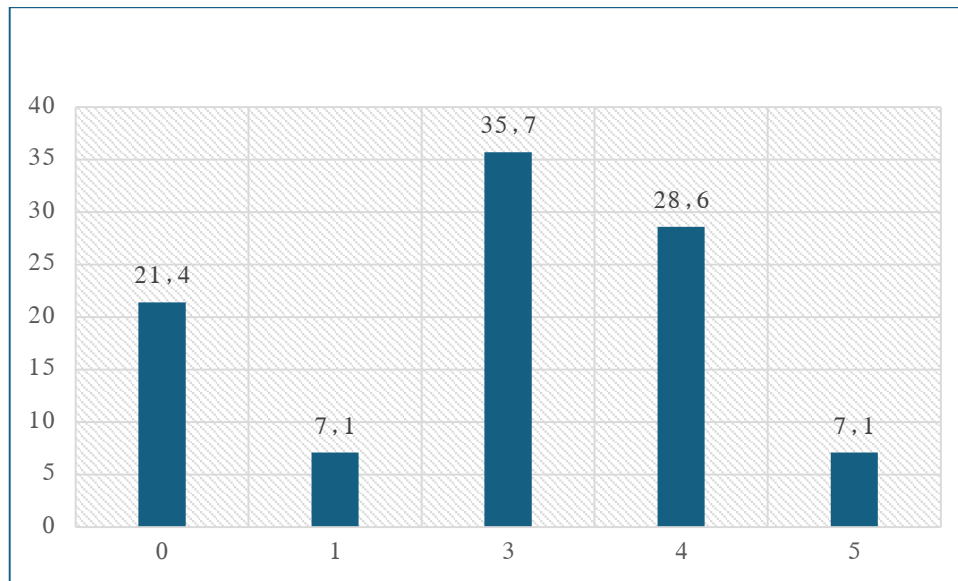
Dans notre étude la greffe rénale était la plus fréquente 29 patients et un seul patient transplanté hépatique.



Graphique 2 : répartition des patients selon le type de greffe.

5. L'indication de la transplantation :

Dans notre échantillon l'indication de la transplantation rénale la plus fréquente était la néphropathie diabétique dans 35,7% suivie de la néphropathie indéterminée dans 28,6% puis la néphropathie hypertensive dans 21,4% , le reflux vesicourétrale est rare dans notre population d'étude 7,1%.



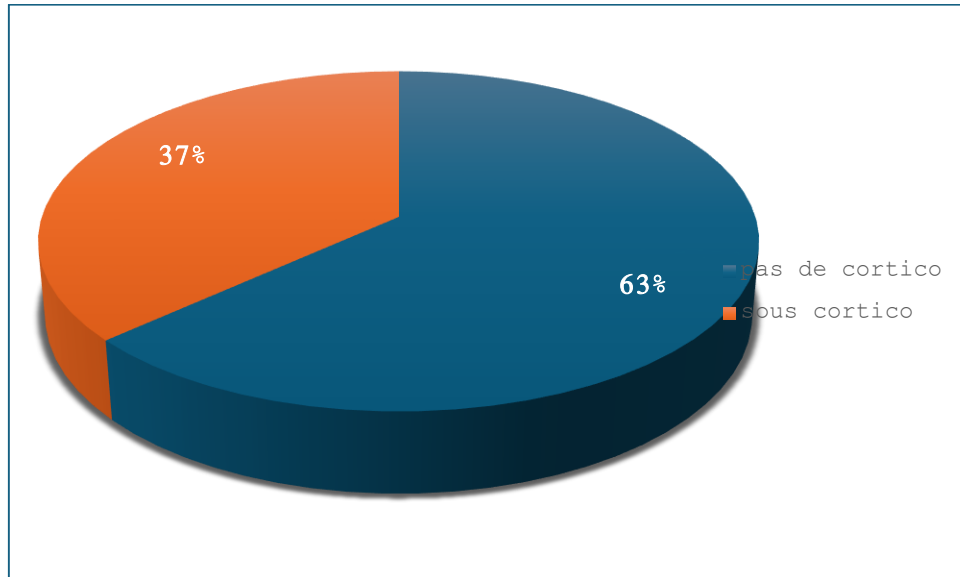
Graphique 3 : Répartition des patients selon l'indication de la transplantation.

6. Délai de transplantation :

Le délai moyen de transplantation de nos malades est de : **9 ans** avec un minimum de 4 ans et maximum de 12 ans .

7. La corticothérapie :

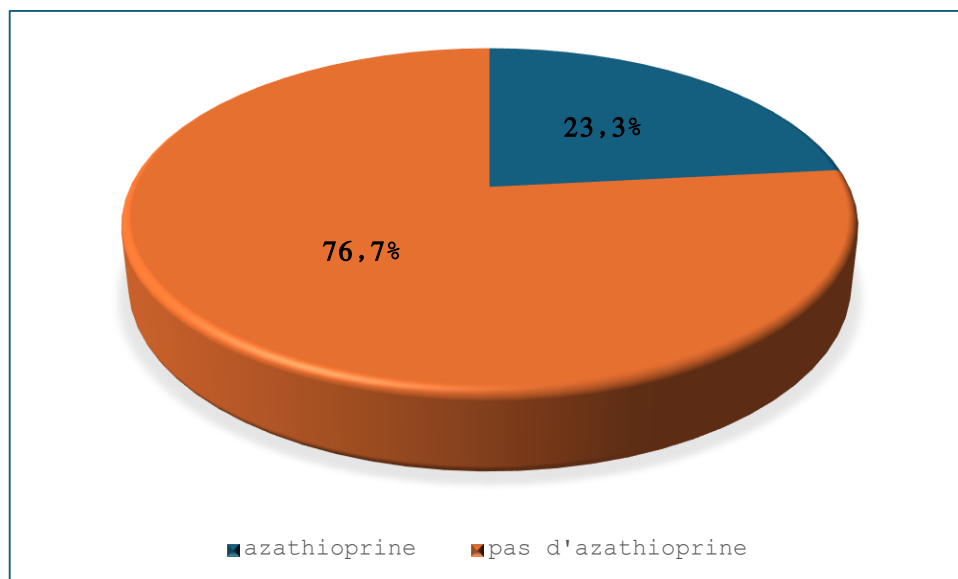
Dans notre série que 11 patients était sous corticothérapie avec une fréquence de 36,6%.



Graphique 4 : Nombre de patients sous corticothérapie.

8. L'azathioprine :

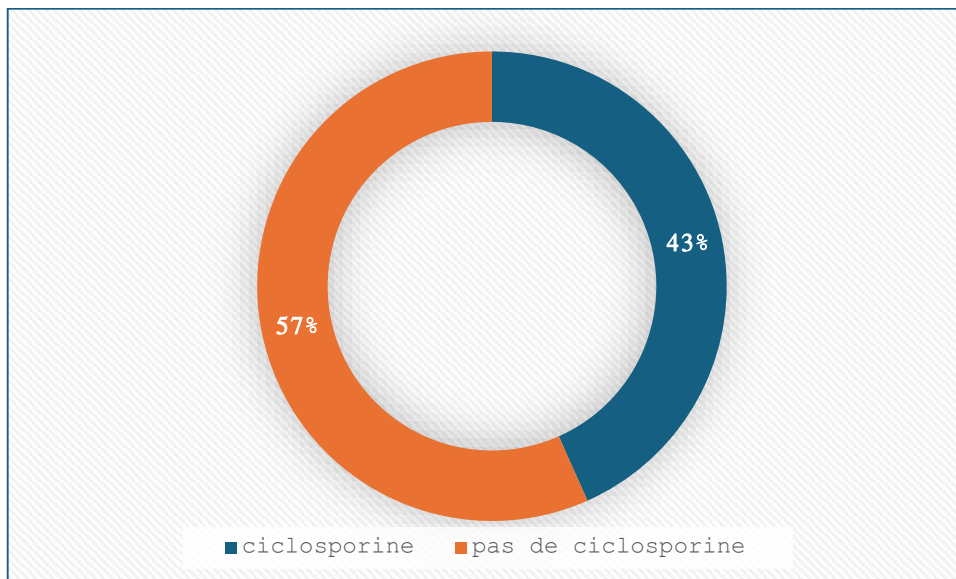
Dans notre série 7 patients était sous azathioprine soit 23,3 % .



Graphique 5 : Répartition des patients selon la prise d'azathioprine.

9. Ciclosporine :

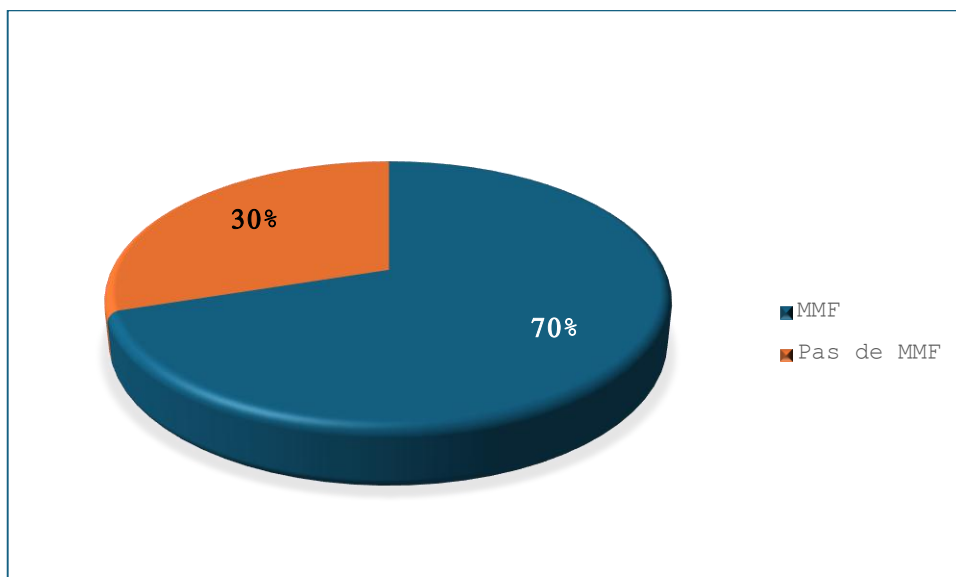
Dans notre série 13 patients étaient sous ciclosporine soit 43,3%



Graphique 6 : Répartition des patients selon la prise de cyclosporine.

10. Mycofénoate Mofetil :

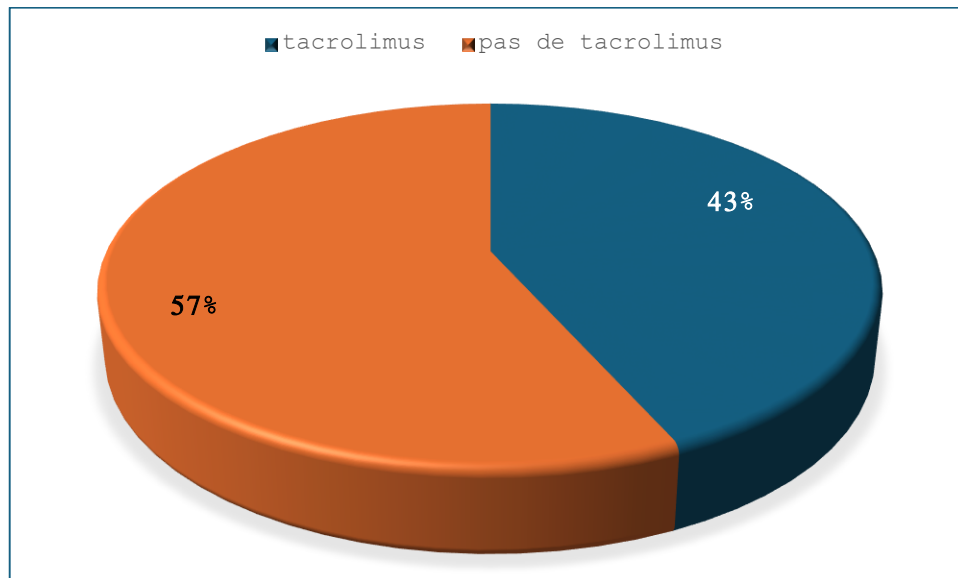
Dans notre série 21 patients étaient sous MMF soit 70% .



Graphique 7 : Répartition des malades selon la prise de MMF.

11. TACROLIMUS :

Dans notre série 13 patients étaient sous Tacrolimus avec un pourcentage de 43%.



Graphique 8 : Répartition de patients selon la prise de Tacrolimus.

12. Répartition des patients selon type de dermatoses :

Dans notre série on a constaté la prédominance des complications infectieuses dans 56, 3%.

Tableau 2 : Répartition des manifestations cutanéomuqueuses chez les patients transplantés.

Complications infectieuses			Complications inflammatoires	Autres complications
Fongiques	virales	Bactérienne		
Intertrigo (10%)	Verrues (16,7%) (Figure 6)	Folliculite (6,9%)	Acné (6,7%) (Figure 8)	KA(6,7%)
Onychomycose (16,7%) (Figure 7)	Condylomes (3,3%)		Eczéma (3,3%)	Calcinose scrotale (3,3%)
Dermatite séborrhéique (6,9%)				



Figure 6 : Image clinique et dermoscopique des verrues chez un transplanté hépatique.



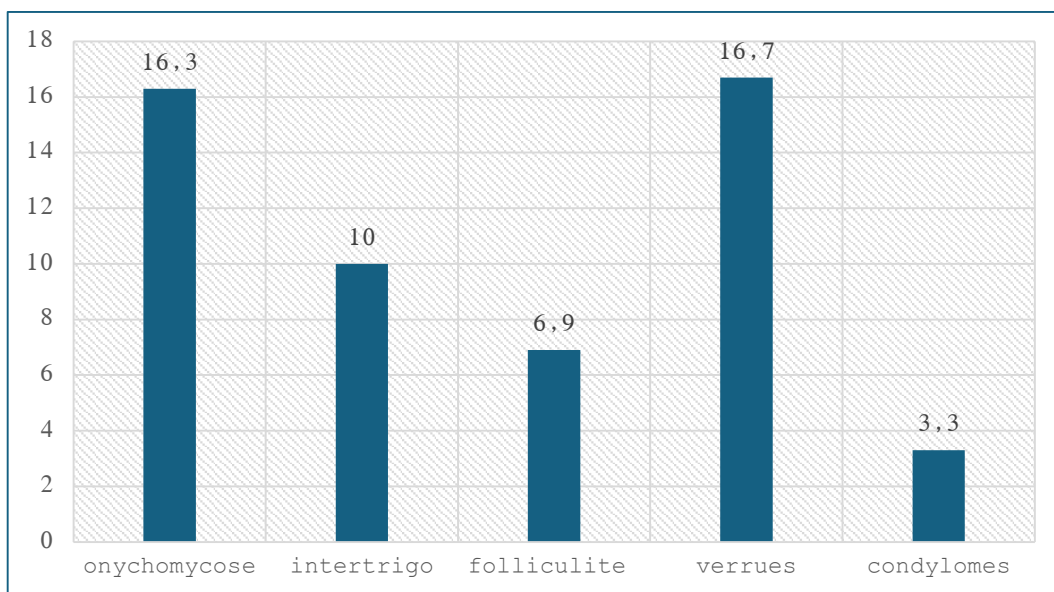
Figure 7 : Folliculite au niveau du tronc chez un transplanté rénale .



Figure 8 : Image clinique et dermoscopique de DS chez un transplanté rénale.

13. Répartition des dermatoses infectieuses :

Dans notre série les dermatoses infectieuses étaient plus fréquentes avec une fréquence élevée des onychomycoses et des verrues représentant 16% des infections cutanées .



Graphique 9: Répartition des dermatoses infectieuses dans notre échantillon.



Figure 9 : Onychomycose chez un transplanté rénale.

14. Les dermatoses liées aux effets indésirables de traitements :

Dans notre série on a constaté un seul cas d'hypertrophie gingivale secondaire à la Ciclosporine et l'acné induite chez deux patients sous Tacrolimus.



Figure 10 : Acné induite chez une patiente sous ciclosporine.

15. Les lésions précancéreuses :

Dans notre échantillon que 2 patients ont présenté des lésions précancéreuses à type de kératoses actiniques .



Graphique 10 : Répartition des Kératoses actiniques chez nos patients.



Figure 11 : Photo clinique et dermoscopique d'une kératose actinique de 1 cm ai niveau supra sourcilière droit sur le plan dermoscopique on note la présence de squames, d'un pseudo réseau érythémateux pigmenté et d'un aspect en Jelly Sign en périphérie.

16. Les lésions néoplasiques :

Le nombre de patients ayant la carcinome basocellulaire est :0

Le nombre de patients ayant le carcinome épidermoïde est : 0

Le nombre de patients ayant le kératoacanthome est :0

Le nombre de patients ayant carcinome de Merkel est : 0

Le nombre de patients ayant carcinome sébacée est : 0

Résultats Analytiques

Résultats de L'analyse bivariée :

1. Facteurs associé à l'onychomycose :

Dans notre série on n' a constaté une association significative entre l'onychomycose et l'âge avancé et la prise de MMF : plus le patient est âgé plus il a le risque de développer une onychomycose.

	Onychomycose		
	Non (N%)	Oui (N%)	La valeur P
Age	60,20+/-7,662	43,56+/-14,65	0,021
sexe			0,14
F	10(100)	0(0)	
H	15(75)	5(25)	
Corticothérapie			0,32
Non	17(85,5)	2(10,5)	
Oui	8(72,7)	3(27,3)	
Azathioprine			1
Non	19(82,6)	4(17,4)	
oui	6(85,7)	1(16,7)	
Ciclosporine			1
Non	14(82,4)	3(17,6)	
Oui	11(84,6)	2(15,4)	
MMF			0,021
Non	8(88,1)	1(11,1)	
oui	17(81,0)	4(19,0)	
Tacrolimus			0,62
non	15(88,2)	2(11,8)	
Oui	10(76,9)	3(23,1)	

2. Facteurs associé à l'Intertrigo :

Dans notre série on n'a constaté une association significative entre la prise de Mycoférolate Mofetil et l'âge avancé et le développement des intertrigos.

	Intertrigo		
	Non (N%)	Oui (N%)	La valeur P
Age	44,6+-14,2	65+-6,0	0,02
Sexe			
Non	17(85,0)	3(15,0°	
Oui	10(100,0)	0(0,0)	
Corticothérapie			0,53
Non	18(94,7)	1(5,3)	
Oui	9(81,8)	3(10,0)	
Azathioprine			1
Non	21(91,3)	2(8,7)	
Oui	6(85,7)	1(14,3)	
Ciclosporine			0,56
Non	16(94,1)	1(5,9)	
Oui	11(84,6)	2(15,4)	
MMF			0,021
Non	6(66,7)	3(33, 3)	
Oui	21(100,0)	0(0,0)	
Tacrolimus			1
Non	15(88,2)	2(11,8)	
Oui	12(92,3)	1(7,7)	

3. Facteurs associé à la Dermatite séborrhéique :

Dans notre série on n' a pas constaté d'association significative entre la prise de traitement immunosuppresseurs et le développement de dermatite séborrhéique

	Dermatite séborrhéique		
	Non (N%)	Oui (N%)	La valeur P
Age	46,26+-14,41	38,00+-6,0	0,02
Sexe			
Non	17(89,5)	2(10,5)	
Oui	10(100,0)	0(0,0)	
Corticothérapie			0,51
Non	16(88,9)	2(11,1)	
Oui	11(100,0)	0(0,0)	
Azathioprine			0,43
Non	21(95,5)	1(4,5)	
Oui	6(85,7)	1(14,3)	
Ciclosporine			0,48
Non	14(87 ,5)	2(12,5)	
Oui	13(100,0)	0(0,00)	
MMF			1
Non	9(100,)	3(33, 3)	
Oui	18(90,0)	2(10,0)	
Tacrolimus			1
Non	16(94,1)	1(5,9)	
Oui	11(91,7)	1(8,3)	

4. Facteurs associé aux Condylomes :

Dans notre série d'étude on n'a pas trouvé d'association significative entre l'âge , le sexe ou les différents schémas thérapeutiques et le développement des condylomes .

	Condylomes		
	Non (N%)	Oui (N%)	La valeur P
Age	46,69+-14,2	36+-6,0	0,49
Sexe			0,33
Non	20(100,0)	0(0,0)	
Oui	9(90,0)	1(10,0)	
Corticothérapie			1
Non	18(94,7)	1(5,3)	
Oui	11(100,0)	0(0,0)	
Azathioprine			1
Non	22(95,7)	1(4,3)	
Oui	7(100,0)	0(0,0)	
Ciclosporine			1
Non	16(94,1)	1(5,9)	
Oui	13(100,0)	0(0,0)	
MMF			1
Non	9(100,0)	0(0,0)	
Oui	20(95,9)	1(4,8)	
Tacrolimus			0,43
Non	17(100,0)	0(0,0)	
Oui	12(92,3)	1(7,7)	

5. Facteurs associé aux Verrues :

Dans notre série d'étude on n'a pas trouvé d'association significative entre l'âge , le sexe ou les différents schémas thérapeutiques et le développement des verrues .

	Verrues		
	Non (N%)	Oui (N%)	La valeur P
Age	45,69+-14,4	51,8+-18,23	0,38
Sexe			1
Non	17(85,0)	3(15,0)	
Oui	8(80,0)	2(20,0)	
Corticothérapie			1
Non	16(84,2)	3(15,8)	
Oui	9(81,8)	2(18,2)	
Azathioprine			0,56
Non	22(95,7)	1(4,3)	
Oui	7(100,0)	0(0,0)	
Ciclosporine			1
Non	16(94,1)	1(5,9)	
Oui	13(100,0)	0(0,0)	
MMF			1
Non	9(100,0)	0(0,0)	
Oui	20(95,9)	1(4,8)	
Tacrolimus			0,43
Non	17(100,0)	0(0,0)	
Oui	12(92,3)	1(7,7)	

Discussion

La transplantation d'organes est le traitement de pathologie caractérisé par une défaillance d'organe vital arrivant à leur stade terminale c'est-à-dire lorsque l'atteinte est telle que l'absence d'un traitement de suppléance met en jeu le pronostic vital du patient. Les manifestations cutanées sont courantes et une conséquence importante de la transplantation d'organes, ils constituent une source de préoccupation pour les patients et les médecins [53]. Les receveurs de greffe d'organes solides et de cellules souches hématopoïétiques sont plus susceptibles de développer des complications cutanées, qui peuvent être classées en complications infectieuses et néoplasiques et les effets secondaires aux traitements immunosuppresseurs [54]. Les infections cutanées peuvent être bactériennes, virales et fongiques. La transplantation d'organes n'aurait pas été possible sans l'introduction d'immunosuppresseurs pour prévenir le rejet d'organe. Cependant, leur utilisation n'est pas sans risques. Ils peuvent entraîner de nombreuses complications. En effet, l'utilisation chronique d'immunosuppresseurs après une transplantation altère l'immunité et expose ces patients à un risque accru de complications cutanéomuqueuses, notamment d'effets secondaires des médicaments, d'effets à médiation immunitaire de l'organe transplanté, d'infections opportunistes et de tumeurs malignes.

Les effets secondaires cutanéomuqueux liés aux médicaments sont dus aux anomalies de la peau et des tissus mous provoqués par des agents immunosuppresseurs, ces derniers peuvent entraîner des modifications anatomiques ce qui augmente la prédisposition aux infections [55]. Plusieurs études ont évalué le problème des lésions cutanées chez les greffés d'organes mais surtout rénaux et hépatiques. Notre série se caractérise par une moyenne d'âge de 46 ans rejoignant celle de la littérature mais plus jeune par rapport à la littérature [56]. Pour le sexe, nos résultats concordent avec la littérature on note la prédominance du sexe masculin [57].

La fréquence accrue des infections chez ces patients est le résultat de leur état immunodéprimé. Le succès à long terme d'une greffe d'organe dépend en grande partie de la prévention du rejet de l'allogreffe. Divers régimes

thérapeutiques ont été utilisés pour modifier la réactivité immunitaire cellulaire de l'hôte.

La flore cutanée résidente des greffés est similaire à celle des personnes normales. Streptocoques du groupe A et *Staphylococcus aureus* sont les organismes responsables les plus courants, semblables aux sujets normaux, dans notre échantillon on constate les infections bactériennes dans 6,9% des cas.

Les infections superficielles par des champignons et des levures sont extrêmement fréquent chez les hôtes immunodéprimés. Bien que de nombreuses infections soient mineures, certaines sont graves et mettent la vie en danger. dans notre population d'étude nous avons noté des intertrigos ,des dermatites séborrhéique, onychomycose dans 10%,6%,16% des cas respectivement ,nos résultats rejoignent celle de Savoi et al [58] .Notre série se caractérise par la prédominance des complications infectieuses, compte tenu de la courte période de transplantation , au cours de laquelle les complications infectieuses prédominent. Nos résultats rejoint celle de l'étude de casa ou les manifestations infectieuses sont les plus fréquentes suivie de manifestations inflammatoires, les manifestation paranéoplasiques était faibles[59,60]. sont aussi en accord avec les indiens et les Latino-Américains qui présentaient aussi une forte prévalence des infections cutanées, et en désaccord avec les études réalisées chez la race caucasiens ou on constate la prédominance des manifestations néoplasiques [61] , cette différence est probablement liées au niveau socio-économique et aux phototypes qui rejoint celui des indiens puisque on est tous des pays en voies de développement.

Dans notre population de patients on a pas constaté de cancer cutanée, peut-être en raison du dépistage dermatologique périodique et de l'éducation sur l'exposition au soleil. De plus, nos patients vivent sous des latitudes avec un risque plus faible de cancer de la peau par rapport aux autres populations. Le cela peut être expliqué également par le régime alimentaire méditerranéen de nos patients ainsi que l'âge jeune de notre population d'étude .Enfin, le

suivi de notre étude (médiane 9 ans) a été un peu court pour constater une dégénérescence néoplasique.

Les facteurs de risque de complications cutanéomuqueuses chez les patients transplantés d'organes ne sont pas clairement définis . nous avons constaté que l'âge avancé et sexe masculin était les facteurs de risques ce qui va dans le même sens de l'étude de EL ARABI et al ainsi que Navaro et Garet.

Le traitement immunosuppresseur utilisé lors d'une transplantation peut entraîner des complications cutanées par toxicité spécifique ou par immunosuppression pouvant mettre la vie en danger. L'azathioprine a une action pro-cancérigène[62] dans notre étude seulement 7 patients étaient sous azathioprine ce qui peut expliquer l'absence de tumeurs cutanées dans notre population d'étude .Le Mycophénolate Mofetil, reçu presque par la plupart tous nos patients , provoque principalement des lésions amphotides, des éruptions acnéiformes et des lésions des ongles dans notre série on a constaté que deux cas d'éruption acnéiformes.

Les corticoïdes, également reçus par tous nos patients, peuvent provoquer une atrophie cutanée, des lésions purpuriques, des éruptions acnéiformes et une rosacé . La toxicité cutanée de la ciclosporine est dominé par l'hyperplasie gingivale, l'hypertrichose, les lésions acnéiformes et la xérose, tandis que celle du tacrolimus est l'alopecie réversible dans notre série on a constaté qu'un seul cas d'hypertrophie gingivale.

Tableau 8 : Comparaison des différentes séries de complications cutanéomuqueuses chez les greffés d'organes.

Série	Incidence des complications cutanéomuqueuses chez les greffés	Période	Age moyen (années) / Sexe	Manifestations cliniques
Navarro et al., 2008 [56]	112 / 1017 (11%)	1979–2007	61 / Hommes++	Cancers de la peau
Chen et al., 2010 [57]	143 / –	2006–2009	50 / Hommes++ (60,8%)	Manifestations infectieuses 17,27% Toxicité des médicaments 16,82% Cancers de la peau 7,27% Autres 58,63%
Savoia et al., 2011 [58]	99 / 282 (35,1%)	2009–2016	60 / Hommes++ (62%)	Manifestations infectieuses 16,7% Cancers de la peau 35,1% Toxicité des médicaments 10,63% Autres 37,57%
Scalbert–Sadones, 2015 [59]	170 / 266 (64%)	2012–2014	55,1 / Hommes++ (64%)	Manifestations infectieuses 34% Cancers de la peau 28% Manifestations inflammatoires 20% Autres 18%
El arabi el al [60]	30 / 86 (34,88%)	2020–2021	42,73 / Hommes++ (73%)	Manifestations infectieuses 53,4% Manifestations inflammatoires 36,6% Lésions précancéreuses 3,3% Autres 6,6%
Notre série	19/32 (63,3%)	2011–2023	46,33/hommes	Manifestations infectieuses 59,3% Manifestations inflammatoires 9% Lésions précancéreuses 6,2

Le traitement des complications cutanéomuqueuses chez les transplantés rénaux est le même que dans la population générale, avec une préférence pour les traitements locaux pour éviter les interactions médicamenteuses. Car sont des organes précieux et l'élimination se fait par voie rénale ou hépatique ou les deux. Néanmoins, les manifestations au pronostic vital ou fonctionnel doivent être traitées par voie orale ou veineuse, nécessitant parfois une réduction de la dose d'immunosuppresseurs. La posologie du médicament doit être adaptée à la fonction rénale dans notre population d'étude tous nos patients ont reçu un traitement local avec une amélioration.

Conclusion

Une évaluation clinique par un dermatologue expert dans les complications des transplantations d'organes, éventuellement dans le cadre d'une clinique de dermatologie de transplantation, est conseillée pour une prise en charge optimale des manifestations cutanées des RTO. Les patients doivent jouer un rôle actif dans la prévention des complications cutanées, et les interventions éducatives peuvent aboutir à une population mieux informée et favoriser un traitement rapide avec une bonne observance thérapeutique et une consultation précoce au moindre signe conduisant à de meilleurs résultats cliniques. Le suivi dermatologique des patients transplantés d'organes nécessite une collaboration entre le dermatologue et le néphrologue et le Gastrologue afin d'anticiper l'apparition des complications cutanéomuqueuses et de les traiter précocement .

Ce travail nous a permis de tracer les différents complications liées à la greffe d'organes dans notre formation hospitalière qui reste des complications acceptables et similaires aux affections courantes de la population générale .Ces résultats sont rassurantes et nous permetts de préserver les mêmes protocoles thérapeutiques de traitement immunosuppresseurs.

Les limites du travail :

Notre étude présente sans aucun doute certaines limites liées à sa conception transversale et à l'hétérogénéité des régimes immunosuppresseurs utilisés sur une longue période, ainsi que la taille réduite de l'échantillon .

Résumés

Résumé

Introduction et objectifs : Les patients transplantés sont à hauts risques d'effets secondaires dermatologiques qui peuvent être classés en complications infectieuses et néoplasiques et les effets secondaires aux traitements immunosuppresseurs. L'objectif de notre étude est de rechercher les manifestations cutanées et muqueuses consécutives à la greffe d'organe, évaluer leur fréquence.

Matériels et méthodes : Étude rétro-prospective descriptive sur une période de 21 ans s'étalant du janvier 2002 jusqu'au mars 2023. Nous avons colligé tous les transplantés d'organes suivis dans notre service de dermatologie, consultant en cas d'apparition de manifestations cutanées ou dans le cadre du suivi annuel systématique.

Résultats : 40 patients ont été colligés mais le nombre total retenu est de 30, dont 3 patients décédés et 7 patients perdus de vue, l'âge moyen est de 46 ans avec un minimum de 20 et un maximum de 71 ans. On note une prédominance masculine 20 hommes 66,6% et 10 femmes 33,3%. Tous les patients n'avaient pas d'ATCD de cancer cutané ni d'habitudes de photoprotection, tous nos patients avaient un phototype 4. Pour les traitements immunosuppresseurs utilisés, on a noté la corticothérapie dans 36%, azathioprine 23%, cyclosporine 43,3%, méthotrexate 70%, tacrolimus 43%. La maladie causale la plus fréquente dans notre échantillon est la néphropathie indéterminée 35%. Les manifestations infectieuses retrouvées dans notre série sont les infections virales notamment les verrues : dans 16,7%, bactériennes essentiellement folliculites 6,9%, fongiques et parasitaires 10%. L'hypertrophie gingivale a été retrouvée chez un seul patient, l'acné induite a été retrouvée dans 6,9%, dans notre série on n'a pas constaté de cas de néoplasie.

Conclusion : Ce travail nous a permis de tracer les différentes complications liées à la greffe d'organes dans notre formation hospitalière qui reste des complications acceptables et similaires aux affections courantes de la population générale. Ces résultats sont rassurants et nous permettent de préserver les mêmes protocoles thérapeutiques de traitement immunosuppresseurs.

Références

- [1] Greendyke WG, Pereira MR (2016) Complications infectieuses et vaccinations dans la population post-transplantation. *Med Clin Nord Am* 100(3):587–598.
- [2] Yanik EL, Smith JM, Shiels MS, Clarke CA, Lynch CF, Kahn AR, Koch L, Pawlish KS, Engels EA (2017) Risque de cancer après transplantation pédiatrique d'organe solide. *Pédiatrie* 139(5) e20163893.
- [3] Naldi L, Venturuzzo A, Invernizzi P. Complications dermatologiques après une transplantation d'organe solide. *Clinique Rev Allerg Immunol* (2015)
- [4] Chitasombat MN, Watcharananan SP (2016) Prévalence et résultat de l'infection disséminée par varicelle-zona après une transplantation rénale. *J Med Assoc Thail* 99(4):381–385
- [5] Hamaguchi Y, Mori A, Uemura T, Ogawa K, Fujimoto Y, Okajima H, Kaido T, Uemoto S (2015) Incidence et facteurs de risque du zona chez les patients subissant une transplantation hépatique. *Transpl Infect Dis* 17(5):671–678.
- [6] Gnann JW, Whitley RJ (2002) Herpès zoster. *N Engl J Med* 347 : 340–34.
- [7] Zuckerman RA, Limaye AP (2013) Virus varicelle-zona (VZV) et virus de l'herpès simplex (HSV) chez les patients transplantés d'organes solides. *Am J Transplant* 13 (Suppl 3) : 55–66 .
- [8] Danziger-Isakov L, Kumar D, Communauté de pratique AST sur les maladies infectieuses (2013) Vaccination dans les organes solides. transplantation. *Am J Transplant* 13 (Suppl 4) : 311–317.
- [9] Abad CL, Razonable RR (2016) α Infections par le virus de l'herpès chez les receveurs de transplantation rénale. *Semin Néphrol* 36(5):344–350.
- [10] Piaserico S, Sandini E, Peserico A, Alaibac M (2014) Infections virales cutanées chez les patients transplantés d'organes. *G Ital Dermatol Vénéréol* 149(4):409–415

- [11] Hakimi Z, Aballéa S, Ferchichi S, Scharn M, Odeyemi IA, Toumi M, Saliba F (2017) Fardeau de la maladie à cytomégalo virus chez les receveurs de greffe d'organes solides : une étude de cohorte nationale appariée en milieu hospitalier.
- [12] S. Kazem E. van der Meijden et al. The trichodysplasia spinulosa-associated polyomavirus : infection, pathogenesis, evolution and adaptation M. Feltkamp Medicine .Journal of Clinical Virology .2012
- [13] Coogle LP, Holland KE, Pan C, Van Why SK (2017) Résolution complète de la trichodysplasia spinulosa chez un patient pédiatrique transplanté rénal : rapport de cas et revue de la littérature. Transplantation pédiatrique 00 : 1–5.
- [14] Ponticelli C, Bencini PL (2011) Lésions mucocutanées non néoplasiques chez les receveurs de greffe d'organe. Transpl Int 24(11):1041–1050.
- [15] Hogewoning AA, Goettsch W, van Loveren H, de Fijter JW, Vermeer BJ, Bouwes Bavinck JN (2001) Infections cutanées chez les receveurs de transplantation rénale. Clin Transpl 15(1):32–38.
- [16] Salard D, Parriaux N, Derancourt C, Aubin F, Bresson–Hadni S, Miguet JP, Laurent R (2002) Complications cutanées après transplantation hépatique : étude épidémiologique et clinique chez 86 patients. Ann Dermatol Vénéréol 129(10 Pt1):1134–1138.
- [17] Imko–Walczuk BB, Pr. ędota A, Okuniewska A, Jaśkiewicz J, Zegarska B, Placek W, Włodarczyk Z, Dębska–Ślizień A, Rutkowski B (2014) Infections fongiques superficielles chez les receveurs de transplantation rénale. Procédure de transplantation 46(8):2738–2742.
- [18] Tessari G, Cagalli A, Girolomoni G (2014) Mycoses cutanées profondes opportunistes chez les receveurs de greffe d'organe solide. G Ital Dermatol Vénéréol 149(4):417–422.
- [19] Buonfrate D, Gobbi F, Angheben A, Marocco S, Farina C, Van Den Ende J, Bisoffi Z (2014) Cas autochtones de mycétome en Europe : rapport de deux cas et revue de la littérature. PLoS One 9(6):e100590.

- [20] Farina C, Gotti E, Parma A, Naldi L, Goglio A (2007) Maladie phéohypomycotique des tissus mous causée par *Alternaria alternata* chez un patient transplanté rénal : un rapport de cas et une revue de la littérature. *Procédure de transplantation* 39(5):1655–1659.
- [21] Kaminska EC, Pei S, Kenkare S, Petronic-Rosic V, Tsoukas MM (2015) Papule nécrotique cutanée comme aspergillose invasive chez un patient transplanté cardiaque. *Écorché* 13 (4): 329–330.
- [22] Rosen ST (2009) Cancer de la peau post-greffe. Dans : Stockfleth E, Ulrich C (éd.) *Cancer de la peau après transplantation d'organe*. Springer, New York, p. 71.
- [23] Gayà A, Esteve A, Casabona J, McCarthy JJ, Martorell J, Schulz TF, Whitby D, groupe de travail EURO-SHAKS (2004) Les résidus d'acides aminés en position 13 dans la chaîne bêta HLA-DR jouent un rôle essentiel dans le développement du sarcome de Kaposi chez les patients atteints du SIDA. *SIDA* 18(2):199–204
- [24] Guba M, Graeb C, Jauch KW, Geissler EK (2004) Effets pro- et anticancéreux des agents immunosuppresseurs utilisés dans la transplantation d'organes. *Transplantation* 77(12) :1777–1782
- [25] Clarke CA, Morton LM, Lynch C, Pfeiffer RM, Hall EC, Gibson TM, Weisenburger DD, Martínez-Maza O, Hussain SK, Yang J, Chang ET, Engels EA (2013) Risque de sous-types de lymphome après transplantation d'organe solide aux Etats-Unis. *Br. J Cancer* 109(1):280–288.
- [26] De Oliveira LSR, Nobrega MP, Monteiro MG, de Almeida WL (2013) Lymphome anaplasique cutané primitif à grandes cellules – rapport de cas. *Un Bras Dermatol* 88 (6 Suppl 1) : 132–135.
- [27] Murali AR, Chandra S, Stewart Z, Blazar BR, Farooq U, Ince MN, Dunkelberg J (2016) Maladie du greffon contre l'hôte après transplantation hépatique chez l'adulte : une série de cas, une revue de la littérature et une approche de prise en charge. *Transplantation*

100(12):2661–2670.

[28] Liaw TY, Hwang SJ, Hwang DY, Chen GS (2011) Pemphigoïde bulleuse chez un patient souffrant d'un rejet d'allogreffe rénale chronique : un rapport de cas et une revue de la littérature. *Dermatol Péché* 29 : 94–97.

[29] Neugebauer BI, Negron G, Pelton S, Plunkett RW, Beutner EH, Magnussen R (2002) Maladie cutanée bulleuse : une réaction allergique inhabituelle à la vancomycine. *Suis J Med Sci* 323(5):273–278.

[30] Topal E, Çatal F, Selimoglu MA, Karabiber H, Klc T, Başkran A, Senbaba E, Ylmaz S (2014) Maladie atopique acquise après transplantation hépatique chez les enfants ; similitudes et différences avec les adultes : une étude préliminaire. *Eur J Gastroenterol Hépatol* 26(9) : 1055–1059.

[31] Wei J, Zhang Y, Xu H, Jin J, Zhang J (2013) Présentation de type dermatite atopique de la maladie du greffon contre l'hôte : une nouvelle forme de maladie cutanée chronique du greffon contre l'hôte. *J Am Acad Dermatol* 69(1) : 34–39.

[32] Freiburger D, Lewis L, Helfand L (2015) Lésions intraépithéliales squameuses de haut grade liées au virus du papillome humain de l'œsophage, de la peau et du col de l'utérus chez un adolescent greffé du poumon : un rapport de cas et une revue de la littérature. *Transpl Infect Dis* 17(1):98–102.

[33] Kadakia KC, Barton DL, Loprinzi CL, Sloan JA, Otley CC, Diekmann BB, Novotny PJ, Alberts SR, Limburg PJ, Pittelkow MR (2012) Essai contrôlé randomisé comparant l'acitrétine à un placebo chez des patients à haut risque de carcinome basocellulaire ou épidermoïde de la peau (étude 969251 du North Central Cancer Treatment Group). *Cancer* 118(8):2128–2137.

[34] Togsverd-Bo K, Halldin C, Sandberg C, Gonzalez H, Wennberg AM, Sørensen SS, Wulf HCO, Haedersdal M (2017) La thérapie photodynamique est plus efficace que l'imiquimod pour la kératose actinique chez les receveurs de greffe d'organe – un essai contrôlé intraindividuel randomisé . *Fr. J Dermatol*.

- [35] Matsushita S, Kanekura T, Kanzaki T (1997) Un cas de porokératose actinique superficielle disséminée suite à une transplantation rénale. *J Dermatol* 24(2):110–112.
- [36] Glover MT, Deeks JJ, Raftery MJ et al (1997) Immunosuppression et risque de cancer de la peau autre que le mélanome chez les receveurs de transplantation rénale. *Lancette* 349(9049):398.
- [37] Ramsay HM, Fryer AA, Hawley CM, Smith AG, Nicol DL, Harden PN (2003) Facteurs associés au cancer de la peau autre que le mélanome après une transplantation rénale dans le Queensland, Australie. *J Am Acad Dermatol* 49(3):397–406.
- [38] Lee CN, Pan SC, Lee JYY, Wong TW (2016) Traitement réussi du carcinome épidermoïde cutané par cryochirurgie intralésionnelle : rapport de cas. *Médecine* 95(39).
- [39] Garrett GL, Lowenstein SE, Singer JP, He SY, Arron ST (2016) Tendances de la mortalité par cancer de la peau après transplantation aux États– Unis : 1987 à 2013. *J Am Acad Dermatol* 75(1) :106–112.
- [40] Fattouh K, Ducroux E, Decullier E, Kanitakis J, Morelon E, Boissonnat P, Sebbag L, Jullien D, Euvrard S (2017) Incidence croissante du mélanome après transplantation d'organes solides : une étude épidémiologique rétrospective. *Transpl Int*.
- [41] Ascha M, Ascha MS, Tanenbaum J, Bordeaux JS (2017) Facteurs de risque de mélanome chez les receveurs de transplantation rénale. *JAMA Dermatol*.
- [42] Strauss DC, Thomas JM (2010) Transmission du mélanome du donneur par transplantation d'organe. *Lancet Oncol* 11(8):790–796.
- [43] Clarke CA, Robbins HA, Tatalovich Z, Lynch CF, Pawlish KS, Finch JL, Hernandez BY, Fraumeni JF Jr, Madeleine MM, Engels EA (2015) Risque de carcinome à cellules de Merkel après transplantation d'organe solide. *J Natl Cancer Inst*. 107(2):dju382.

- [44] Hoss E, Nelson SA, Sharma A (2017) Carcinome sébacé chez les receveurs de greffe d'organe solide. *Int J Dermatol* 56(7):746–749.
- [45] Argani H, Pourabbas R, Hassanzadeh D, Masri M, Rahravi H (2006) Traitement de la prolifération gingivale induite par la cyclosporine avec un dentifrice contenant de l'azithromycine. *Transplantation Exp Clin* 4(1):420–424.
- [46] Tricot L, Lebbé C, Pillebout E, Martinez F, Legendre C, Thervet E (2005) Alopécie induite par le tacrolimus chez les femmes transplantées rein-pancréas. *Transplantation* 80(11):1546–1549.
- [47] Jiyad Z, Olsen CM, Burke MT, Isbel NM, Green AC (2016) Azathioprine et risque de cancer de la peau chez les receveurs de greffe d'organe : revue systématique et méta-analyse. *Am J Transplantation* 16(12) : 3490–3503.
- [48] Campistol JM, de Fijter JW, Flechner SM, Langone A, Morelon E, Stockfleth E (2010) Problèmes dermatologiques et muqueux associés aux inhibiteurs de mTOR. *Clin Transpl* 24(2):149–156.
- [49] Boothpur R, Hardinger KL, Skelton RM, Lluca B, Koch MJ, Miller BW, Desai NM, Brennan DC (2010) Maladie sérique après traitement à la globuline antithymocytaire de lapin chez des receveurs de greffe de rein ayant déjà été exposés à un lapin. *Am J Kidney Dis* 55(1) : 141–143.
- [50] Sasaki H, Chikaraishi T, Furuhashi S, Tsutsumi H, Miyano S, Nakano T, Sato Y, Kimura K, Takahashi T (2007) Réaction anaphylactique après exposition initiale au basiliximab : rapports de cas. *Procédure de transplantation* 39(10):3457–3459.
- [51] Wekerle T, Grinyó JM (2012) Belatacept : de la conception rationnelle à l'application clinique. *Transpl Int* 25(2):139–150.
- [52] Mansh M, Binstock M, Williams K, Hafeez F, Kim J, Glidden D, Boettger R, Hays S, Kukreja J, Golden J, Asgari MM, Chin-Hong P, Singer JP, Arron ST (2016) Exposition au voriconazole et risque de carcinome épidermoïde cutané, de colonisation par *Aspergillus*, d'aspergillose invasive et de décès chez les

receveurs de transplantation pulmonaire. *Suis J Transplantation* 16(1):262–270.

[53] Prakash J, Singh S, Prashant GK, Kar B, Tripathi K. et Singh PB. Lésions cutanéomuqueuses chez un receveur de greffe dans un pays tropical. *Procédures de transplantation*,36, 2162–2164 (2004).

[54] Kotton C N, Infections de la peau et des tissus mous Population transplantée. *Current Infectious Disease Reports* 2008, 10: 387–393.

[55] Ilyas M1, Collège OR2, Kaplan B.3et Sharma A. Toxicités cutanées liées aux médicaments liés à la transplantation. Article accepté .

[56] Navarro MD, López-André u M, Rodríguez-Benot A, Agü era ML, Del Castillo D, Aljama P. Incidence du cancer et survie chez les patients transplantés rénaux. *Transplant Proc.*2008 ; 40 : 2936–2940 ;

[57] Chen QP, Aw DC. Epidémiologies des maladies de la peau chez les greffés rénaux dans un hôpital tertiaire . *Ann acad Med Singapour* . 2010 ;39 : 904–905.

[58] Scalbert-Sadones C. Université de Lille de Droit et Santé. Lille : 2015. Etude descriptive des complications cutanées des greffés d'organes du Nord-Pas-de-Calais et constitution d'un réseau de surveillance dermatologique.

[59] El arabi Y ,Hali F,Mahdar Y,Zahid S,Zamd MA, Chiheb S,Ramdani B. Manifestations cutanéomuqueuses chez les patients transplantés rénaux : facteurs de risque. *Cerues* ;mars 2023 15(3) : e36177.

[60] Chugh KS, Sharma SC, Singh V, Sakhuja V, Jha V, Gupta KL. Spectre des lésions dermatologiques chez les receveurs d'allogreffe rénale en milieu tropical. *Dermatologie*.1994 ; 188 : 108– 12.

[61] Castello M ,Gregorini M,Rampino T,Bosio F,Bideno G, Piotti G. Une analyse rétrospective des lésions dermatologiques chez les patients transplantés rénaux. *Indien J med Res* ; juin 2013 ; 137(6) : 1188–1192.

[62] F. Formicone, M.C. Fagnoli, F. Pisani, M. Rascente, A. Famulari, and K. Peris . Cutaneous Manifestations in Italian Kidney Transplant Recipients. Transplantation Proceedings,(2005 37, 2527-2528 .