



**MEMOIRE DE FIN D'ETUDES POUR
L'OBTENTION DU DIPLOME DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

THÈME :
**Dépistage du cancer du col utérin chez les femmes greffées rénales sous
immunosuppresseurs**

Présenté par :
**DJADANE SARRA
DELLAL AMINA**

Soutenu le : **13/07/2022**

Jury

Président :

- Pr. R. GRARI Maitre de conférences A en Néphrologie CHU Tlemcen

Membres :

- Pr. N. ABOUREJAL Maitre de conférences A en Toxicologie CHU Tlemcen
- DR. L. BOUHMAMA Gynécologue Obstétricienne CHU Tlemcen

Encadrant :

- Pr. L. KARA-HADJ SAFI Professeur en Néphrologie CHU Tlemcen

Remerciements

*Au terme de la rédaction de ce mémoire, je remercie **ALLAH** qui m'a guidé et
Donné la force, le courage et la volonté pour réaliser ce travail.*

*Il m'est agréable d'exprimer mes reconnaissances et mes remerciements à mon
Encadreur **Pr KARA-HADJ SAFI Lamia**,*

*Nous tenons à remercier le président du jury **Dr GRARI** pour avoir bien voulu
accepter de présider les jurys de ce mémoire,*

***Dr BOUHMAMA** d'avoir été à l'initiative de ce travail. Vous nous avez aidé
dans l'élaboration de cette thèse par votre disponibilité et d'avoir accepté de
juger cette Soutenance,*

***Dr. ABOUREJAL** d'avoir accepté de juger cette
Soutenance,*

*À tout l'équipe du service de Néphrologie du CHU de Tlemcen,
À tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce mémoire,*

MERCI.

Dédicaces

Je dédie ce modeste travail en signe de respect, de reconnaissance et de

Remerciement :

A mes très chers parents

Pour leur patience, leur soutien, leurs sacrifices, et leur encouragement

Pour ceux qui m'ont entourée pour que rien n'entrave le déroulement

De mes études. Pour vous "Papa et Maman"

Ce que je vous dédie est incomparable devant vos sacrifices.

Et j'espère être toujours à la hauteur de vos espérances.

*A ma Sœur unique **HADJER**, À mes chers frères, **FARES** et **ABD EL***

***HAMIDE**, pour leur appui et Leur encouragement,*

*A mon Marie **AMINE**, Pour tout l'encouragement, le respect et l'amour que tu*

m'as offert, Que dieu le protège et leur offre la chance et le bonheur ;

*A mon adorable binôme **Amina** ;*

Avec qui j'ai passé de bonnes années d'études et qui a enduré avec moi toutes

les difficultés de ce travail ainsi qu'à toute sa famille.

Puisse Dieu, vous procure santé, bonheur et longue vie,

Je le dédie à tous ce qui m'a donné leur moindre coup de pouce pour

Réussir ce travail...

Sarra...

Je dédie ce travail

A ma très chère mère : la femme la plus tendre, la plus courageuse au monde, pour tous ses sacrifices, pour ses prières qui m'ont donné la force durant tout mon cursus et mes études, pour son soutien, pour son amour, aucuns mots ne seraient assez éloquents pour exprimer ce que tu mérites, merci maman.

A mon très cher Père : pour tes encouragement et prières, pour ta confiance, pour le soutien que tu m'as donné toute ma vie.

À mes chères sœurs les plus adorables Fatiha, Nassima, Asma et ses petites filles Fatima et Hiba pour la joie et le soutien qui m'ont donnée, je leurs souhaite beaucoup de bonheur et de réussite.

À mes chers frères, Mohamed et Abdelwahab, je vous souhaite une vie pleine de bonheur et de succès et que Dieu, le tout puissant, vous Protège et vous garde.

A mon fiancé Riad, pour l'encouragement et le soutien moral qu'il m'a donné tout au long de cette année, Que dieu le protège et l'offre la chance et le bonheur.

À mon binôme Sarra c'était un plaisir de travailler avec toi, merci de partager avec moi les bons et les pires moments du cursus, Puisse Dieu, le tout puissant, te préserver et t'accorder santé, longue vie et bonheur.

À «my besties » Sara et Ikram je vous 'aimes énormément, merci d'être la pour moi, que dieu te garde vous et vous famille.

Amina...

Table des Matières

Table de matières

REMERCIEMENTS	I
DEDICACES	II
TABLE DE MATIERES	IV
LISTE DES ABREVIATIONS	VIII
LISTE DES TABLEAUX	X
LISTE DES FIGURES	XI
INTRODUCTION	1
CHAPITRE 1 : REVUE DE LA LITTERATURE	3
1. TRANSPLANTATION RENALE :	4.
1.1. Indications et bénéfices :	4
1.1.1. Indications :	4
1.1.2. Bénéfices :	5
1.2. Bilan pré transplantation :	5
1.2.1 Objectifs du bilan pré transplantation :	5
1.2.2 Contenu du bilan pré transplantation :	6
1.3. La procédure de transplantation :	7
1.3.1 Prélèvement du rein :	7
1.3.2 La technique chirurgicale de la transplantation rénale :	7
2. Prise en charge médicamenteuse	8
2.1. Immunologie de la greffe	8
2.2. Médicaments Immunosuppresseurs	9
2.2.1. Les anticalcineurines (ICN) :	9
2.2.2. Inhibiteurs de la mTOR	10
2.2.3. Les antimétabolites :	11
2.2.4. Les glucocorticoïdes :	12
2.2.5. Les Anticorps monoclonaux :	12
2.2.6. Les Anticorps polyclonaux :	13

Table des Matières

2.3 Les principales stratégies d'immunosuppression en transplantation rénale :.....	13
2.3.1- Traitement d'induction :	13
2.3.2- Traitement d'entretien :	13
3.LES COMPLICATIONS POST GREFFE :	14
3.1. Les complications chirurgicales :	14
3.2. Les complications cardiovasculaires :	15
3.3. Les complications métaboliques :	16
3.4. Les complications osseuses et articulaires.....	17
3.5. Les complications infectieuses :	17
3.6. Les Complications carcinologiques	18
3.6.1 Cancer du col de l'utérus	18
3.6.1.1 Rappel anatomique :	18
3.6.1.2. L'Histoire naturelle de la maladie :	20
3.6.1.2.1 Relation entre cancer du col et infection à papillomavirus humain.....	20
3.6.1.2.2 Lésions cervicales précancéreuses.....	21
3.6.1.2.3 Progression vers le cancer invasif.....	22
3.6.1.3 Etiologie.....	22
3.6.1.3.1 Infection à papillomavirus humain.....	22
3.6.1.3.2 Facteur de risque	23
3.6.1.4. Dépistage du cancer du col de l'utérus :.....	24
3.6.1.4.1. Frottis cervico-utérin :.....	24
3.6.1.4.2 Conduit à tenir devant un frottis anormal :.....	25
3.6.1.5. Cancer du col de l'utérus chez les femmes greffées sous immunosuppresseurs	26
Chapitre 2 : Matériels et Méthodes.....	28
1. Problématique.....	29
2. Objectifs de l'étude.....	29
2.1. Objectif principal	29
2.2. Objectifs secondaires.....	29

Table des Matières

3. Type, lieu et calendrier de l'étude.....	29
4. Population étudiée.....	29
4.1. Critères d'inclusion.....	30
4.2. Critères de non inclusion.....	30
4.3. Les critères d'exclusion.....	30
5. Recueil de données :	30
6. Méthodologie :	31
6.1. La Technique du frottis cervico-utérin :	31
6.2. La qualité de réalisation :	33
6.3. Le compte rendu du frottis cervico-utérin de dépistage :	33
7. Etude statistique :	35
8. Aspect éthique :	35
Chapitre 3 : Résultats.....	36
1.Caractéristiques générales de la population :	37
1.1. L'Age des patientes :	37
1.2. Lieu de résidence :	38
2. Données médicales et cliniques :	39
2.1 Immunisation transfusionnelle avant la greffe :	39
2.2 Grossesse avant la greffe :	40
2.3 Grossesse après la greffe :	40
2.4 Mode d'épuration extrarénale avant la greffe :	41
2.5 la durée de dialyse avant la greffe :.....	42
2.6. Lien des donneurs avec les receveurs :.....	43
2.7 La date de greffe :	44
2.8 Les complications post greffe :	45
2.9 Traitement d'induction	46
2.10 Traitement d'entretien	47
2.11 Durée entre greffe et la réalisation du frottis.....	48

Table des Matières

3. Résultat cytopathologique	49
3.1 Qualité de prélèvement	49
3.2 Interprétation des frottis	50
3.3 Répartition des résultats de FCU en fonction des anomalies retrouvées.....	51
4. Lésions malpighiennes et facteurs de risques	52
4.1 Lésions malpighiennes et les classes d'âge	52
4.2 Lésions malpighiennes et durée de la greffe.....	53
4.3 Lésions malpighiennes et type de traitement d'induction.....	54
4.4 Lésions malpighiennes et traitement d'entretien	55
4.5 Lésions malpighiennes et grossesse avant la greffe	56
4.6 Lésions malpighiennes et grossesse après la greffe	56
CHAPITRE 4 : DISCUSSION	57
CONCLUSION	63
ANNEXES	65
BIBLIOGRAPHIE.....	70

Liste des abréviations

AGC : Atypies cellulaires glandulaires

AIS : adénocarcinome in situ

ALAT : alanine aminotransferase

ASAT : aspartate aminotransférase

ASC-H : atypical squamous cell evocating high grade lesion

ASCUS : atypical squamous cell of unknowned significance

AST : American Society Of Transplantation

CMV : cytomégalovirus

CIN : cellule néoplasique intraépithéliale

CNI : Inhibiteurs de la calcineurine

DFG : débit de filtration glomérulaire

EBV : Epstein-Barr Virus

FCU : Frottis cervico-utérin

FCV : Frottis cervico-vaginal

GT : glutamyl transférase

HHV : Human herpes virus

HLA : antigènes leucocytaires humains

HPV /VPH : papilloma virus humain

HSIL : lésion histologique malpighienne intra-épithéliale de haut grade

HTA : hypertension artérielle

HTLV : virus T-lymphotrope virus

IL2 : interleukine 2

IMC : indice de masse corporelle

IMPDH : inhibiteur de l'inosine 5' monophosphate-deshydrogénase

INF : interféron

IRC : insuffisance rénale chronique

Liste des abréviations

KDIGO : Kidney disease improving global Outcomes

LNH : lymphomes non hodgkiniens

LSIL : lésion histologique malpighienne intra-épithéliale de bas grade

MMF : Le mycophénolate mofétil

MPA : acide mycophénolique

MPS : mycophénolate sodique

MTOR : mammalian target of rapamycin

NK : Natural killer

PAL : phosphatase alcaline

PCR : polymérase Chain réaction

VHB, VHC : hépatites virales B et C

Liste des tableaux

Liste des tableaux

Tableau 01 : Répartition des femmes greffées en fonction des grossesses avant la greffe.

Tableau 02 : Répartition des femmes greffées en fonction des grossesses après la greffe.

Tableau 03 : relation entre les lésions malpighiennes et les classes d'âge.

Tableau 04 : relation entre les lésions malpighiennes et durée de la greffe

Tableau 05 : relation entre les lésions malpighiennes et le type de traitement d'induction.

Tableau 06 : relation entre les lésions malpighiennes et le traitement d'entretien.

Tableau 07 : relation entre lésions malpighiennes et grossesse avant la greffe.

Tableau 08 : relation entre les lésions malpighiennes et la grossesse après la greffe.

Liste des figures

Liste des figures

Figure 1 : Mécanismes de la réponse allo-immune.

Figure 2 : l'appareil génital féminin.

Figure 3 : Histoire naturelle du cancer du col de l'utérus et de l'infection par le papilloma virus humain.

Figure 4 : Dysplasie du col de l'utérus.

Figure 5 : matériels de prélèvement.

Figure 6 : étalement des cellule prélevées.

Figure 7 : Répartition de la population des femmes greffées selon l'Age.

Figure 8 : Répartition de la population des femmes greffées selon le lieu de résidence.

Figure 9 : Répartition de la population des femmes greffées selon le profil transfusionnel.

Figure 10 : Répartition de la population des femmes greffées selon le mode d'épuration extrarénale avant la greffe.

Figure 11 : Répartition de la population des femmes greffées selon la durée de dialyse avant la greffe.

Figure 12 : Répartition de la population des femmes greffées selon le lien des donneurs avec les receveuses.

Figure 13 : Répartition de la population des femmes greffées selon la date de greffe.

Figure 14 : Répartition des femmes greffées selon les complications post greffe.

Figure 15 : Répartition de la population des femmes selon le traitement d'induction.

Figure 16 : Répartition de la population des femmes greffées selon le traitement d'entretien.

Figure 17 : Répartition de la population des femmes greffées selon délai post greffe.

Figure 18 : Répartition des frottis selon la qualité de prélèvement.

Figure 19 : répartition des frottis selon leur interprétation.

Figure 20 : répartition des résultats de FCU en fonction des anomalies retrouvées.

Introduction

Introduction

La transplantation rénale est une des méthodes permettant de pallier l'insuffisance rénale chronique terminale. Celle-ci nécessite au préalable le prélèvement d'un rein, qui peut provenir d'un donneur vivant ou d'un donneur décédé soit après mort encéphalique, soit après arrêt cardiaque[1].

Le choix du traitement immunosuppresseur après transplantation est stratégique puisque ce dernier doit assurer la survie du greffon, notamment en prévenant la survenue d'un rejet, tout en limitant la survenue d'effets secondaires[2].

Chez les patients transplantés rénaux, L'incidence de cancers est augmentée par rapport à la population générale en raison de leur traitement immunosuppresseur. Une surveillance carcinologique systématique (dermatologique, digestive, gynécologique...) ainsi que l'adoption de règles générales de prévention anticancéreuse (arrêt du tabac, protection du soleil) et une diminution ou un changement d'immunosuppression sont fortement recommandées[3].

Le carcinome du col de l'utérus est un cancer d'évolution lente qui est précédé de lésions précancéreuses (CIN). L'efficacité du frottis cervicale, qui a été introduit en Europe et en Amérique du nord il y a plus de 40 ans, est prouvée par la diminution de l'incidence du cancer et la réduction de sa mortalité. La réalisation de frottis cervico-vaginaux tous les 2 ou 3 ans a montré que l'on pouvait obtenir une réduction importante de la mortalité par cancer du col. Pour les femmes ayant une immunodéficiences comme les femmes greffées rénales, le dépistage annuel est amplement recommandé[4].

Ainsi notre travail s'intéresse aux les femmes greffées car elles ont un risque plus important de développer des anomalies du col de l'utérus et parfois un cancer. Ce cancer est très souvent la conséquence de lésions induites par un virus nommé Human Papilloma Virus (HPV) ; or les immunosuppresseurs indispensables à la survie du greffon empêchent l'organisme de se défendre correctement contre ce virus. Ceci nous a motivés de mener une étude transversale descriptive dont l'objectif principal est de déterminer la prévalence du cancer ou des lésions précancéreuses du col utérin chez les femmes greffées sous immunosuppresseurs.

Chapitre 1 : Revue de la littérature

1. TRANSPLANTATION RENALE

1. Indications et bénéfiques :

1.1.1 Indications :

L'IRC est le résultat d'une diminution progressive du débit de filtration glomérulaire (DFG), Lorsque le DFG atteindrent une valeur inférieure à 15 ml /min, on parle d'IRC terminale. Au Stade d'IRC terminale un traitement de suppléance de la fonction rénale est nécessaire. Les traitements de suppléance disponible sont : hémodialyse, dialyse péritonéale et la Transplantation rénale.

La transplantation rénale est considérée comme un traitement de choix d'IRC terminale, Mais elle n'est malheureusement pas réalisable chez tous les patients IRC terminaux. En effet, Il s'agit d'une intervention chirurgicale qui peut être difficile pour un patient fragile et qui peut entraîner des complications à court et à long terme (hématome, infection, saignement, thrombose, éventration, pyélonéphrites du transplant ...)[5].

Les contre-indications de la greffe :

La haute autorité de santé a défini les contre-indications à la greffe :

- Un âge de plus de 85 ans
- Un cancer évolutif
- Une maladie infectieuse non contrôlée
- Une maladie cardio-vasculaire ou respiratoire sévère rendant impossible une anesthésie générale
- Une maladie psychiatrique non stabilisée
- Une démence ou une autre incapacité à prendre sérieusement et avec rigueur des médicaments
- Une obésité majeure

Certaines de ces maladies peuvent être traitées, stabilisées ou évoluer favorablement. Une transplantation pourra alors être envisagée dans un second temps[6].

1.1.2 Bénéfices :

Comparativement à la dialyse, la transplantation rénale est qualifiée comme étant un traitement de choix pour les insuffisants en stade terminal, car elle est associée à :

- **une augmentation de la survie** : un patient en phase d'IRC terminale présente un risque de décès plus élevé en dialyse qu'en transplantation rénale. Ainsi, un patient transplanté entre 30 à 34 ans à une espérance de vie moyenne de 31 ans contre uniquement 17 ans pour un patient du même âge maintenu en dialyse.
- **une meilleure qualité de vie** : on évite de longues séances de dialyse (3 fois 4 heures par semaine).
- **un coût inférieur pour la société** : car une fois passée la première année, un patient transplanté coûte moins cher au système de santé qu'un patient dialysé[5].

1.2 Bilan pré transplantation :

1.2.1 Objectifs du bilan pré transplantation :

Les objectifs du bilan pré transplantation sont nombreux. Il s'agit de :

- S'assurer que la transplantation est possible et faisable ;
- S'assurer que la survie et la qualité de vie du patient ne sera pas affecté par la transplantation comparativement aux autres traitements de suppléance ;
- S'assurer que les comorbidités déjà existantes ne seront pas aggravées par la greffe et que leurs traitements seront toujours possibles ;
- Identifier les complications post greffe possible et les mesures à prendre pour les éviter et adapter les traitements ou suivis pour améliorer les conditions médicales qui sont capable d'affecter les résultats post-transplantation ;

- Évaluer le rapport bénéfice/risque de la transplantation et vérifier l'absence de contre-indication.

1.2.2 Contenu du bilan pré transplantation :

Ce bilan comprend les examens suivants :

□ Recueil détaillé des antécédents de patients ; réaliser un examen physique détaillé et notamment : pouls périphériques, pression artérielle, phénotype et examen cutané, poids, taille, IMC ;

• **Bilan biologique :**

*Groupe sanguin ABO, rhésus.

* Typage HLA et anticorps anti-HLA.

* Sérologies : VIH, VHB, VHC, et après décision d'inscription : CMV, EBV toxoplasmose, VZV, ainsi que syphilis, HTLV1.

* Calcium, phosphates, parathormone.

* ASAT, ALAT, bilirubine totale, PAL, gamma GT.

* Glycémie à jeun.

• **Imagerie et autres examens complémentaires :**

* Radiographie thoracique.

* ECG 12 dérivations, échographie cardiaque.

*échographie ou autre examen d'imagerie rénale.

• **consultations au sein de l'équipe de transplantation :**

* consultation néphrologique.

* consultation chirurgicale.

* consultation anesthésique.

* consultation psychologique ou psychiatrique, si disponible[7].

1.3 La procédure de transplantation :

1.3.1 Prélèvement du rein :

Il existe différentes techniques de prélèvement du rein :

Technique de prélèvement ouverte : Dans le monde entier, le procédé standard de prélèvement du rein d'un donneur vivant est la technique de prélèvement ouvert dans laquelle le rein est prélevé par une incision cutanée de 15 à 20 cm de long environ, le long de l'arc costal.

Technique laparoscopique : Dans cette technique, on ouvre la cavité abdominale en observant l'opération avec une caméra. L'organe est prélevé au moyen d'outils spéciaux. Concrètement, quatre petites incisions sont pratiquées dans la paroi abdominale pour introduire une caméra et des instruments de travail. Ensuite le rein est libéré et enfin retiré par une incision cutanée d'environ 10 cm de long.

Technique rétropéritonéoscopique : est un procédé endoscopique, toute comme la technique laparoscopique, mais elles se diffèrent par le moyen d'accès aux reins qui ne se fait pas par la cavité abdominale, mais par le côté derrière la cavité péritonéale. Cette technique peut être bénéfique chez les donneurs qui ont déjà subi une intervention chirurgicale de la cavité abdominale et ceux qui sont en surpoids[8].

1.3.2 La technique chirurgicale de la transplantation rénale :

La technique chirurgicale standard consiste en une implantation hétérotopique du transplant rénal en fosse iliaque, sur les vaisseaux iliaques du receveur par une incision ilio-inguinale. Le receveur est installé en décubitus dorsal. L'opérateur s'étend de la xiphoïde jusqu'à mi-cuisse. On pratique une incision arciforme en fosse iliaque droite ou gauche selon le site d'implantation envisagé. On réalise d'abord l'anastomose veineuse puis l'anastomose artérielle. Au déclampage des vaisseaux, le rein qui était de couleur beige devient rose. Enfin, on réalise l'anastomose urinaire, par une suture de l'uretère du transplant dans la vessie du receveur (anastomose uretère-vésicale)[5].

2. Prise en charge médicamenteuse

2.1. Immunologie de la greffe

Lors d'une greffe, l'introduction d'un organe étranger dans l'organisme va déclencher une réponse immunitaire visant à rejeter cet organe. Cette réponse immunitaire est appelée réponse allo-immune.

Rappel sur la réponse allo-immune

La réponse allo-immune nécessite l'activation lymphocytaire T qui passe par les étapes suivantes :

Signal 1 : issu de la reconnaissance de l'antigène et l'activation des lymphocytes T.

Signal 2 : il correspond à l'engagement des molécules de surface CD40-L et CD28 qui permet le renforcement du signal 1, avec production de cytokine interleukine 2 (IL2).

Signal 3 : la liaison de l'IL-2 sur son récepteur entraîne la prolifération cellulaire des lymphocytes et à la sécrétion de cytokines. La sécrétion de cytokines active les lymphocytes T cytotoxiques, les lymphocytes B, les macrophages, les cellules NK et les cellules endothéliales. L'ensemble de ces cellules va induire une destruction des tissus étrangers conduisant au rejet aigu[9].

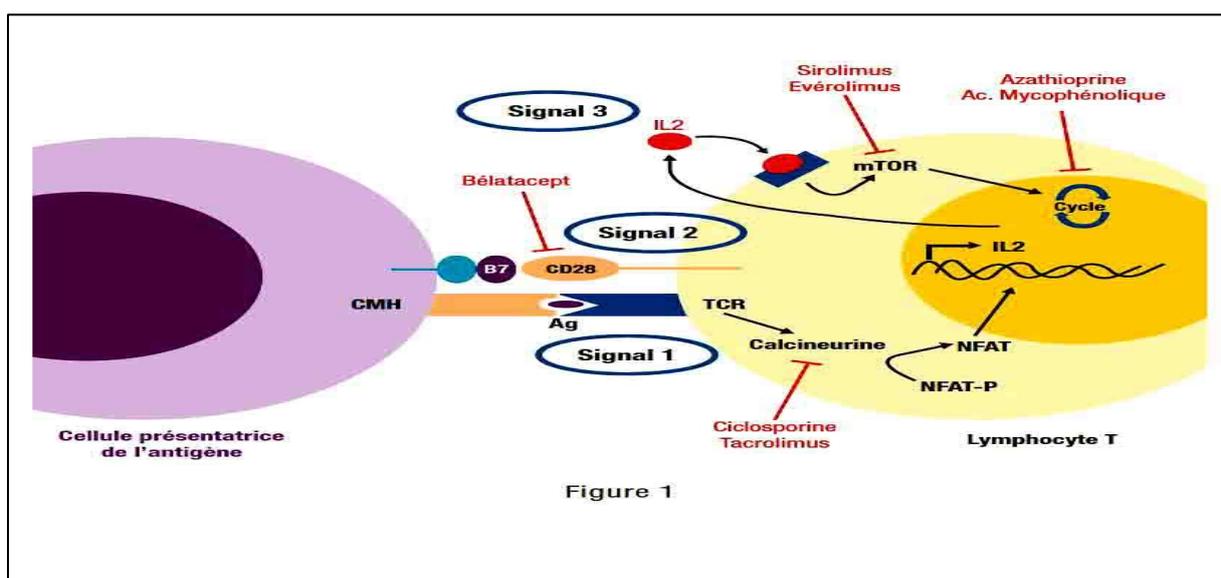


Figure 1 : Mécanismes de la réponse allo-immune.

2.2. Les médicaments immunosuppresseurs

Il existe 5 classes d'immunosuppresseurs : les anticalcineurines, les inhibiteurs de la mTOR, les antimétabolites, les glucocorticoïdes et les anticorps.

Ils ont pour but d'induire une immunosuppression pour prévenir les rejets de greffe. La gestion de l'immunosuppression consiste à trouver le bon équilibre entre la prévention des rejets et la minimisation des complications infectieuses et des effets indésirables[10].

2.2.1. Inhibiteurs de la calcineurine

La catégorie des immunosuppresseurs appelée « anti-calcineurine » ou « inhibiteurs de la calcineurine » constitue la pierre angulaire du traitement immunosuppresseur des patients greffés.

Deux molécules sont disponibles : -La ciclosporine (Sandimmun®, Néoral®)

-Le tacrolimus (Prograf®, Advagraf®)

L'efficacité des deux molécules est comparable dans la prévention du rejet aigu. Le choix de la molécule est guidé par les habitudes de prescription de l'équipe de transplantation, et surtout par les effets indésirables induits par ces molécules.

2.2.1.1. Mode d'action :

La ciclosporine et le tacrolimus (FK506) ciblent tous deux la calcineurine, augmentation du calcium intracellulaire, suite à l'engagement du TCR. À ce titre, ces deux drogues sont classées comme inhibiteurs de la calcineurine. La ciclosporine se lie à la cyclophiline, une protéine intracytoplasmique, et le complexe formé des deux molécules est capable d'inactiver la calcineurine. Le tacrolimus, qui est une prodrogue, d'abord complexé avec une immunophiline nommée FKBP12, avant inhibition de la calcineurine. Le blocage de cette voie de signalisation inactive le facteur de transcription NFAT, qui a un effet promoteur sur la transcription de certains gènes pro-inflammatoires (IL2, IL4, interféron γ , tumour necrosis factor α , granulocyte macrophage-colony stimulating factor, IL2R)[10].

2.2.1.2 Posologie et Pharmacocinétique :

La ciclosporine est disponible sous la forme de capsules molles ou de solution buvable, dans différents dosages. Elle est administrée deux fois par jour, à une dose initiale comprise entre 10 et 15 mg/kg/jour, puis ajustée, selon les équipes, sur sa concentration résiduelle, mesurée juste avant une prise (C0) ou sur sa concentration mesurée deux heures après la prise (C2)[11].

Le tacrolimus est disponible dans des spécialités à libération immédiate (Prograf®) administrées deux fois par jour, mais aussi dans des spécialités à libération prolongée (Advagraf®) qui permettent une prise unique quotidienne et qui ne doivent pas être substituées par une forme à libération immédiate ni entre elles[12]. La dose quotidienne est calculée en fonction du poids corporel et du métabolisme du médicament c'est à dire son absorption et son élimination. Ces caractéristiques variant d'un individu à l'autre, la posologie peut être différente d'une personne à l'autre. Elle sera progressivement diminuée au cours des mois et ajustée individuellement en fonction des dosages sanguins[13].

2.2.2. Les inhibiteurs de la mTOR :

Les inhibiteurs de la m-Tor sont représentés par le sirolimus (Rapamune®) et l'évérolimus (Certican®), ont par leur pouvoir antiprolifératif, un effet préventif sur la survenue du rejet aigu. À plus long terme, ils ont un effet bénéfique sur la néphropathie chronique d'allogreffe, et les proliférations tumorales. Leur association aux anticalcineurines a malheureusement révélé une potentialisation de leur néphrotoxicité. De même, ils ne peuvent remplacer les inhibiteurs de la calcineurine au décours immédiat de la greffe du fait de l'incidence du rejet aigu, et des troubles de la cicatrisation qu'ils induisent[14].

2.2.2.1. Mode d'action :

La protéine mTOR est indispensable à la progression du cycle cellulaire en régulant l'initiation de la traduction, la synthèse de protéine de progression du cycle cellulaire et la synthèse d'ADN. Le sirolimus et l'évérolimus interagissent avec le FKBP-12. Le complexe formé bloque la protéine mTOR, et donc inhibe l'activation lymphocytaire.

2.2.2.2. Posologie et Pharmacocinétique :

Le sirolimus doit être pris une fois par jour, toujours à la même heure et quatre heures après la prise de ciclosporine. Il peut être pris pendant ou en dehors des repas. Il est très rapidement absorbé par voie orale avec une concentration maximale atteinte environ 2 heures après la prise. Sa biodisponibilité est faible et estimée à environ 14%.

L'évérolimus est comme le sirolimus rapidement absorbé par voie orale avec une concentration sanguine maximale aux environs de 2 heures après la prise. Sa biodisponibilité est d'environ 5 à 26%. Il est pris deux fois par jour, à douze heures d'intervalle[11].

2.2.3. Les antimétabolites :

Les antimétabolites sont représentés par l'azathioprine (Imurel®) et le mycophénolate mofétil (Cellcept®, Myfortic® quand il s'agit de l'acide mycophénolique).

2.2.3.1. Mode d'action :

L'azathioprine est un dérivé imidazolé de la 6-mercaptopurine qui est l'analogue d'une base purique : l'hypoxanthine qui inhibe la prolifération des lymphocytes T activés plus que des B activés. L'azathioprine agit par inhibition de la synthèse des purines et par perturbation de l'inter conversion de ces bases, bloquant ainsi la synthèse d'ADN et le passage du cycle cellulaire en phase S.

Le mycophénolate mofétil (MMF) est une prodrogue rapidement hydrolysée en acide mycophénolique (MPA). Le MPA est un inhibiteur réversible spécifique et non compétitif de l'inosine monophosphate déshydrogénase (IMPDH), qui est une enzyme clé de la synthèse de novo des Bases puriques. Il possède une action antiproliférative sur les lymphocytes T et B. Le MMF possède aussi une action anti-inflammatoire [10].

2.2.3.2. Posologie et Pharmacocinétique :

Pour l'azathioprine il est préférable de le prendre au cours de repas à cause d'effets secondaires digestifs. La posologie est strictement individuelle. Depuis la commercialisation du mycophénolate mofétil, l'azathioprine n'est pratiquement plus utilisée[11].

La posologie du MMF, recommandée est de 4 comprimés par jour (2 g de substance active), pris en deux fois. Prendre 2 comprimés le matin et 2 comprimés le soir[10].

Deux formes existent :

La forme ester, le mycophénolate mofétil (MMF) ou Cellcept®, est une prodrogue qui est absorbée dans l'estomac et convertie en MPA, la molécule active : c'est une libération rapide.

La forme sodique, le mycophénolate sodique (MPS) ou Myfortic® est gastro protégée et permet une libération prolongée en retardant la libération du MPA dans l'intestin[11].

2.2.4. Les glucocorticoïdes :

Dans le cadre de la thérapie immunosuppressive, ce sont surtout la prednisone, la prednisolone et la méthylprednisolone qui sont utilisées. Leur action est multiple et non complètement élucidée.

2.2.4.1. Mode d'action :

Outre leurs propriétés anti-inflammatoires, les glucocorticoïdes ont un effet immunosuppresseur en agissant sur le signal de costimulation. Ils limitent la prolifération clonale, la différenciation et l'activation des lymphocytes T, en contrôlant l'expression de multiples gènes codant pour des cytokines pro- inflammatoires, dont l'IL2, par le biais de leurs récepteurs intracellulaires spécifiques. Ces médicaments sont administrés en une prise par jour, le matin au cours du repas[10, 11, 15].

2.2.5. Les Anticorps monoclonaux :

Le Basiliximab, anticorps monoclonal chimérique, et le daclizumab Anticorps monoclonal humanisé, tous deux dirigés contre le récepteur de l'IL-2, sont utilisés en traitement d'induction ; entraînant une diminution de 30 à 40% du risque relatif de rejet aigu à six mois. Également, ils permettent la réduction des doses nécessaires des autres immunosuppresseurs et donc de minimiser les effets secondaires.

2.2.6. Les Anticorps polyclonaux :

Le sérum anti lymphocytaire est obtenu par l'immunisation de lapins ou de chevaux avec des lymphocytes ou des thymocytes humains. Il contient de nombreux anticorps ciblant différentes populations cellulaires, au premier rang desquelles les lymphocytes T, mais aussi les lymphocytes B, les plasmocytes, les plaquettes. Il permet d'obtenir une lymphopénie profonde et durable[16].

2.3 Les principales stratégies d'immunosuppression en transplantation rénale :

Le principe de l'immunosuppression en transplantation rénale est un traitement initial fort, efficace sur la prévention du rejet aigu, relayé par une immunosuppression de maintenance efficace pour contenir la partie immunologique de la néphropathie d'allogreffe. Sa néphrotoxicité, son impact sur les néoplasies de novo et les facteurs de risque cardiovasculaires doivent être limités et son profil de tolérance acceptable pour en améliorer l'observance[14]. Le schéma d'immunosuppression est constitué d'un traitement d'induction et d'un traitement d'entretien.

2.3.1. La phase d'induction :

Le traitement d'induction comprend soit Basiliximab (Simulect®), un anticorps monoclonal dirigé contre le récepteur de l'interleukine 2 (CD25) à la surface des lymphocytes T, soit des immunoglobulines de lapin anti-thymocytes (ATG), anticorps polyclonaux (Thymoglobulin® et Grafalon®) déplétant les lymphocytes. Les ATG ont prouvé leur supériorité par rapport au Basiliximab en diminuant le risque de rejet aigu et d'apparition d'anticorps spécifiques anti-donneur chez les receveurs modérément à fortement immunisés[17].

2.3.2. La phase d'entretien :

Concernant le traitement immunosuppresseur d'entretien, l'association Tacrolimus, Mycophenolate Mofetil (MMF) et corticostéroïdes est devenu un régime

D'immunosuppression standard. Cependant, les inhibiteurs de calcineurine tel que le Tacrolimus participent à la survenue de néphropathie chronique d'allogreffe, à l'origine d'une dysfonction et de la perte du greffon. C'est pourquoi l'utilisation d'un inhibiteur de mTOR est intéressante puisqu'elle permet de réduire la dose de Tacrolimus contrairement au MMF, qui associé à des doses réduites de Tacrolimus s'avérait délétère pour la survie du greffon[17].

3.LES COMPLICATIONS POST GREFFE :

La transplantation rénale est un traitement qui offre la meilleure qualité de vie aux personnes atteintes de maladie rénale chronique. Les suites d'une transplantation peuvent être émaillées de diverses complications mettant en jeu le pronostic vital ou fonctionnel du greffon. Il existe deux périodes de suivi des greffés : l'une précoce se manifestant par l'apparition de complications surtout immunologiques, infectieuses et parfois chirurgicales. La seconde période est tardive, se distingue par les complications cardiovasculaires, Néoplasiques, métaboliques et osseuses. Ces complications sont pour la plupart provoquées ou aggravées par le traitement immunosuppresseur [2].

3.1. Les complications chirurgicales :

Elles impliquent les vaisseaux sanguins, le tractus urinaire et la paroi abdominale. La plupart des complications chirurgicales sont observées durant les premières semaines postopératoires, mais certaines apparaissent plus tardivement durant la première année. Elles sont diagnostiquées par l'examen Clinique (douleurs locales sévères, volume et aspect des drainages anormales), des tests biologiques (ionogramme du liquide de drainage à la recherche d'une contamination par l'urine, recherche d'une déglobulisation) et par des examens radiologiques (écho-doppler et scanner)[3].

Les principales complications chirurgicales pouvant survenir durant la période postopératoire précoce sont :

- Thrombose de l'artère du greffon
- Thrombose d'une branche artérielle du greffon responsable d'un infarctus rénal localisé.

- Thrombose de la veine du greffon
- Sténose de l'artère du greffon
- Saignement responsable d'hématome péri greffon.
- Sténose de l'anastomose urinaire
- Fistule urinaire responsable d'urinome.
- Lymphocèle
- Infection du site opératoire
- Infection de paroi
- Eventration[18].

3.2. Les complications cardiovasculaires :

Le transplanté rénal est à risque cardio-vasculaire élevé du fait de l'association :

- Des facteurs de risque traditionnels (tabac, sédentarité, hyperlipidémie, HTA).
- Des facteurs de risque spécifiques (diabète de novo, protéinurie).
- Du risque lié au traitement corticoïde et immunosuppresseur pris au long cours.

Les patients transplantés doivent être considérés comme des sujets à haut risque cardiovasculaire. Tout doit être fait pour améliorer les habitudes de vie, lutter contre l'obésité, dépister et traiter le diabète ou l'hyperlipidémie, contrôler une hypertension artérielle qui peut s'observer chez 50 à 60% des transplantés rénaux et qui est favorisée par les traitements immunosuppresseurs, fermer une fistule artérioveineuse à débit élevé, et éradiquer le tabac. Un suivi cardiologique annuel qui comportera la réalisation d'une consultation, d'un électrocardiogramme et d'une échocardiographie est recommandé chez cette population à haut risque, éventuellement associé à la recherche d'une ischémie silencieuse selon le terrain[3, 19].

3.3. Les complications métaboliques :

Les complications métaboliques après transplantation (diabète, dyslipidémie, hyperuricémie, obésité), principalement liées au traitement Immunosuppresseur, devient problématique car Ils constituent des facteurs de risque de morbi-mortalité et de perte fonctionnelle du greffon.

3.3.1. Diabète :

Le diabète sucré est une complication fréquente et grave après transplantation rénale. Sa survenue est liée à certains traitements immunosuppresseurs (Corticoïdes et inhibiteurs de la calcineurine). Les facteurs de risque de développer un diabète après transplantation doivent être rigoureusement évalués avant la transplantation afin de permettre une individualisation de l'immunosuppression en utilisant des protocoles sans corticoïdes, ou sans tacrolimus. Le dépistage du diabète doit être régulier après la transplantation et la stratégie immunosuppressive reconsidérée en cas d'apparition d'un diabète de novo. Le traitement s'apparente à celui du diabète de type 2 : règles hygiéno-diététiques, antidiabétiques oraux si la fonction rénale le permet et insulinothérapie.

3.3.2. Hyperuricémie :

L'hyperuricémie est très fréquente après transplantation rénale, favorisée par l'insuffisance rénale, l'utilisation de diurétiques (thiazidiques et diurétiques de l'anse) et d'anticalcineurines.

3.3.3. Obésité :

L'obésité augmente également la mortalité et la morbidité cardiovasculaire des transplantés, par l'hypertension, l'hyperlipidémie et le diabète sucré qu'elle peut entraîner. Chez les transplantés en surpoids ou obèses au moment de la Transplantation, les corticoïdes devraient être évités si cela était possible. En cas de prise de poids importante après la transplantation, l'arrêt de la corticothérapie est recommandé[20].

3.3.4. Dyslipidémie :

La dyslipidémie est une complication très fréquente chez le transplanté, favorisée par

L'immunosuppression (corticoïdes, inhibiteurs de mTOR, ciclosporine), l'obésité, les habitudes diététiques, les facteurs génétiques, une fonction rénale altérée, l'existence d'un diabète sucré. La prévention et le traitement reposent sur des modifications diététiques et dans certains cas l'utilisation de statines est indispensable[3].

3.4. Les complications osseuses et articulaires :

Les complications ostéoarticulaires sont une source importante de morbidité après transplantation rénale[19]. Elles peuvent avoir des causes diverses, notamment des affections osseuses pré-greffe et des complications iatrogènes des traitements utilisés. Elles ont des conséquences importantes, avec une lourde morbi-mortalité, en particulier à l'origine de douleurs et d'un handicap fonctionnel souvent importants, ce qui altère la qualité de vie des patients et amoindrit le bénéfice global de la transplantation.

Elles peuvent être divisées en deux grandes catégories, souvent liées :

- persistance des désordres phosphocalciques de l'insuffisance rénale : hyperparathyroïdie persistant, hypercalcémie, hypophosphorémie, amylose à bêta2-microglobuline.
- pathologies favorisées par le traitement immunosuppresseur : ostéopénie, ostéonécrose aseptique, hyperuricémie et goutte, troubles de la croissance chez l'enfant[19].

3.5. Les complications infectieuses :

Les infections sont principalement causées par un traitement immunosuppresseur, mais sont en réalité causées par deux facteurs : l'exposition à des agents pathogènes (communautaires ou nosocomiaux) et l'état d'immunosuppression global du patient, lui-même résultat de plusieurs paramètres, comme la dénutrition, l'urémie ou le diabète[21].

Elles peuvent avoir des conséquences autres que le syndrome infectieux lui-même : facilitation de la co-infection, facilitation du rejet aigu, effet oncogène, altération de la fonction du greffon, et occasionner des interactions médicamenteuses entre les agents anti-infectieux et les immunosuppresseurs.

Le mode de présentation des infections peut être torpide en raison de l'immunosuppression et

Des conditions sous-jacentes (urémie, malnutrition, Corticothérapie à forte dose). La fièvre peut être modérée ou absente, une pneumopathie initialement peu sévère peut devenir rapidement hypoxémiant et évoluer vers la détresse respiratoire. Le pronostic vital et fonctionnel étant dépendant de la rapidité de la mise en œuvre du traitement, il faut réaliser les Prélèvements à la recherche de l'agent infectieux le plus rapidement possible avant de débiter le traitement spécifique[22].

3.6. Complications Carcinologiques :

L'incidence des cancers est significativement augmentée chez les patients transplantés rénaux par rapport aux dialysés et à la population générale[21]. Les principaux à rechercher, les cancers liés à une infection, notamment pour les lymphomes non hodgkiniens (LNH) liés à l'Epstein-Barr Virus (EBV), le sarcome de Kaposi (Human herpes virus 8 [HHV8]), les cancers du foie (hépatites virales B et C), de l'estomac (*Helicobacter pylori*), les cancers liés aux papillomavirus oncogènes (anus, col de l'utérus, pénis, vulve ou oropharynx et amygdales) mais aussi pour les cancers non liés à une infection (cancers cutanés, poumon, colorectal, rein principalement)[23]. Ceci s'explique par la baisse du système immunitaire et l'intensité du traitement immunosuppresseur[1].

3.6.1. Cancers du col de l'utérus :

Le cancer épidermoïde est la variété histologique la plus fréquente et constitue un modèle en cancérologie pelvienne puisque l'on connaît son étiologie principale (papillomavirus), sa physiopathologie (intégration du génome viral et transformation cellulaire) et l'histoire naturelle de la maladie. Il est précédé par une phase pré-invasive que l'on peut dépister et traiter[24].

3.6.1.1. Rappel anatomique :

L'utérus est un organe musculéux creux en forme de poire inversée qui se situe dans la région hypogastrique. Il se compose de deux parties : l'une supérieure dénommée « le corps

De l'utérus », triangulaire et arrondie et une partie inférieure que l'on appelle le col de l'utérus, sorte de cylindre étroit qui débouche dans le vagin.

Le col de l'utérus correspond à la partie inférieure et étroite de l'utérus, situé au niveau du bassin, à l'avant du rectum et à l'arrière de la vessie. Il relie la partie supérieure de l'utérus, le corps, au vagin.

Le col de l'utérus se décompose en trois parties :

*L'exocol : qui correspond à la partie externe du col et se situe dans la partie supérieure du vagin.

*La zone de jonction : appelée jonction pavimento-cylindrique. C'est à ce niveau que se développent la plupart des cancers du col de l'utérus.

* L'endocol : qui correspond à la partie interne du col et constitue le canal endocervical. Ce canal se poursuit jusqu'à l'isthme, point de séparation entre le col et le corps de l'utérus[25].

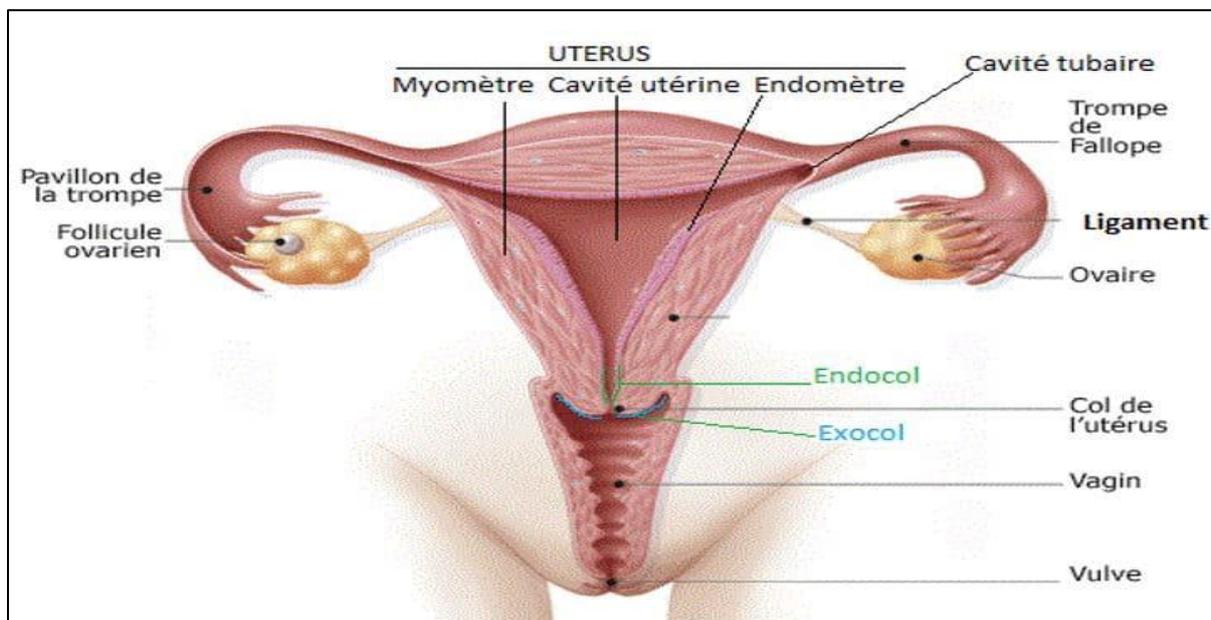


Figure 2 : l'appareil génital féminin[25].

Le cancer du col de l'utérus correspond à la présence de cellules anormales au sein de la muqueuse qui recouvre le col de l'utérus, c'est-à-dire la partie basse de l'utérus qui fait la jonction avec le vagin [21].

3.6.1.2. L'Histoire naturelle de la maladie :

3.6.1.2.1 Relation entre cancer du col et infection à papillomavirus humain

Le cancer du col de l'utérus est une maladie des cellules de la muqueuse du col de l'utérus. Dans très grande majorité des cas c'est le papillomavirus humain ou HPV, un virus qui se transmet par voie sexuelle, qui est à l'origine de la maladie. L'infection par HPV disparaît dans un délai de six mois à deux ans sans causer aucun signe de maladie. Cependant, dans les rares cas où l'infection par HPV ne guérit pas, si l'infection est persistante, le risque de développer des lésions cervicales précancéreuses qui précèdent le développement d'un cancer du col utérin est plus élevé [25].

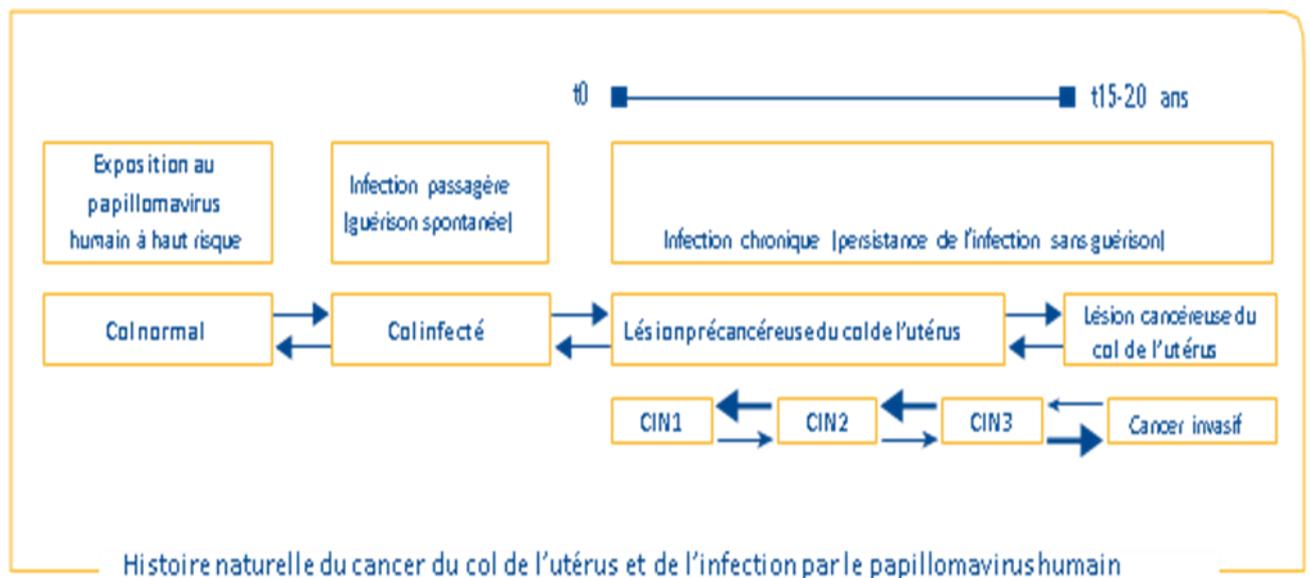


Figure 3 : Histoire naturelle du cancer du col de l'utérus et de l'infection par le papilloma virus humain [24].

3.6.1.2.2 Lésions cervicales précancéreuses

➤ Lésions précancéreuses malpighiennes

Les lésions histologiques précancéreuses sont appelées soit dysplasies (légères, moyennes ou sévères) selon l'OMS, soit néoplasies cervicales intra-épithéliales selon la classification de Richert (CIN1, 2, 3).

Le système Bethesda 2001 classe les anomalies des cellules squameuses en quatre catégories :

- ASC (cellules squameuses atypiques).
- LSIL (lésions intraépithéliales squameuses de bas grade), lésions malpighiennes intraépithélial de bas grade correspondant à CIN1.
- HSIL (haute qualité lésions intraépithéliales squameuses), lésions malpighiennes de haut grade regroupant CIN2 et CIN3.
- le carcinome spinocellulaire[4, 26].

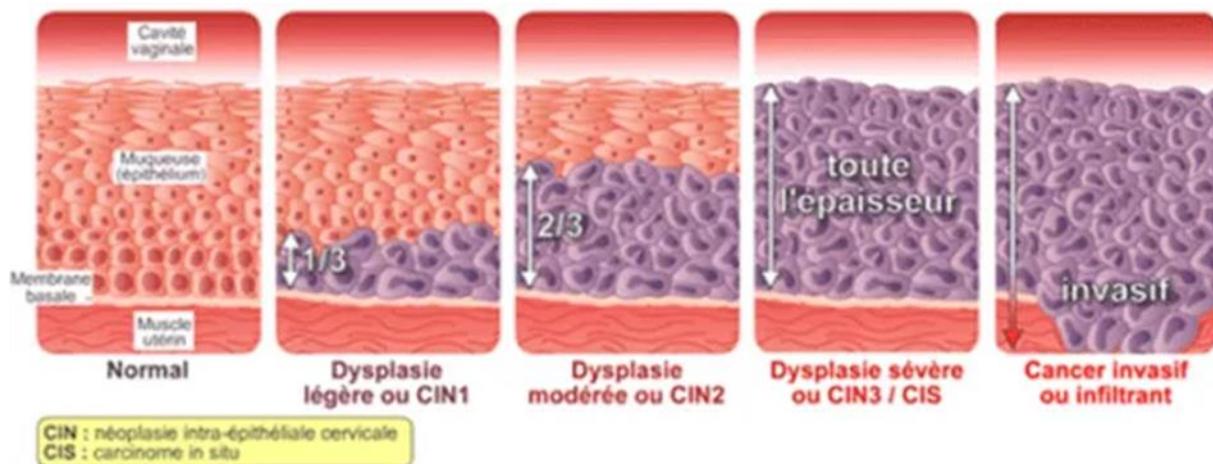


Figure 4 : Dysplasie du col de l'utérus[27].

➤ Lésions précancéreuses glandulaires

L'histoire naturelle de l'adénocarcinome est peu connue. Il serait possible que le modèle évoqué pour le carcinome épidermoïde (infections persistantes, apparition de lésions néoplasiques puis de cancer) ne soit pas applicable pour l'adénocarcinome. Les lésions précancéreuses glandulaires sont rares et plus difficiles à dépister par la cytologie [24].

3.6.1.2.3 Progression vers le cancer invasif

- Le carcinome épidermoïde qui se développe à partir de l'épithélium malpighien au niveau de l'exocol ;
- L'adénocarcinome qui se développe à partir de l'épithélium glandulaire au niveau de l'endocol ;
- Il existe également d'autres formes histologiques très rares : sarcomes, mélanomes, lymphomes, tumeurs secondaires[25].

3.6.1.3 Etiologie

3.6.1.3.1 Infection à papillomavirus humain

Les papillomavirus humains ou HPV (Human Papilloma Virus) sont des virus nus à ADN double brin, de petite taille (45 à 55 nm de diamètre) appartenant à la famille des papovaviridae[28].

La majorité des femmes qui sont atteintes du cancer du col de l'utérus ont déjà eu une infection au VPH. Mais avoir une infection au VPH ne signifie pas que vous serez atteinte d'un cancer du col de l'utérus. Beaucoup de types différents de VPH peuvent infecter le col, mais seuls quelques-uns causent des changements anormaux dans les cellules qui peuvent évoluer en cancer. Il existe plus de 100 sous-types distincts de HPV. Parmi ceux-ci, il existe des types à haute risque (HR-HPV) et à faible risque (LR-HPV), qui se distinguent par leur association avec le cancer invasif ; élevé dans « à haute risque » et faible dans « à faible Risque ». Les types 16 et 18 à haute risque sont les types de VPH les plus courants dans le cancer du col de l'utérus [26, 27].

3.6.1.3.2 Facteur de risque

- Comportement sexuel : La précocité du premier rapport, les antécédents de maladies sexuellement transmissibles, un grand nombre de partenaires sexuels, les rapports réguliers avec un partenaire ayant des antécédents d'infections sexuellement transmissibles, un partenaire sexuel ayant eu de nombreux partenaires ;
- Age : L'infection au VPH est plus fréquente dans le groupe d'âge des 20 à 29 ans. Après 30 ans, la prévalence du VPH diminue rapidement ;
- Nombre de grossesses
- Le tabagisme ;
- Immunodépression : Les femmes immunodéprimées sont plus susceptibles à l'infection à HPV, que ce soit en raison d'un traitement immunosuppresseurs (en cas de transplantation ou de lupus) ou en raison de l'infection par le VIH (Virus de l'Immunodéficience Humaine). Dans ces cas, l'évolution du cancer invasif du col utérin est plus rapide ;
- Cofacteurs viraux : Il a été démontré que la coïnfection par plusieurs types d'HPV ou par d'autres virus sexuellement transmissibles tels que l'Herpès Simplex Virus 2 l'Epstein-Barr virus (EBV) ou encore Chlamydiae trachomatis, favorise le développement du cancer du col de l'utérus ;
- Notez qu'il existe des facteurs de risque qui ne favorisent pas le risque en eux-mêmes, mais qui sont associés avec des facteurs de risque réel. Par exemple, la contraception hormonale est plus fréquente chez les femmes ayant eu une vie sexuelle précoce, alors que la pauvreté et le fait de vivre dans un pays émergent constituent des facteurs de risque spécifique, car ils empêchent un suivi gynécologique et des dépistages fréquents, en raison d'un accès plus difficile aux services de santé[29-31].

3.6.1.4. Dépistage du cancer du col de l'utérus :

Le cancer du col de l'utérus est, dans près de 99 % des cas, consécutif à une infection par le virus HPV (pour Human Papilloma Virus). Elle se caractérise également par une longue période de latence avant l'apparition des symptômes.

Ces symptômes peuvent être :

- Saignements minimes en dehors des périodes de règles, spontanés ou provoqués par les rapports sexuels ;
- Écoulements vaginaux ;
- Douleurs pelviennes.

Mais on peut le dépister précocement par la pratique régulière de frottis cervico-utérins (FCU) associés ou non à la recherche du virus HPV. À ce jour en France, le dépistage par frottis cervical est remboursé à 100 % par la sécurité sociale et il est organisé à l'échelon national depuis février 2019. La recherche du virus HPV n'est, pour le moment, prise en charge par la sécurité sociale que si le frottis présente certaines anomalies[25].

3.6.1.4.1. Frottis cervico-utérin :

Le frottis cervico-utérin (FCU) est une technique de dépistage des anomalies cellulaires au niveau du col de l'utérus, recommandée pour le dépistage des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus. Grâce à ce dépistage, une prise en charge rapide et précoce peut être débutée permettant l'augmentation de chance d'une guérison complète de la maladie [32]. Il s'agit d'un examen indolore pratiqué au cabinet du médecin gynécologue ou généraliste qui permet de prélever un échantillon de cellules au niveau de l'orifice cervical externe (au fond du vagin) et de l'endocol. Les cellules prélevées peuvent être étalées sur une lame de microscope (technique conventionnelle), ou diluées dans un flacon (technique en milieu liquide) avant d'être envoyées au laboratoire pour examen. La technique dite « en milieu liquide » permet de faire plusieurs lames et de rechercher l'ADN du Papilloma virus humain, mais elle est plus coûteuse[25].

Le dépistage du cancer du col de l'utérus est proposé dans les conditions suivantes :

* Pour toutes les femmes âgées de 25 à 65 ans, sauf indication contraire du médecin.

* Un premier frottis à l'âge de 25 ans, puis deux frottis à un an d'intervalle sont recommandés. Si les résultats sont normaux, un frottis tous les trois ans suffit.

* Le frottis de dépistage peut être réalisé :

-par un médecin (gynécologue ou généraliste) au cours d'une consultation.

-par une sage-femme, soit dans le suivi de grossesse, soit lors d'une consultation de contraception et de suivi gynécologique de prévention.

-dans un laboratoire, sur prescription médicale.

3.6.1.4.2 Conduit à tenir devant un frottis anormal :

Un frottis normal est un frottis correctement prélevé, bien fixé, montrant suffisamment de cellules, dont le fond ne gêne pas l'interprétation et sans atypie suspecte de dysplasie. Un contrôle est recommandé après un an.

Un frottis cervico-utérin est considéré comme anormal si l'examen anatomo-cytopathologique montre :

- Pour les lésions malpighiennes : une anomalie de sévérité supérieure ou égale à ASC-US.
- Pour les lésions glandulaires : une anomalie de sévérité supérieure ou égale à AGC[4].

Frottis avec atypies des cellules malpighiennes (ASC)

- ✓ ASC-H : colposcopie d'emblée
- ✓ ASC-US : 3 possibilités :
 - Colposcopie ;

- Test HPV ;
- Cyto-surveillance.

Frottis avec lésion malpighienne intraépithéliale de bas grade (LSIL)

- Colposcopie d'emblée ;
- Frottis de contrôle 4 à 6 mois :
 - *Si négatif : surveillance à 6mois puis 1 an
 - *Si persistance de la lésion : colposcopie /biopsie

Frottis avec lésion malpighienne intra épithéliale de haut grade (HSIL)

- ✓ Frottis HSIL
 - Colposcopie d'emblée ;
 - 2ème frottis : inutile et dangereux ;
 - Biopsies dirigées +/- curetage endo cervical selon la situation de la zone de jonction.

Frottis avec anomalies des cellules glandulaires (AGC)

- ✓ Quelles que soient les anomalies des cellules glandulaires : colposcopie avec biopsie dirigée et /ou curetage de l'endocol
- ✓ Si anomalies des cellules glandulaires de type endométrial : contrôle histologique de l'endomètre
- ✓ En cas d'anomalies cytologiques de type adénocarcinome in situ (AIS) ou adénocarcinome (endocervical, endométrial ou d'origine non précisée) ou suggérant un néoplasie : Conisation diagnostique associée à un curetage de l'endomètre[24].

3.6.1.5. Cancer du col de l'utérus chez les femmes greffées sous immunosuppresseurs

L'intensité et l'accumulation de L'immunosuppression plutôt que le type d'immunosuppresseur chez les femmes transplantées, favorise les infections à HPV, leur Persistance, et l'évolution vers des lésions précancéreuses et cancéreuses génitales. Par contre

chez la femme immunocompétente, la survenue de lésions induites par l'infection HPV est habituellement suivie par une régression spontanée, grâce à la mise en place d'une réponse immunitaire à médiation cellulaire contre les protéines oncogènes de l'HPV[32].

Le risque de développer un cancer du col lié à l'HPV est 5 à 22 fois plus élevé chez les patientes transplantées[33].

Chapitre 2 : Matériels et Méthodes

1. Problématique

Chez les femmes greffées, le risque de développer des lésions cervicales précancéreuses qui précèdent le développement d'un cancer du col utérin est plus élevé, en raison de leur traitement immunosuppresseur, donc il est recommandé de proposer à toutes les femmes recevant un traitement immunosuppresseur de pratiquer un frottis de dépistage du cancer du col utérin tous les ans. C'est ce qui nous a motivés à organiser le dépistage des femmes greffées du CHU Tlemcen en collaboration avec les gynécologues et les anatomopathologistes.

2. Objectifs de l'étude

2.1. Objectif principal

L'objectif principal de notre travail est de déterminer la prévalence du cancer ou des lésions du col utérin chez les femmes greffées sous immunosuppresseurs.

2.2. Objectifs secondaires

Déterminer la relation entre les immunosuppresseurs et l'apparition du cancer du col utérin chez nos patientes greffées rénales.

3. Type, lieu et calendrier de l'étude

Notre étude est de type transversal descriptif, elle s'est déroulée au niveau du service de Néphrologie en collaboration avec le laboratoire d'anatomopathologie et la gynécologue du Centre Hospitalo-universitaire de Tlemcen durant la période allant de septembre 2021 à juin 2022.

4. Population étudiée

Elle est constituée de 50 femmes greffées rénales qui sont suivies au service de néphrologie du centre hospitalo-universitaire de Tlemcen. Parmi ces 50 femmes, 22 répondaient aux critères d'inclusion.

4.1. Critères d'inclusion

Ont été incluses dans l'étude toutes les femmes mariées transplantées rénales et suivies au CHU Tlemcen, quel que soit leur date et leur lieu de greffe.

4.2. Critères de non inclusion

Nous n'avons pas inclus dans notre étude :

- Les femmes célibataires.
- Les décédées.

4.3. Les critères d'exclusion

- Les transplantée depuis moins de 6 mois.
- Les greffée qui sont revenues en dialyse.

5. Recueil de données

Le recueil des informations a été réalisé à l'aide d'une fiche de renseignement que nous avons élaborée et remplie à partir des dossiers des malades (Annexe 01), précisant les aspects sociodémographiques, cliniques et thérapeutiques de chaque patient, et les résultats cytopathologiques après un examen gynécologique (FCU).

- **Informations générales :**
 - ✓ Age
 - ✓ Le lieu de résidence
 - ✓ Le lien de parenté avec le donneur
- **Les données d'ordre cliniques et médicales**
 - ✓ Mode et durée d'épuration extrarénale.
 - ✓ Date et lieu de greffe
 - ✓ Transfusion et grossesse.

- ✓ Complications post greffes.
- **Données thérapeutiques**
 - ✓ Traitement immunosuppresseurs (induction, entretien)
- **Données cytopathologique**
 - ✓ Chaque femme doit réaliser un frottis vaginal

6. Méthodologie :

6.1 la technique du frottis cervico-utérin

Le frottis est la méthode de référence de dépistage du cancer du col de l'utérus.

Certaines conditions doivent être respectées avant de faire un frottis.

Le frottis doit être effectué :

- En dehors de la période des règles ou de saignement
- À distance des rapports sexuels (48 heures).

Il ne doit pas être effectué :

- Après une toilette vaginale.
- Après la mise en place d'ovules ou de crème.

❖ Prélèvement

La patiente est installée en position gynécologique. Le médecin procède à la mise en place d'un spéculum. Il fait un prélèvement en frottant le col de l'utérus, à l'aide d'une petite spatule. On positionne l'extrémité effilée de la spatule au contact de l'orifice cervical externe et par un mouvement rotatif, on balaie concentriquement la totalité de la zone de jonction.

Un écouvillon est introduit dans le premier centimètre du canal endocervical et, par un mouvement de va-et-vient à l'intérieur de l'endocol, on recueille les cellules glandulaires et le mucus endocervical.

Il peut exister, parfois, un léger saignement juste après la réalisation du frottis. Ce saignement est normal.



Figure 5 : matériels de prélèvement

❖ Étalement des cellules prélevées

L'étalement du matériel prélevé par la spatule sur la lame en verre doit être effectué d'un geste uniforme, sans revenir sur l'étalement déjà fait et sans effectuer de mouvements circulaires.

L'étalement du matériel prélevé par l'écouvillon, doit être déroulé sur une seconde lame de verre.

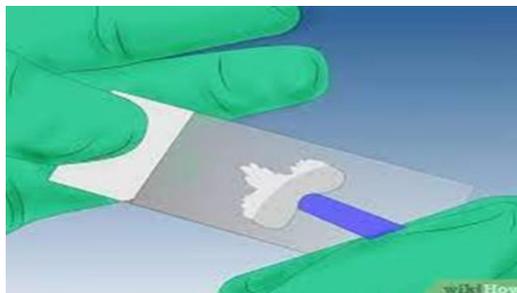


Figure 6 : étalement des cellule prélevées

❖ **Fixation**

La fixation doit être réalisée immédiatement au moyen d'une laque à cheveux maintenue à 25 cm de la lame. Les deux lames réalisées sont par la suite envoyées avec les renseignements nécessaires (nom, prénom, date de naissance, date de prélèvement) et l'ordonnance au laboratoire d'anatomie pathologique pour l'interprétation.

Le compte rendu est récupéré dans une durée de 7 à 10 jours.

6.2. La qualité de réalisation

La qualité des frottis cervico-utérins de dépistage est influencée par les facteurs suivants :

- Le prélèvement qui dépend du geste technique et du dispositif utilisé.
- L'état du col utérin (fermé, difficilement accessible).
- La préparation des échantillons cytologiques qui dépend du geste technique et du dispositif.
- La différence d'interprétation entre les observateurs.

Quelle que soit la technique utilisée, la présence de cellules endocervicales est un des critères de qualité, mais leur absence (qui doit être signalée dans le compte rendu) ne constitue pas à elle seule un critère de non-interprétabilité.

Le clinicien reste le seul juge de la nécessité ou non de répéter le frottis cervico-utérin de dépistage[4, 34].

6.3. Le compte rendu du frottis cervico-utérin de dépistage :

Actuellement, c'est la classification de Bethesda 2001 qui doit être utilisée pour les anomalies des cellules épithéliales. Une grille de réponse aux FCU a été récemment proposée par l'ANAES (Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé) faisant tout d'abord état de la qualité du prélèvement puis du diagnostic. Chacune des réponses du FCU aboutit à une prise en charge bien codifiée, tenant compte du fait que le frottis peut avoir sur- ou sous-estimé une lésion [33].

❖ La première partie du compte rendu témoigne du caractère interprétable du frottis :

Qualité du prélèvement :

- Satisfaisant
- Non satisfaisant

❖ La deuxième partie : diagnostic

FCU normal =

- FCU propre
- Modifications cellulaires bénignes :
 - Infection (trichomonas, mycose, herpes, actinomycose...)
 - Modifications réactionnelles (inflammation, atrophie, radiation...)

Anomalies des cellules épithéliales :

- Cellules malpighiennes :
 - Atypies des cellules malpighiennes (ASC) : de signification indéterminée (ASC-US) ou ne permettant pas d'exclure une lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade (ASC-H) ;
 - Lésion malpighienne intra-épithéliale de bas grade (LSIL), regroupant koïlocytes/dysplasie légère/CIN 1
 - Lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade (HSIL), regroupant dysplasies modérée et sévère, CIS/CIN 2 et CIN 3. Le cas échéant présence d'éléments faisant suspecter un processus invasif (sans autre précision) ;
 - Carcinome malpighien.

- Cellules glandulaires :
 - Atypies des cellules glandulaires (AGC) : endocervicales, endométriales ou sans autre précision (NOS) ;
 - Atypies des cellules glandulaires en faveur d'un néoplasie : endocervicales ou sans autre précision (NOS) ;
 - Adénocarcinome endocervical in situ (AIS) ;
 - Adénocarcinome[4, 24].
- ❖ **La troisième partie comporte des recommandations et des précisions**

7. Etude statistique

L'analyse statistique a été effectuée à l'aide de logiciel statistique package of social science (SPSS) version 25.

Les coefficients de corrélation de Spearman étaient utilisés pour exprimer des associations entre des paramètres continus. La signification statistique a été considérée avec une valeur de $P < 0,05$.

8. Aspect éthique

Notre étude a été réalisée après consentement des patients

La confidentialité des résultats a été respectée.

Chapitre 3 : Résultats

1. Caractéristiques générales de la population :

Dans notre étude, sur 50 femmes greffées et suivies au CHU Tlemcen, après avoir exclu les femmes qui n'ont pas répondues à nos critères d'inclusions, notre étude a porté sur un échantillon de 22 patientes greffées.

1.1. Age des patientes :

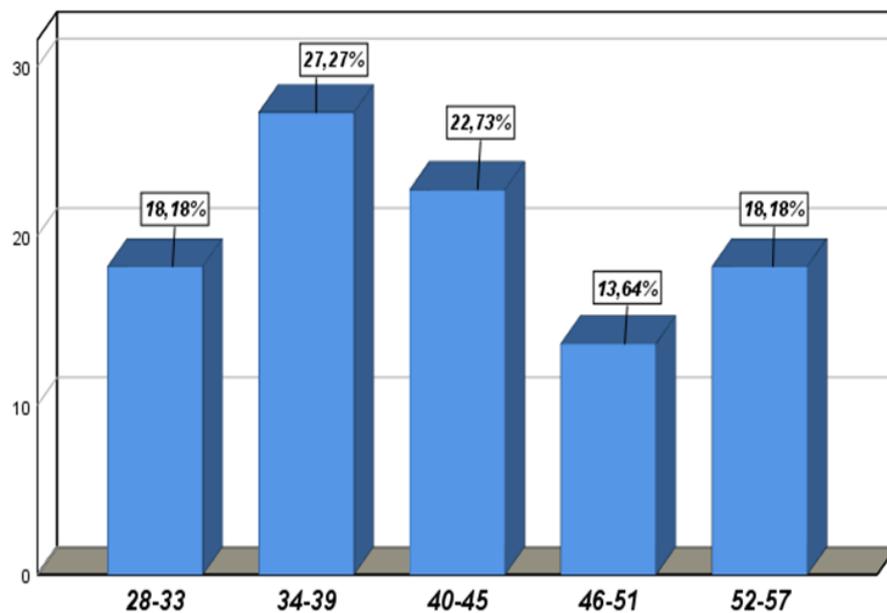


Figure 7 : Répartition de la population des femmes greffées selon l'Age.

La moitié des patientes (50%) sont âgées de 34 à 45 ans. L'âge moyen de la population est de 41.36 ans \pm 8.432 avec des extrêmes d'âge de 28 ans et 57ans.

1.2 Lieu de résidence :

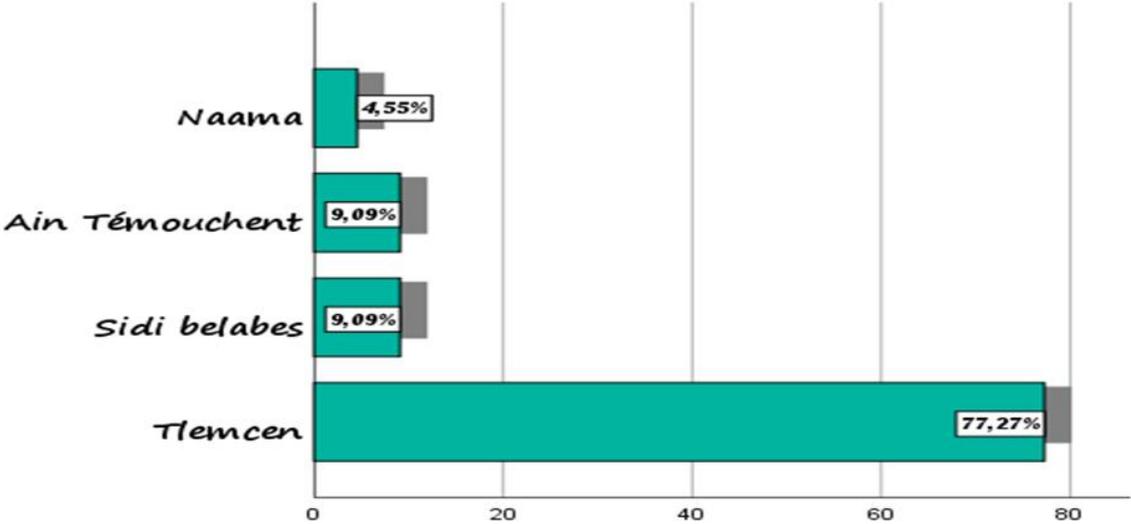


Figure 8 : Répartition de la population des femmes greffées selon le lieu de résidence.

La majorité des patientes sont de la wilaya de Tlemcen (77.27%).

2. Données médicales et cliniques :

2.1 Immunisation transfusionnelle avant la greffe :

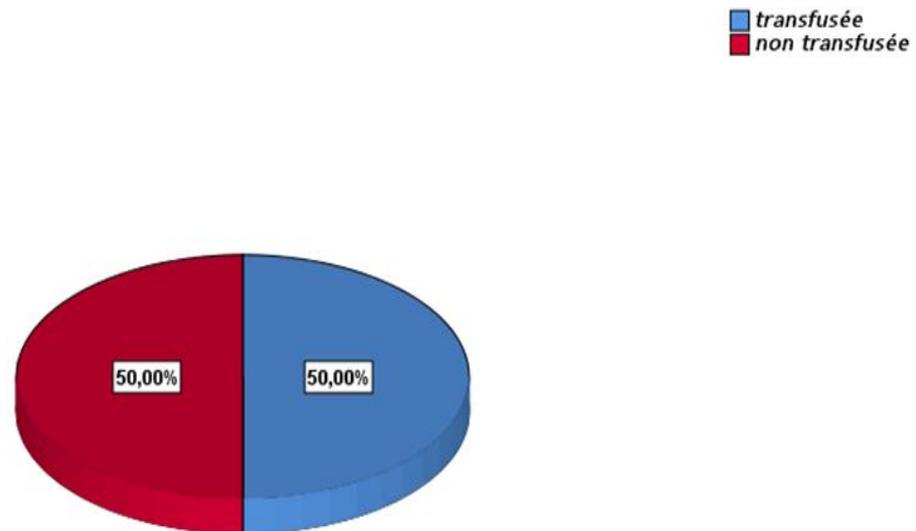


Figure 9 : Répartition de la population des femmes greffées selon le profil transfusionnel.

La moitié des femmes greffées (50%) ont été transfusées avant la greffe.

2.2 Grossesse avant la greffe :

Grossesse avant la greffe	Nombre
Oui	15
Non	07

Tableau 01 : Répartition des femmes greffées en fonction des grossesses avant la greffe.

Parmi les 22 femmes greffées, 68.2% (n=15) femmes ont eu des grossesses avant la greffe.

2.3 Grossesse après la greffe :

Grossesse après la greffe	Nombre
Oui	04
Non	18

Tableau 02 : Répartition des femmes greffées en fonction des grossesses après la greffe.

Parmi les 22 femmes greffées, 04 femmes ont eu des grossesses après la greffe.

2.4 Mode d'épuration extrarénale avant la greffe :

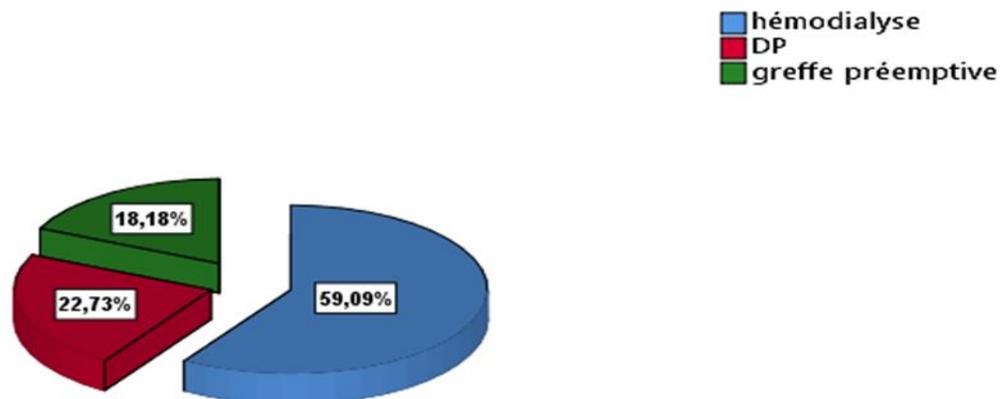


Figure 10 : Répartition de la population des femmes greffées selon le mode d'épuration extrarénale avant la greffe.

59.09% des femmes étaient sous hémodialyse avant greffe, contre 22.73 % sous dialyse péritonéale et 18.18 %(n=4) ont été transplantées directement sans passé par la dialyse.

2.5 la durée de dialyse avant la greffe :

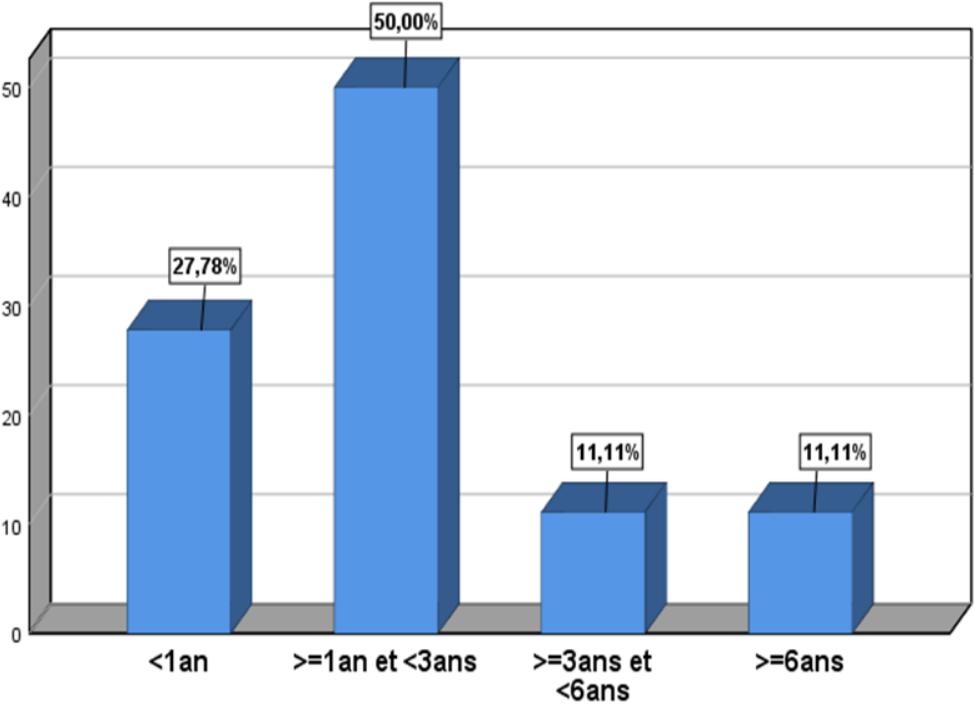


Figure 11 : Répartition de la population des femmes greffées selon la durée de dialyse avant la greffe.

La moitié de la population étudiée (50%) ont passé une période de 1an à 3ans en dialyse.

2.6 Lien des donneurs avec les receveurs :

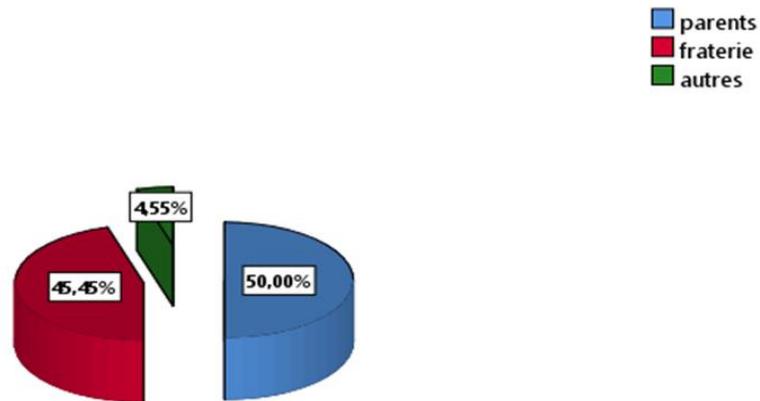


Figure 12 : Répartition de la population des femmes greffées selon leur lien avec les donneurs

La majorité des dons (95,45%) proviennent des parents et de la fraterie.

2.7 La date de greffe :

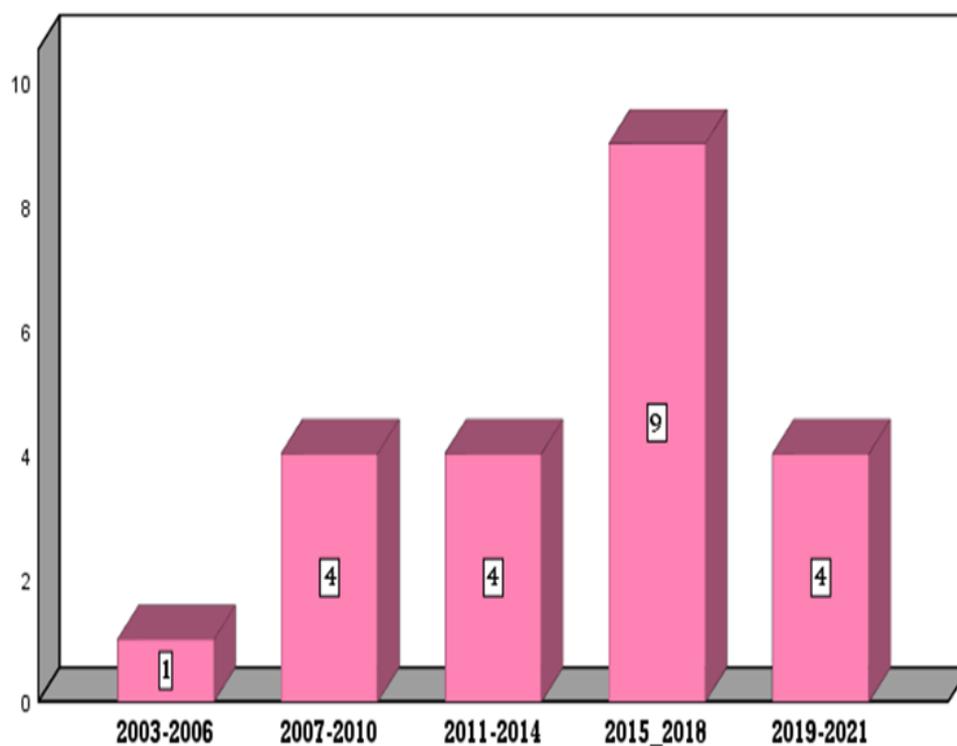


Figure 13 : Répartition de la population des femmes greffées selon la date de greffe.

Presque la moitié de nos patientes (41%) ont été greffées entre 2015-2018.

2.8 Les complications post greffe :

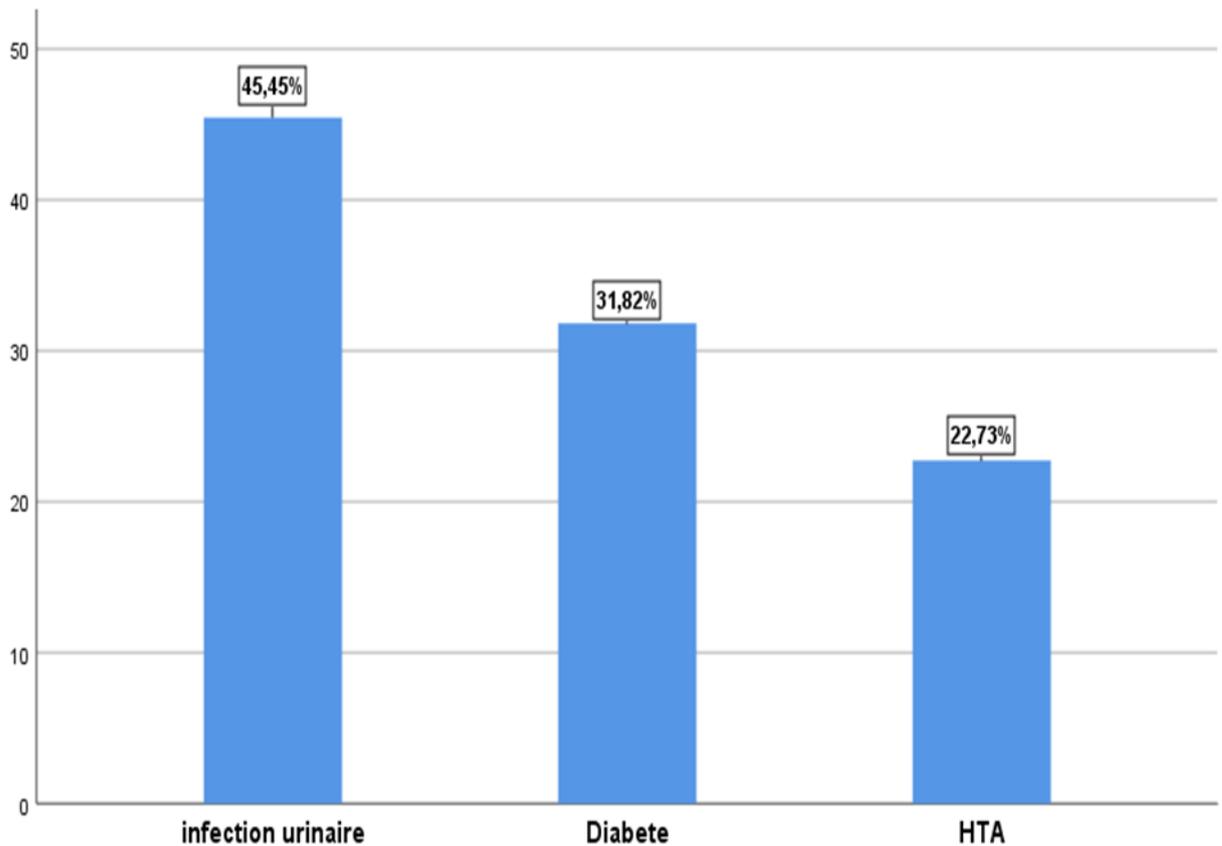


Figure 14 : Répartition des femmes greffées selon les complications post greffe.

Environ la moitié (45.45%) des greffées ont présenté des infections urinaires en post greffe.

Presque 1/3 (31.82%) de nos greffées présentent un diabète post greffe.

2.9 Traitement d'induction :

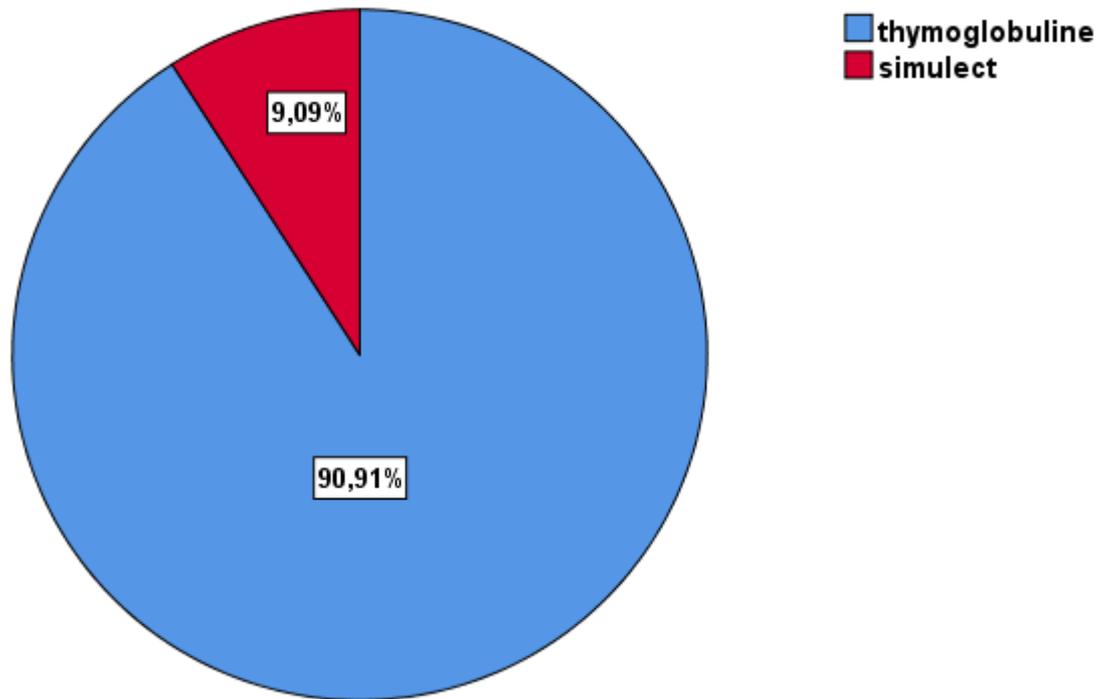


Figure 15 : Répartition de la population des femmes selon le traitement d'induction.

Le traitement d'induction majoritairement utilisé est la thymoglobuline avec une fréquence de 90.91%.

2.10 Traitement d'entretien :

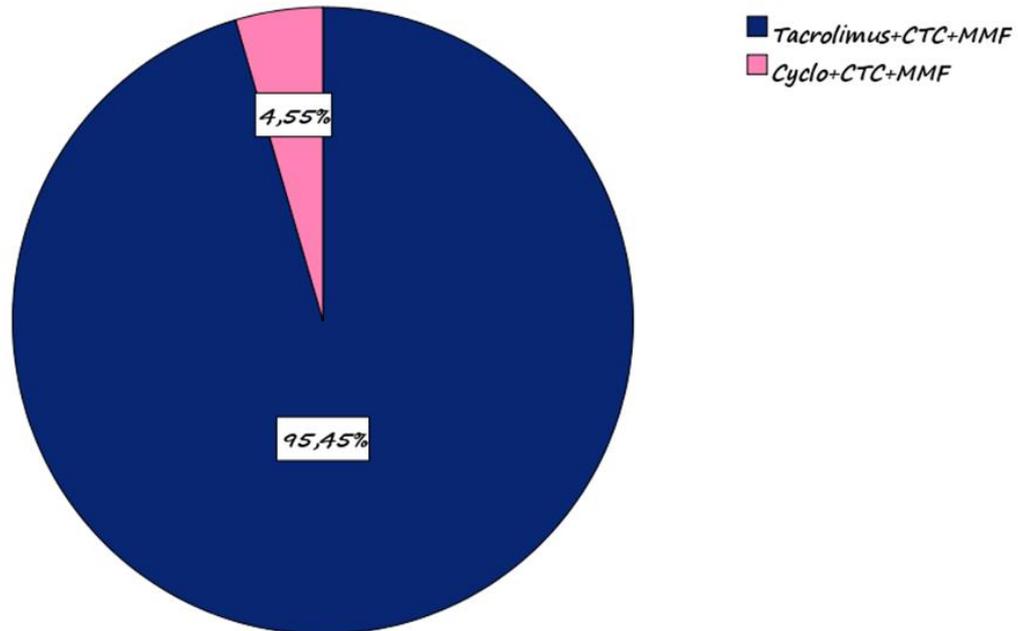


Figure 16 : Répartition de la population des femmes greffées selon le type de traitement d'entretien.

Le traitement d'entretien majoritairement utilisé (95.45%.) est la triade : Tacrolimus + CTC + MMF.

2.11 Durée entre greffe et la réalisation du frottis :

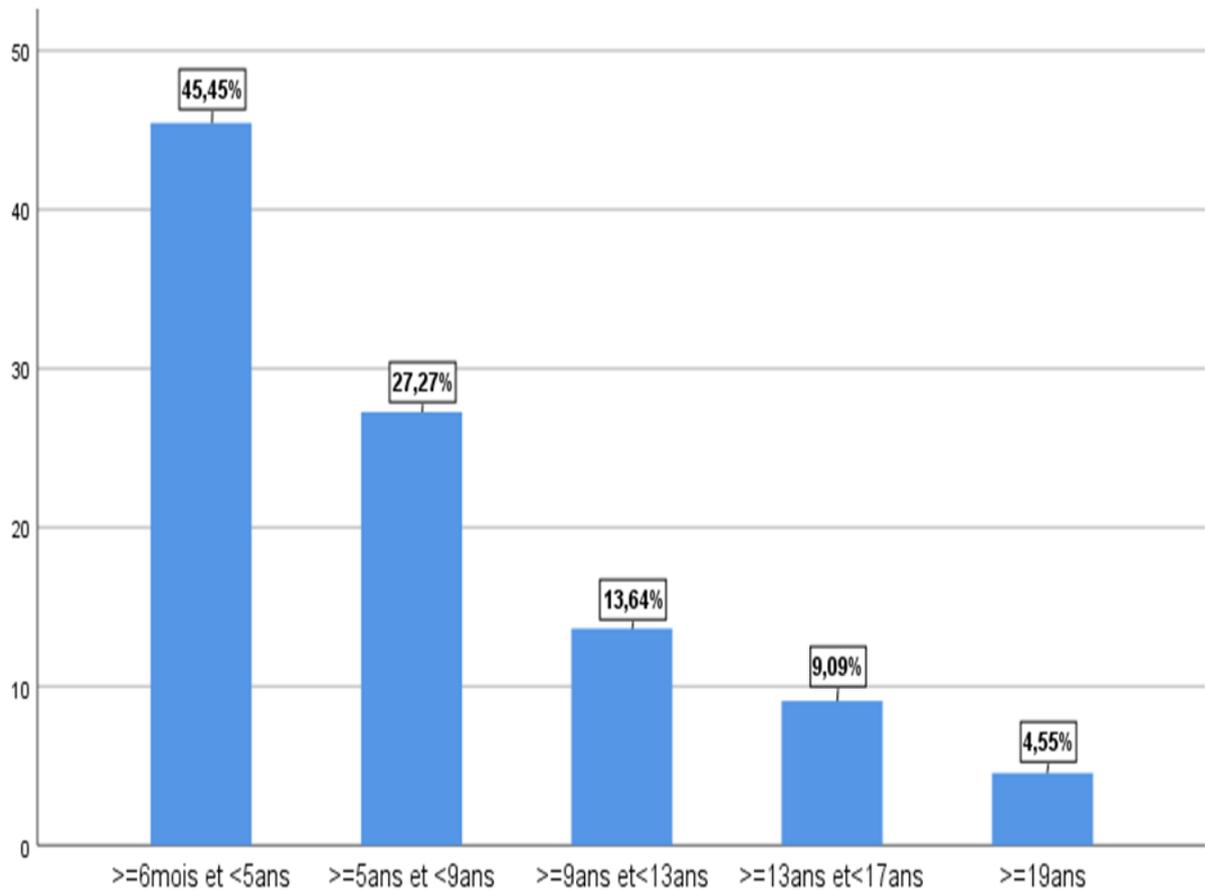


Figure 17 : Répartition de la population des femmes greffées selon délai post greffe.

Nos greffées ont bénéficié du frottis après un délai post greffe moyen de 7 ans.

Presque la moitié avaient un délai post greffe de 6mois à 5 ans au moment du frottis.

3. Résultat cytopathologique du FCV :

3.1 Qualité de prélèvement :

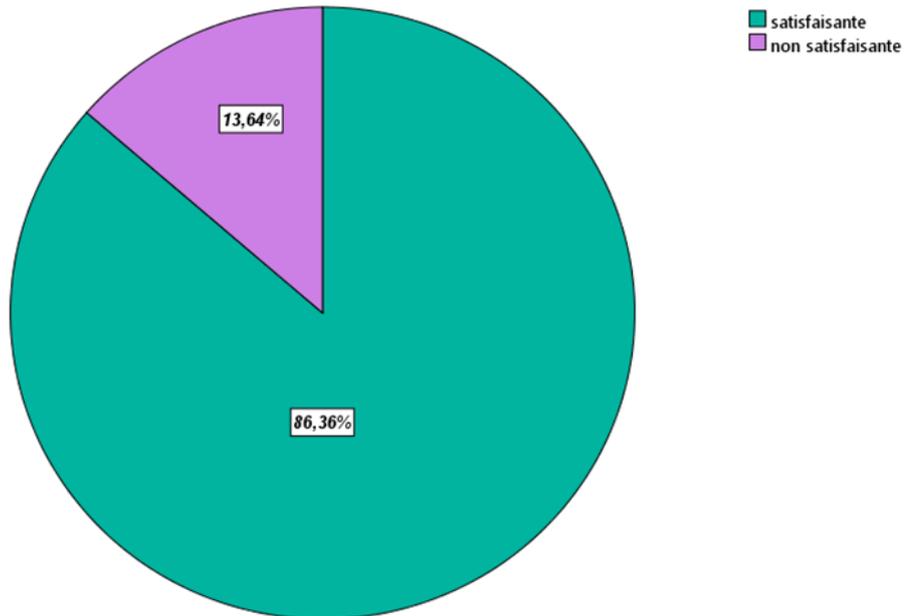


Figure 18 : Répartition des frottis selon la qualité de prélèvement.

86,36% soit 19 des frottis sont de qualité satisfaisante.

Les 03 frottis restants sont de qualité non satisfaisante, même après les avoir refaits d'où la nécessité de les refaire après trois mois.

3.2 Interprétation des frottis :

NB : Le frottis est normal lorsqu'il n'y a pas de lésions intra-épithéliales ou de signes de malignité. Le compte rendu pourra donner la description d'éléments divers, comme par exemple :

- La présence de micro-organismes
- L'existence de modifications réactionnelles induites par une inflammation, une irradiation ...

Un contrôle est recommandé après traitement[35].

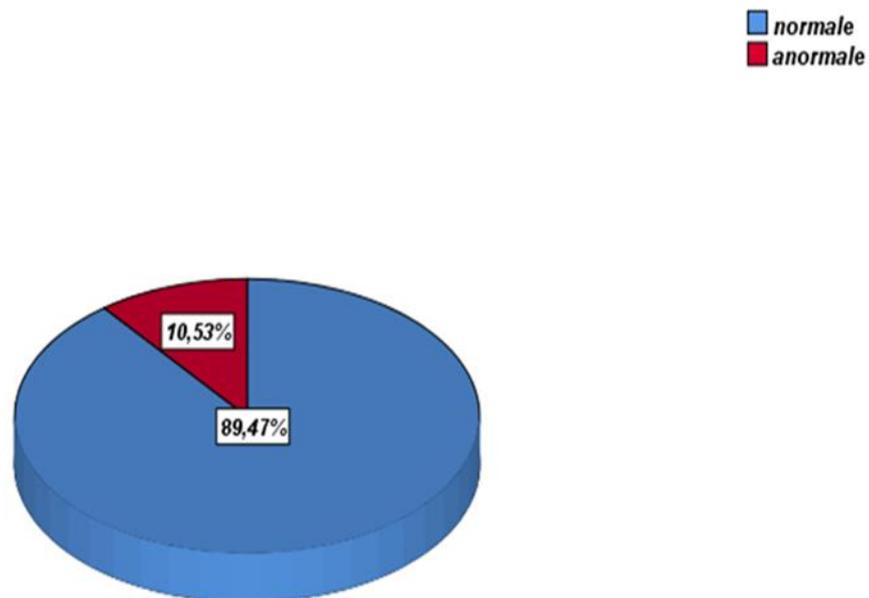


Figure 19 : répartition des frottis selon leur interprétation.

Parmi les 19 frottis cervico-utérine de qualité satisfaisant, 02 sont considérés comme anormale.

3.3 Répartition des résultats de FCU en fonction des anomalies retrouvées :

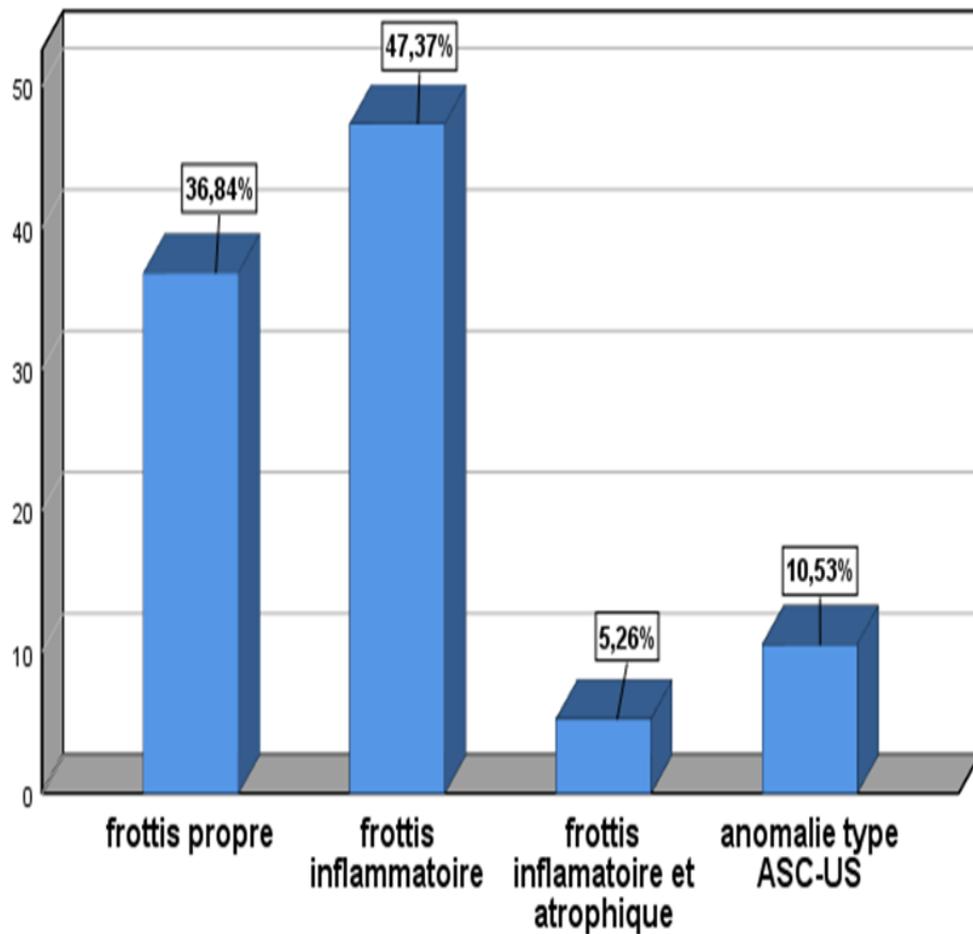


Figure 20 : répartition des résultats de FCU en fonction des anomalies retrouvées.

Environ le 1/3 (34.84%) des frottis sont propres,

Plus de la moitié (52.63%) sont inflammatoires ou inflammatoire et atrophique.

Et 10.53% présentent des lésions malpighiennes type ASC-US.

4. Lésions malpighiennes et facteurs de risques :

4.1 Lésions malpighiennes et âge :

Age	Frottis		Total	F test	P
	Frottis normal	Lésion type ASCUS			
28-33ans	4	0	4	4.324	0.324
34-39ans	5	0	5		
40-45ans	4	1	5		
46-51ans	3	0	3		
52-57ans	1	1	2		
Total	17	2	19		

F test : test exacte de Fisher

P : précision, $P > 0,05$

Tableau 03 : relation entre les lésions malpighiennes et les classes d'âge.

On remarque que les lésions malpighiennes type ASC-US n'ont pas de relation avec l'âge des greffées.

4.2 Lésions malpighiennes et durée de la greffe :

Temps depuis la greffe	Frottis		Total	F test	P
	Frottis normal	Lésion type ASCUS			
6mois-3ans	3	1	4	7.549	0.19
4-6ans	7	0	7		
7-9ans	3	0	3		
10-12ans	3	0	3		
13-15ans	1	0	1		
16-19ans	0	1	1		
Total	17	2	19		

F test : test exacte de Fisher

P : précision, $P > 0,05$.**Tableau 04** : relation entre les lésions malpighiennes et durée de la greffe.

On remarque que les lésions malpighiennes type ASC-US n'ont pas de relation avec la durée de la greffe.

4.3 Lésions malpighiennes et type de traitement d'induction :

		Frottis			P
		Frottis normal	Lésion type ASCUS	Total	
Traitement d'induction	thymoglobuline	15	02	17	0.795
	Simulect	02	00	02	
	Total	17	02	19	

$P > 0,05$

Tableau 05 : relation entre les lésions malpighiennes et le type de traitement d'induction.

On constate que les lésions malpighiennes type ASC-US n'ont pas de relation avec le type de traitement d'induction (Thymoglobuline ou Simulect).

4.4 Lésions malpighiennes et traitement d'entretien :

		Frottis			
		Frottis normal	Lésion type ASCUS	Total	P
Traitement d'entretien	Tacro + CTC +MMF	17	01	18	0.105
	Cyclo +CTC+MMF	0	01	01	
	Total	17	02	19	

P>0,05

Tableau 06 : relation entre les lésions malpighiennes et le traitement d'entretien.

On constate que les lésions malpighiennes type ASC-US n'ont pas de relation avec le type de traitement d'entretien (Tacrolimus ou Ciclosporine).

4.5 Lésions malpighiennes et grossesse avant la greffe :

		Frottis			P
		Frottis normal	Lésion type ASCUS	Total	
Grossesse avant la greffe	Oui	11	02	13	
	Non	06	00	06	
	Total	17	02	19	

P>0,05

Tableau 07 : relation entre lésions malpighiennes et grossesse avant la greffe.

Aucune relation n'a été retrouvée entre les lésions malpighiennes type ASC-US et la grossesse avant la greffe.

4.6 Lésions et grossesse après la greffe :

		Frottis			P
		Frottis normal	Lésion type ASCUS	Total	
Grossesse après la greffe	Oui	04	00	04	
	Non	13	02	15	
	Total	17	02	19	

P>0.05

Tableau 08 : relation entre les lésions et la grossesse après la greffe.

Aucune relation n'a été retrouvée entre les lésions malpighiennes type ASC-US et la grossesse après la greffe.

Chapitre 4 : Discussion

C'est une étude transversale descriptive réalisée dans le service de Néphrologie du CHU de Tlemcen pendant une période allant de septembre 2021 à juin 2022. L'échantillon comprend 22 femmes greffées et suivies au niveau du service de néphrologie.

L'âge moyen est de 41.36 ans avec des extrêmes d'âge allant de 28-57 ans.

Dans l'étude de **E.A.B Morrison** qui a porté sur 21 femmes transplantées rénale, L'âge moyen était de 43.9 ans (extrêmes 25- 62ans)[36].

Dans notre série la durée moyenne de dialyse avant greffe était de 27.41 mois, et plus que la moitié des greffées (59.09%) étaient sous hémodialyse, Quatre femmes ont bénéficié d'une transplantation préemptive. L'étude **E.A.B Morrison** a rapporté une durée moyenne de dialyse chez sa population de greffées de 45 mois[36].

Les infections urinaires restent une complication fréquente après une greffe de rein, et les principaux facteurs de risque sont : le sexe féminin, l'âge, le diabète, les anomalies sous-jacentes des voies urinaires et le traitement immunosuppresseur. Dans une étude observationnelle transversale faite au département de néphrologie de l'hôpital de Delhi sur 210 transplantés rénaux : 69 patients (32 ,86%) ont développé une infection urinaire post greffe et cela était fortement lié à la dose élevée des immunosuppresseurs administrés chez ces patients [37]. Ce résultat est comparable au notre, étant donné qu'environ la moitié (45.45%) de nos greffées ont présenté des infections urinaires en post greffe.

La Thymoglobuline utilisée en induction, permet d'instaurer une immunosuppression forte au cours des premiers jours de la transplantation ou le risque de rejet est le plus élevé[38]. En effet, elle a été administrée à 90.91% de nos patients.

Concernant le traitement immunosuppresseur d'entretien, l'association anti calcineurine, MMF et corticostéroïdes est devenu un régime d'immunosuppression standard. En effet ce protocole est appliqué sur 90% de notre population et cette association apparait bénéfique pour diminuer le risque de rejet[17].

La plupart de notre population bénéficie d'un protocole d'entretien fait de Tacrolimus comme anti calcineurine (95.45%) comparé à la Ciclosporine (4.55%), le tacrolimus entraîne une meilleure prévention du rejet du greffon et moins d'effets indésirables que la ciclosporine [16].

Une étude menée en Mexique entre janvier 2011 et décembre 2017 portant sur 62 receveuses de greffe rénale, 46.7% soit 29 femmes ont reçu la thymoglobuline comme traitement d'induction et 74.1% soit 46 femmes étaient sous tacrolimus[39].

Dans notre étude 04 femmes parmi les 22 suivies ont eu des grossesses après la greffe. La grossesse chez les patientes transplantées rénales est à risque de complications maternelles mais surtout fœtales avec des interruptions spontanées ou thérapeutiques de la grossesse, un retard de croissance intra-utérin avec prématurité et une hypotrophie fœtale[39]. L'évolution de la grossesse chez nos quatre patientes a été favorable. En effet ces grossesses doivent être planifiées avec une collaboration multidisciplinaire.

En ce qui concerne la durée entre la greffe et la réalisation de frottis cervico-utérin, dans notre étude, cette durée variait entre 6 mois à 19 ans avec une moyenne de 7 ans, ce qui est comparable à celle de l'étude de **E.A.B Morrison** qui a rapporté une durée allant de 1 mois à 17 ans, avec une moyenne de 5.3 ans[36]. Cependant cette durée reste relativement longue car selon les recommandations un frottis cervico-utérin doit être réalisé chez les greffées tous les ans[36]

Lorsqu'on parle de frottis cervico-utérine, la qualité des prélèvements est un paramètre important, puisqu'il affecte la fiabilité des étapes suivantes de l'interprétation et du diagnostic[40]. Dans notre étude, 86,36% soit 19 des frottis sont de qualité satisfaisante. Les 03 frottis restants sont de qualité non satisfaisante, même après les avoir refaits d'où la nécessité de les refaire après trois mois[4].

Sur l'ensemble des frottis examinés, 89.47% sont indemnes de lésions suspectes (normaux) contre 10.53% anormaux, ce qui est comparable aux résultats obtenus dans l'étude de **Tien Le et Fernando** qui ont retrouvés 90% des FCV normaux contre 10% de FCV anormaux [41].

Au sein de ces 19 frottis, nous avons noté un pourcentage important de changement réactionnels bénins, en effet plus de la moitié (52.63%) sont inflammatoires ou inflammatoires atrophiques. Un frottis inflammatoire révèle tout d'abord une inflammation.

En recherchant les causes de cette inflammation, on peut identifier une infection d'origine virale, mycosique ou bactérienne. D'où l'intérêt de traiter par des médicaments anti-infectieux locaux et un nouveau frottis est ensuite à prévoir afin de vérifier que l'inflammation a bien été soignée[35].

Concernant les frottis anormaux, parmi les anomalies des cellules épithéliales, la seule anomalie détectée était de type ASC-US (atypie malpighienne de signification indéterminée) chez 2 femmes avec un pourcentage de 10.53%, ce résultat est comparable à celui observé dans l'étude d'**E.A. B Morrison qui est de 10% [36]**.

Une Autre étude menée en Italie portant sur 35 receveuses de greffe rénale, sur une période de 2 ans et a eu au moins 6 mois de suivi post-transplantation. Aucune anomalie cytologique n'a été détectée dans les frottis[42].

Les données de la littérature ont montré que le cancer du col se développe lentement ; il lui faut habituellement entre 10 et 20 ans pour progresser d'un stade précancéreux au stade de cancer invasif, il est très rare de diagnostiquer un cancer du col de l'utérus chez des femmes âgées de moins de 30 ans [25].

L'Organisation mondiale de la santé (**OMS**) recommandent le dépistage du cancer du col de l'utérus pour toutes les femmes âgées de 25 à 65 ans, et recommande d'interrompre le dépistage par frottis cervico-utérin chez les femmes âgées de plus de 65 ans par frottis cervico-utérin sous réserve que les deux précédents frottis aient été négatifs[4].

Dans notre étude, les 2 femmes qui ont présenté des lésions malpighiennes type ASC-US étaient âgées de 45 et 52 respectivement, elles sont donc dans la tranche d'âge concernée par la nécessité de dépistage par FCV recommandé par l'OMS d'autant plus qu'elles sont sous traitement immunosuppresseur. Cependant, nous n'avons retrouvé aucune corrélation ($P=0.324$) entre les lésions et les classes d'âges probablement du fait que notre échantillon est trop réduit.

Les données groupées de huit études sur le cancer invasif du col utérin et deux études sur le cancer in situ (CIS) provenant de quatre continents ont montrer que, par rapport à des femmes qui n'ont jamais eu d'enfant, celles qui en ont eu trois ou quatre ont 2,6 fois plus de risque de contracter un cancer du col utérin ; celles qui en ont eu sept ou plus avaient 3.8 fois plus de risque. D'autres études corroborent cette relation positive établie entre le nombre d'enfants et le cancer du col. La raison physiologique de cette association n'est pas claire ; des facteurs hormonaux liés à la grossesse ou le trauma cervical lié à l'accouchement sont des explications possibles[43].

Dans notre étude, les 2 femmes qui ont présenté des lésions malpighiennes types ASC-US, ont eu des grossesses avant la greffe. Cependant nous n'avons retrouvé aucune corrélation entre les grossesses et les lésions précancéreuses car notre échantillon est probablement très réduit pour tirer des conclusions.

La durée de la greffe est aussi un facteur prédictif de l'apparition et la progression des lésions précancéreuses après la greffe, cependant dans notre étude cette corrélation n'a pas été trouvée (P=0.19).

Le rôle du papillomavirus humain dans la genèse des lésions cancéreuses du col utérin est bien établi et selon les données de la littérature, les femmes sous immunosuppresseurs, sont plus à risque de développer des infections à papillomavirus [25]. Cependant, dans notre étude, la recherche du HPV n'a pu être effectuée par manque de moyens.

Chez la femme immunocompétente, la survenue de lésion induites par l'infection HPV est habituellement suivie par une régression spontanée, grâce à la mise en place d'une réponse immunitaire à médiation cellulaire contre les protéines oncogènes de l'HPV. L'ensemble des études consacrées à la pathologie liée à l'infection HPV chez les femmes sous traitement immunosuppresseur montre que celle-ci serait liée à l'intensité et/ou à la « nature » de l'immunosuppression. Le rôle des traitements immunosuppresseurs actuellement utilisés a été peu évalué [32]. Dans notre étude la relation entre les lésions précancéreuses et le type de traitement immunosuppresseur n'a pu être établi.

Dans ce contexte, il est recommandé de proposer à toutes les femmes recevant un traitement immunosuppresseur de pratiquer un frottis de dépistage du cancer du col tous les ans. En cas d'anomalie au frottis, la colposcopie permettra de repérer les lésions et d'effectuer des biopsies de confirmation. En cas de traitement chirurgical (conisation), la surveillance post-opératoire devra rester annuelle du fait du risque de persistance / réapparition de l'infection par les HPV liée à l'immunosuppression [23].

Les limites de l'étude :

La durée courte de l'étude et le nombre réduit de notre échantillon d'étude constituent la limite de ce travail.

Conclusion

Conclusion

Le développement de cancer du col de l'utérus se fait en différentes étapes, à partir d'une lésion précancéreuse qui évolue en un cancer in situ. Pour chaque grade des lésions, la probabilité d'apparition ou de progression vers un stade plus avancé est plus élevée dans le cas des patientes sous immunosuppresseurs.

Au terme de notre étude transversale descriptive, qui a porté sur 22 femmes greffées rénales et suivies au niveau de service de néphrologie du CHU Tlemcen, on a noté une prévalence nulle de cancer du col.

Deux greffées parmi les 22 présentaient des lésions malpighiennes de type ASC-US et aucune corrélation n'a été retrouvée avec les facteurs de risque habituels y compris les immunosuppresseurs.

Il serait souhaitable que cette étude soit reprise à plus grande échelle, avec un plus grand effectif et on se basant en plus de la cytologie cervicale, sur la recherche de HPV.

Annexes

Annexe

Annexe 1 : QUESTIONNAIRE DES MALADES

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE LA SANTE DE LA POPULATION ET DE LA REFORME HOSPITALIERE
C.H.U TLEMCEM
SERVICE NEPHROLOGIE

QUESTIONNAIRE DES MALADES

PARTIE 1 : Informations générales

-Nom : -Prénom :

-Age : - Adresse :

-TLE :

-Catégorie socioprofessionnelle :

- Retrait
- Employé
- Sans profession
- Etudiante

-Lien avec le donneur :

- Parents
- Fratrie
- Co fratrie
- Autres

PARTIE 2 : données cliniques et médicales

- Mode d'épuration extra rénale avant la greffe rénale :

- HD
- DP
- NON DIALYSE

-Date d'épuration extra rénale :

-Date de la greffe rénale :

-Pathologies associées :

- Diabète
- HTA
- Infections
- Cancer

Annexes

Autres

-Néphropathie en cause :

- Glomérulaire
- Tubulo-interstitielle
- Vasculaire
- Indéterminé

-Lien avec le donneur :

- Parents
- Fratrie
- Co fratrie
- Autres

-Transfusion :

- OUI
- NON

-Grossesse :

- OUI
- NON

*Nombre avant la greffe :

* Nombre après la greffe :

-ménopausée :

- OUI
- NON

-Complication post greffe :

*Chirurgicale :

- OUI
- NON

*Métabolique :

- HTA
- Diabète
- Dyslipidémie

*Infections :

- Génital
- Autres

*Carcinologiques :

- OUI
- NON

Annexes

-Traitement immunosuppresseurs :

*Induction :

- Thymoglobuline
- Simulect
- CTC
- Azathioprine
- MMF
- Cyclosporine
- Tacrolimus

* Entretien :

- CTC
- MMF
- Cyclosporine
- Tacrolimus

PARTIE 3 : RESULTATS CYTOPATHOLOGIQUES

-Qualité du prélèvement :

- Satisfaisant
- Non satisfaisant

-Cellules endocervicales :

- Présence
- Absence

-Frottis inflammatoire :

- OUI
- NON

-Anomalies des cellules épithéliales :

- ASC-US
- ASC-H
- Lésion de bas grade (LSIL « CIN 1 », HPV « koilocyte »)
- Lésion de haute grade (HSIL « CIN2, CIN3 »)

-Diagnostic :

-Recommandations :

Annexes

Annexe 2 : RESULTAT CYTOPATHOLOGIQUE (FCV)



CENTRE HOSPITALO-UNIVERSITAIRE Dr T.DAMERDJI – TLEMCEM
SERVICE D'ANATOMIE ET DE CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
MEDECIN CHEF : Pr. KALAJDI née DIB Malika

RESULTAT CYTOPATHOLOGIQUE (FCV)

FROTTIS N° / 2021

Nom et prénom :

Reçu le :

Age : ans

Remis :

Centre du prélèvement:

Unité de dépistage:

Fait par:

Gestation :

ABRT :

DDR :

Ménopause :

Depuis :

DIAGNOSTIC CYTOPATHOLOGIQUE:

Frottis non satisfaisant

Cause :

Frottis satisfaisant

Cellules endocervicales: Présentes Absent

Frottis inflammatoire :

Infection: Trichomonas Mycose Bactérie Herpes Chlamydia

Modifications: Inflammation Irradiation Atrophie DIU Autres

Anomalie des cellules malpighiennes

Anomalie des cellules glandulaires

ASC-US

AGC endocervicale

ASC-II

AGC endométriale

Lésion de Bas grade

LSIL (CIN1)

(HPV: koilocyte)

Lésion de Haut grade

HISIL (CIN2, CIN3, CIS)

DIAGNOSTIC ET RECOMMANDATIONS :

Refaire le frottis: Dans les meilleurs délais

Après traitement

Dans 06 mois Dans 01an

Dans 03 ans

Colposcopie Biopsie Curetage endocervical et/ou endométrial Test HPV

Bibliographie

Bibliographie

1. P. Pillot , F.K., *Service d'urologie et transplantation rénale, CHU de Besanc,on, 2, place Saint-Jacques, 25000 Besanc,.* 2008-2009
2. Mourad, K., *Les complications médicales de la transplantation rénale.* 2017: Éditions universitaires européennes.
3. Kara L, R.Z., Toumi H, et al, *Suivi précoce et tardif du transplanté rénal* Batna J Med Sci.
4. has, *Dépistage et prévention du cancer du col de l'utérus.* HAUTE AUTORITE DE SANTE, 2013.
5. Bastien.G.T, M.B., Eric.Le et Romain.Bo., *La transplantation rénale, pourquoi, pour qui e comment.* Aix-Marseille université. Service de chirurgie urologique et transplantation rénale Hôpital de la Conception Marseille - France, 2020.
6. HCL, S., et al., *Transplantation rénale : préparation et suivi des patients porteurs d'une greffe de rein.* 24/02/2022.
7. *Transplantation rénale*
Accès à la liste d'attente nationale
Méthode Recommandations pour la pratique clinique. 2015.
8. Mayr, M.J.S.D.m.M.D.D.m.M., *L'essentiel sur le don de rein de donneur vivant.* Service d'immunologie de transplantation et de néphrologie de l'Hôpital universitaire de Bâle, 2005.
9. Thervet.E, Z.J., Sberro, R,Canaud.G,Anglicheau.D,Snanoudj.R,Mamzer-Bruneel.M,F.Martinez.F et and Legendre.C., [*Immunosuppressive treatments: mechanisms of action and clinical use*]. *Nephrol Ther*, 2011. **7**(7): p. 566-81.
10. BOURBON, P.-A., *utilisation des immunosuppresseurs générique dans la transplantaton rénale.* 2013
11. publiquement, P.e.s., <*Rôle des ateliers thérapeutiques conduits par le.pdf*>. 2013.
12. vidal, 2013.
13. *guide-patient-candidat-greffe-renale Et /ou pancréatique.* Cliniques universitaires Saint-Luc Avenue Hippocrate, 10 – 1200 Bruxelles
www.saintluc.be, 2019.
14. Balssa.L, B.H., Kleinclauss.F,Comite de transplantation de l'Association francaise, d'urologie, [*Immunosuppression in kidney transplantation*]. *Prog Urol*, 2011. **21**(4): p. 250-3.
15. Bonneau, A., S. Belaiche, and C. Monchaud, *Rôle des immunosuppresseurs dans le succès d'une greffe d'organe.* *Actualités Pharmaceutiques*, 2021. **60**(605): p. 21-25.
16. <*Mémoire PHARMACIE 2021 (1).pdf*>.
17. Valentine.Gi, *Impact of immunosuppressive strategies on post kidney.* HAL, 2020.
18. Anglicheau, D.T., C. Canaud, G.Loupy, A.Zuber, J.Delville, M.Rabate, C.Scemla, A.Snanoudj, R.Sberro-Soussan, R.Mamzer-Bruneel, M. F.Bererhi, L.Martinez, F.Timsit, M. O.Rabant, M.Correas, J. M.Bienaime, F.Duong, J. P.Helenon, O.Prie, D.Mejean, A.Legen., *Renal transplantation: Procedure and early follow-up.* *Nephrol Ther*, 2019. **15**(6): p. 469-484.

19. Mourad, G., et al., *Suivi et complications non immunologiques de la transplantation rénale*. EMC - Néphrologie, 2005. **2**(2): p. 61-82.
20. Mouram.H, B.L., Ouzeddoune, N,Bayahia, R. Ezaitouni, F., *Metabolic complications after renal transplantation from a living donor: experience of the Ibn Sina university hospital of Rabat*. Pan Afr Med J, 2014. **18**: p. 166.
21. G.Mourad, C.A., S. Delmas, V. Garrigue, V. Pernin, I. Szwarc et F. Vetromile, *Complications infectieuses et néoplasiques après transplantation rénale*. 2013.
22. Manda.V, S.A.e., *epidemiologie des infections en transplantation rénale*. Néphrologie & Thérapeutique, 2019: p. pp.S37 - S42.
23. Spano.J-P, G.A.e., *Cancer et immunodépression de l'épidémiologie à la thérapeutique*. 2015: p. 17:390-396.
24. BOUDIAF, L.M.d.l.s.d.l.P.e.d.H., *Manuel de Prise en charge du cancer du col utérin*. 2016.
25. LA, M., *cancer-col-uterus*. Recherche Prévention et promotion du dépistage

Actions pour les personnes malades

Société et politiques de santé (SPS), 2019.

26. JEANE.PC, T.V.E., *LESIONS*

PRÉCANCÉREUSES

EN

GYNÉCOLOGIE

LÉSIONS. Chirec Cancer Institue, 2012.

27. Eric.SB, *Les Dysplasies du col utérin*.
28. M.Dawar S, D., S. Deeks³, *Synthèse de la littérature sur le VPH 6, 11, 16 et 18 :*

Caractéristiques de la maladie et du vaccin. aspc, 2007. **36**.

29. DJAAFRI. FA , Y.A. and e. YOUNI.AMARIA, *CANCER-DU-COL-UTERIN*

(thèse). **120**.

30. KHEDIRI.IM, *Le cancer du col de l'utérus : étude moléculaire(thèse)*. 2015.
31. OUALI, *cancer du col*. 2013.
32. Heard, I., *Dysplasies et cancer du col chez les*

immunodéprimées. Modalités de prévention et de

surveillance. Hôpital Européen Georges Pompidou, Paris.

33. Guillemin.A, R.B., N.euzillet, C.Joly, C.Boussion, H.Grimbert, P.Compagnon, P.Duvoux et C.Tournigand., *De novo cancer after solid organ transplantation: Epidemiology, prognosis and management*. Bull Cancer, 2017. **104**(3): p. 245-257.
34. PLACE, O.E.M.E., D.P.D. DÉPISTAGE, and ORGANIS, *depistage du cancer du col de l'uterus* 2019.
35. Ooreka, a.s., *Frottis inflammatoire*. oreka santé.
36. Morrison¹, P.D., X.-W. Sun²,L. Stern¹ and T. C. Wright Jr², *Low prevalence of human papillomavirus infection of the cervix in renal transplant recipients*. 1996.
37. Mukherjee, D., et al., *Urinary tract infection in renal transplant recipients at a tertiary care center in India*. Saudi J Kidney Dis Transpl, 2018. **29**(2): p. 361-368.
38. Mourad, G., et al., *The role of Thymoglobulin induction in kidney transplantation: an update*. Clin Transplant, 2012. **26**(5): p. E450-64.
39. Parra-Avila.I, J.-S.M., Barron-Sanchez.R,Martinez-Gamboa, R. A.Alberu, J.Morales-Buenrostro, L. E.Cravioto, M. D., *Incidence of cervical intraepithelial lesions and human papilloma virus infection in female renal transplant recipients*. Transpl Infect Dis, 2021. **23**(4): p. e13622.

40. Dorothée.Du, *Frottis inflammatoire : causes, résultats, stérilet, que faire ?* LE JOURNAL DES FEMMES 27 nov 2020.
41. Tien Le.MD, F., and Fernando Guijon, FRCSC, FACOG., *Human Papillomavirus Infections and Cervical Intraepithelial Neoplasia in Renal Transplant Patients*. Journal of Lower Genital Tract Disease, 1999. **3**(3): p. 155-158.
42. Veroux, M., et al., *Surveillance of human papilloma virus infection and cervical cancer in kidney transplant recipients: preliminary data*. Transplant Proc, 2009. **41**(4): p. 1191-4.
43. *facteurs de risque du cancer du col utérin : connaissances actuelles*. Alliance for cervical cancer prevention, 2004.

Résumé :

Introduction : Chez les patientes transplantées rénales, l'incidence des cancers, notamment le cancer du col est augmenté par rapport à la population générale en raison de leur traitement immunosuppresseur.

Objectifs : Le but de notre travail est de déterminer la prévalence du cancer ou des lésions précancéreuses du col utérin chez les femmes greffées rénales sous immunosuppresseurs, et d'étudier la relation entre les immunosuppresseurs et l'apparition de ce cancer chez cette population.

Patients et méthodes : L'étude est de type transversal descriptif, elle s'est déroulée de septembre 2021 à juin 2022. Elle porte sur 22 femmes transplantées du rein et suivies au service de néphrologie du CHU Tlemcen. Toutes les femmes ont bénéficié d'un frottis cervico-vaginal avec analyse cytopathologique. Les données ont été analysées à l'aide du logiciel SPSS Version 25.

Résultats : L'âge moyen de la population est de 41.36 ans \pm 8.432. Presque le tiers (31.82%) ont présenté un diabète post greffe, 22.7% une HTA et 45.45% ont eu des infections urinaires en post greffe. Le traitement d'entretien majoritairement utilisé (95.45%) est la triade: Tacrolimus, corticoïdes, et mycofénoolate mofétile. Nos greffées ont bénéficié du frottis après un délai post greffe moyen de 7 ans. Environ le tiers (34.84%) des frottis analysés était propre, 52.63% inflammatoires ou inflammatoires et atrophiques et 10.53% présentaient des lésions malpighiennes type ASC-US. Les deux greffées ayant présentées des lésions malpighiennes ont eu des grossesses avant la greffe. Aucune corrélation statistique entre les lésions de type ASC-US et l'âge, la durée de la greffe, les grossesses et les médicaments immunosuppresseurs n'a été observée. Cependant la durée courte de l'étude et le nombre réduit de notre échantillon d'étude constituent la limite de notre travail.

Conclusion : les femmes greffées rénales sous immunosuppresseurs sont à haut risque de développer un cancer du col de l'utérus d'où la nécessité d'un dépistage annuel par un frottis cervico-vaginal, pour diminuer sa prévalence chez cette population immunodéprimée.

Mots clés : transplantation rénale, HPV, cancer du col de l'utérus, FCV, Immunosuppresseurs

Summary:

Introduction : In renal transplant patients, the incidence of cancers, especially cervical cancer, is increased relative to the general population because of their immunosuppressive treatment.

Objectives : The purpose of our work is to determine the prevalence of cancer or precancerous lesions of the cervix in women who are transplanted renal under immunosuppressants, and to study the relationship between immunosuppressants and the development of this cancer in this population.

Patients and methods: The study is a descriptive cross-sectional study, which took place from September 2021 to June 2022. It involves 22 women transplanted from the kidney and followed in the nephrology department of Tlemcen University Hospital. All women received a cervical-vaginal smear with cytopathological analysis. The data was analyzed using SPSS Version 25.

Results : The average age of the population is 41.36 years \pm 8.432. Almost one-third (31.82%) had post-transplant diabetes, 22.7% had hypertension and 45.45% had post-transplant urinary tract infections. The maintenance treatment mainly used (95.45%) is the triad: Tacrolimus, corticosteroids, and mycophenolate mofetil. Our transplant recipients received the smear after an average post-transplant delay of 7 years. About one-third (34.84%) of the smears analyzed were clean, 52.63% inflammatory or inflammatory and atrophic and 10.53% had ASC-US type squamous lesions. Both transplant recipients with squamous lesions had pregnancies prior to transplant. No statistical correlation between ASC-US lesions and age, duration of transplant, pregnancies and immunosuppressive drugs was observed. However, the short duration of the study and the small number of our study sample are the limits of our work.

Conclusion: Women kidney transplanted under immunosuppressants are at high risk of developing cervical cancer, hence the need for annual screening by a cervical-vaginal smear, to reduce its prevalence in this immunocompromised population.

Keywords: kidney transplantation, HPV, cervical cancer, FCV, immunosuppressants

ملخص مقدمة

عند المرضى الذين قاموا بزراعة الكلى، تزداد حالات الإصابة بالسرطان، وخاصة سرطان عنق الرحم، مقارنة بعامة السكان وذلك بسبب العلاج بأدوية نقص المناعة.

الأهداف: الغرض من عملنا هو تحديد نسبة انتشار سرطان عنق الرحم عند النساء الذين قاموا بزراعة الكلى، ودراسة العلاقة بين أدوية نقص المناعة وتطوير هذا السرطان في هذه الفئة.

المرضى والأساليب: الدراسة هي دراسة وصفية مستعرضة، والتي أجريت من سبتمبر 2021 إلى يونيو 2022. وهي تشمل 22 امرأة الذين زرعوا وتابعوا فحصهم في قسم أمراض الكلى في مستشفى SPSS الجامعي بتلمسان. تلقى كل نساء مسحة عنقية - مهبلية مع تحليل [سيكولوجيك]. تم تحليل البيانات باستخدام الإصدار 25 من النتائج.

يبلغ متوسط عمر السكان 41.36 سنة \pm 8.432. وكان الثلث تقريبا (31.82%) مصابا بمرض السكري بعد الزرع، وكان 22.7% منهم يعانون من ارتفاع ضغط الدم، وكان 45.45% منهم يعانون من التهابات في المسالك البولية بعد الزرع. علاج الصيانة يستخدم بشكل أساسي (95.45%) هو الثلاث: تاكروليموس وكورتيكونفوليت الموفيتيل. تلقى متلقو زراعة الأعضاء مسحة بعد متوسط تأخير ما بعد زراعة الأعضاء لمدة 7 عاما. حوالي ثلث (34.84%) من المسحات التي تم تحليلها كانت نظيفة، 52.63% التهابية أو ASC-US. كلا المرأتان اللتان لديهما تلك الفئة كان لديهما حمل قبل الزرع. ولم يلاحظ وجود علاقة إحصائية بين أفة والعمر، ومدة الزرع، والحمل، وأدوية نقص المناعة ومع ذلك، فإن قصر مدة الدراسة والعدد الصغير لعينة الدراسة الخاصة بنا هما حدود عملنا.

الاستنتاج: النساء زرع كلية التي تستعمل أدوية نقص المناعة لديها خطر كبير الإصابة بسرطان عنق الرحم، فهم بحاجة للفحص السنوي عن طريق مسحة عنق الرحم المهبل، للحد من انتشار هذا المرض في هذه المجموعة المعرضة للتطعيم.

Keywords

زرع الكلى، سرطان عنق الرحم، فيروس الورم الحليمي البشري، مثبطات المناعة