

# larevueupraticien

*Toute la médecine pour chaque médecin*

SUPPLÉMENT


## Cancers cutanés et transplantation d'organes solides

En collaboration avec



Avec le soutien institutionnel de GALDERMA

EST. 1981



Ce numéro a été réalisé en toute indépendance éditoriale et sous la seule responsabilité des auteurs, des coordinateurs et du directeur de publication qui sont garants de l'objectivité de l'information publiée. L'objectif de cette publication est de fournir des informations sur l'état actuel des connaissances. Certaines données publiées dans ce supplément peuvent ne pas avoir été validées par les autorités françaises. Les liens d'intérêts de l'ensemble des auteurs ayant participé à la rédaction d'articles sont consultables sur la base «Données publique Transparence - Santé», éditée par le Ministère des Solidarités et de la Santé <https://www.transparence.sante.gouv.fr/pages/accueil/>. Le laboratoire Galderma n'est pas intervenu dans le choix et la rédaction des articles.

**Avec le soutien institutionnel de GALDERMA**

EST. 1981



# Cancers cutanés et transplantation d'organes solides : quelle place du dermatologue et quels enjeux de la transplantation ?

**L**es carcinomes cutanés constituent la majorité des cancers post-transplantation d'organes solides (près de 50 %), engendrant une morbidité importante<sup>1</sup>. Les carcinomes épidermoïdes et les carcinomes basocellulaires sont les plus fréquemment observés, avec un risque multiplié par 100 et par 10 respectivement, alors que le mélanome est moins fréquemment observé, avec un risque multiplié par 2,1. Les facteurs favorisant les cancers cutanés des transplantés sont bien établis, avec l'exposition solaire (UVA et UVB), le phototype clair (yeux clairs, cheveux clairs et peau claire), le sexe masculin, l'âge tardif à la transplantation (> 50 ans) et le type de régime immunosuppresseur (surtout avec les anticalcineurines), ce qui implique une prévention renforcée et une surveillance dermatologique régulière, précoce et tardive.

De plus, comparés à la population générale, ces cancers cutanés ont un potentiel d'agressivité plus grand (formes avancées) ainsi qu'un risque de dissémination plus important associé à une mortalité plus élevée. Ainsi, 1 patient transplanté sur 2 fera une deuxième localisation dans les deux ans suivant le premier carcinome et 1 patient sur 20 fera des carcinomes multiples, > 10, après le premier carcinome<sup>2</sup>.

La prise en charge dermatologique des cancers cutanés est multiple et comprend la cryothérapie, la chirurgie, les traitements topiques chimiothérapeutiques et des traitements plus spécifiques dans les formes récidivantes ou avancées de ces cancers.

Les carcinomes cutanés sont souvent précédés de lésions précancéreuses à type de kératoses actiniques des zones découvertes ou de plaques verruco-kératosiques, qu'il faut traiter en amont<sup>3</sup>. La prévention demeure un temps important et repose sur la photoprotection stricte, la chimioprophylaxie par acitrétine, la réduction de l'immunosuppression ou la substitution par un inhibiteur de mTOR. En effet, cette stratégie de substitution des inhibiteurs de mTOR, validée dans l'étude française

**Dr Stéphane Barete<sup>1</sup>,  
Pr Filomena Conti<sup>2</sup>,  
Pr Benoit Barrou<sup>3</sup>,  
Dr Shaida Varnous<sup>4</sup>**

1. Unité fonctionnelle de dermatologie, groupe hospitalier (GH) La Pitié-Salpêtrière, Assistance publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP), Sorbonne université, Paris, France

2. Service transplantation hépatique, GH La Pitié-Salpêtrière, AP-HP, Sorbonne université, Paris, France

3. Service médico-chirurgical de transplantation rénale (SMCTR), GH La Pitié-Salpêtrière AP-HP, Sorbonne université, Paris, France

4. Service de chirurgie cardiaque, Institut de cardiologie, hôpital La Pitié-Salpêtrière, AP-HP, Sorbonne université, Paris, France

[stephane.barete@aphp.fr](mailto:stephane.barete@aphp.fr)

[filomena.conti@aphp.fr](mailto:filomena.conti@aphp.fr)

[benoit.barrou@aphp.fr](mailto:benoit.barrou@aphp.fr)


[shaida.varnous@aphp.fr](mailto:shaida.varnous@aphp.fr)

Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêts en lien avec l'article.

TUMORAPA, incite à proposer plus régulièrement un changement vers les inhibiteurs de mTOR, lorsque cela est possible, pour limiter la récurrence de nouveaux carcinomes cutanés<sup>4,5</sup>.

La prise en charge des cancers cutanés des transplantés d'organes se doit d'être conjointe entre dermatologues et équipes de transplantation car, en complément des traitements dermatologiques, une minimisation des traitements immunosuppresseurs ou un changement quand c'est possible pour les inhibiteurs de mTOR est à discuter. Un suivi régulier dermatologique au moins annuel est nécessaire pour dépister et traiter précocement ces cancers cutanés ou les lésions précancéreuses.

Les enjeux de la transplantation sont multiples, avec la modulation du traitement immunosuppresseur dans le cadre de la prévention des cancers cutanés qui doit s'intégrer dans une vision globale du patient, en prenant en compte non seulement le risque individuel de cancer cutané (âge, phototype, antécédents dermatologiques) mais aussi le risque immunologique, en particulier de rejet d'allogreffe (antécédents de rejet, anticorps anti-HLA dirigés contre le greffon, âge du patient, délai post-greffe). L'équilibre entre sur- et sous-immunosuppression avec une évolution du protocole de référence vers une immunosuppression individualisée est un enjeu majeur pour améliorer le pronostic et la qualité de vie du patient transplanté.

À côté des nouveaux traitements, les biomarqueurs tumoraux et les études prospectives sur des protocoles concomitants d'immunosuppression pourraient, dans le futur, aider à prendre la meilleure décision de prise en charge des carcinomes cutanés dans ce scénario complexe. Une interaction forte et une coordination des soins entre (onco)dermatologues et équipes de transplantation est fondamentale pour optimiser le suivi thérapeutique des patients transplantés à risque ou avec carcinomes cutanés. 

#### Remerciements

Nous remercions les différentes structures de soins dermatologiques et de transplantations d'organes solides (Fédération de transplantation) qui ont contribué par l'analyse de leur expérience à ce numéro spécial ainsi que le Groupe peau et greffe d'organe (GPGO, présidé par le Dr Barete) de la Société française de dermatologie (SFD) pour leur soutien dans ce projet.

Cet éditorial fait partie d'un supplément ayant bénéficié du soutien strictement institutionnel de Galderma, sans intervention de leur part dans l'élaboration du sommaire, le choix des auteurs et la rédaction des articles.

#### RÉFÉRENCES

1. Mittal A, Colegio OR. Skin cancers in organ transplant recipients. *Am J Transplant* 2017;17:2509-30.
2. Wehner MR, Niu J, Wheless L, Baker LX, Cohen OG, Margolis DJ, et al. Risks of multiple skin cancers in organ transplant recipients: A cohort study in 2 administrative data sets. *JAMA Dermatol* 2021;157:1447-55.
3. Harwood CA, Toland AE, Proby CM, Euvrard S, Hofbauer GFL, Tommasino M, et al. The pathogenesis of cutaneous squamous cell carcinoma in organ transplant recipients. *Br J Dermatol* 2017;177:1217-24.
4. Dantal J, Morelon E, Rostaing L, Goffin E, Brocard A, Tromme I, et al. Sirolimus for secondary prevention of skin cancer in kidney transplant recipients: 5-Year Results. *J Clin Oncol* 2018;36:2612-20.
5. Euvrard S, Morelon E, Rostaing L, Goffin E, Brocard A, Tromme I, et al. Sirolimus and secondary skin-cancer prevention in kidney transplantation. *The New England Journal of Medicine* 2012;367:329-39.

# Notions d'épidémiologie/physiopathologie/ aspects cliniques et suivi des cancers cutanés et mélanome du patient greffé d'organe solide

Les patients vivant avec une transplantation d'organe sont de plus en plus nombreux, et ont vu leur espérance de vie s'allonger grâce aux progrès en matière de technique de transplantation d'organes et d'immunosuppression. Cependant, le traitement immunosuppresseur expose à un risque accru de cancers cutanés. Plus de 1 patient sur 2 présentera un carcinome cutané après vingt ans de greffe. Ces cancers cutanés, notamment les carcinomes épidermoïdes cutanés (CEC), peuvent avoir une évolution plus péjorative chez les patients greffés d'organes (GO), avec un risque de métastases et de mortalité plus important que dans la population générale. Le suivi dermatologique régulier, avec dépistage et traitement précoce de ces carcinomes, est donc essentiel.

## Les carcinomes cutanés

### Épidémiologie

Les carcinomes représentent plus de 90 % des cancers cutanés après la transplantation. Leur incidence augmente avec la durée de l'immunosuppression. Elle atteint plus de 50 % des patients après vingt ans de greffe<sup>1</sup>.

Chez les patients GO, les CEC sont prépondérants, avec une incidence multipliée par 100 (entre 65 et 250 selon les séries), alors que l'incidence des carcinomes basocellulaires (CBC) est multiplié par 10. Le rapport CBC/CEC, qui est de 4/1 dans la population générale, est ainsi inversé chez les patients greffés. Le risque augmente de façon exponentielle pour les CEC et linéaire pour les CBC.

Dans une étude de registre récente, il a été montré une diminution de l'incidence des CEC et des CBC, sans modification du ratio CBC/CEC, en comparant les SIR (*standardized incidence ratio*) : rapports standardisés d'incidence de 1994-1996 et ceux de 2012-2014, probablement en lien avec une modification des stratégies immunosuppressives<sup>2</sup>. Les premiers carcinomes surviennent classiquement dans les sept à huit ans après la transplantation. Ce délai est raccourci chez les patients à risque, c'est-à-dire âgés de plus de 60 ans et de phototype clair, et est de deux à trois ans<sup>1</sup>.

Après un premier carcinome, le risque de survenue d'un nouveau carcinome est de 70 à 100 % dans les cinq ans, en l'absence de modification du traitement immunosuppresseur<sup>3</sup>.

### Facteurs de risque de carcinomes cutanés

Plusieurs facteurs de risque ont été identifiés. On distingue les facteurs de risque intrinsèques : l'âge élevé, le sexe masculin, le phototype clair, l'exposition solaire et les antécédents de cancers cutanés avant la greffe. Les facteurs de risque extrinsèques sont essentiellement la durée et l'intensité des traitements immunosuppresseurs<sup>4</sup>. Leur rôle dans la survenue des carcinomes a largement été étudié (voir le chapitre « Physiopathologie »). L'incidence des carcinomes est parallèle à l'intensité de l'immunosuppression et sera donc plus forte chez des patients très immunodéprimés, comme lors du traitement d'un épisode de rejet<sup>1</sup>. Ainsi, les patients greffés cardiaques et pulmonaires sont les plus à risque de développer un cancer cutané<sup>4</sup>. À l'inverse, les patients greffés hépatiques, souvent moins immunodéprimés, ont un risque moindre de développer des cancers cutanés<sup>4</sup>.

La mauvaise compatibilité HLA a également été rapportée comme favorisant les cancers cutanés<sup>1</sup>.

Certaines séries ont montré une association entre cancers cutanés et pathologie initiale comme la polykystose rénale et la maladie cholestatique hépatique.

Le traitement par voriconazole, couramment prescrit en traitement curatif et prophylactique des infections fongiques invasives, est associé à un sur-risque de carcinomes épidermoïdes multiples et agressifs, notamment chez des patients prédisposés<sup>5</sup>.

### Physiopathologie

La physiopathologie des carcinomes cutanés chez les patients GO met en jeu une interaction complexe entre plusieurs facteurs, l'immunosuppression, l'action spécifique de certaines molécules indépendamment de l'immunosuppression, l'exposition aux ultraviolets (UV) et le papillomavirus humain (HPV) pour les CEC.

L'exposition aux ultraviolets induit une immunodépression locale et systémique. Cette exposition combinée à l'immunosuppression chronique des patients GO induit une capacité réduite à la surveillance tumorale médiée immunologiquement et donc à un risque accru de cancers cutanés.

Les patients GO sont plus sensibles aux virus oncogènes que la population générale. La physiopathologie, et donc l'incidence des CEC et des CBC, diffèrent notamment du fait du rôle de l'HPV dans la genèse du CEC, alors qu'il

Émilie Ducroux

Service de dermatologie, hôpital Édouard-Herriot, 69003 Lyon, France

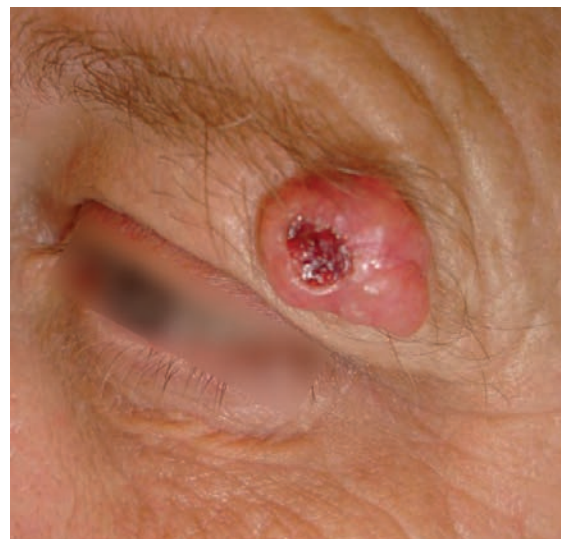
[emilie.ducroux@chu-lyon.fr](mailto:emilie.ducroux@chu-lyon.fr)

Émilie Ducroux déclare n'avoir aucun conflit d'intérêts en lien avec l'article.

Cet article fait partie d'un supplément ayant bénéficié du soutien strictement institutionnel de Galderma, sans intervention de leur part dans l'élaboration du sommaire, le choix des auteurs et la rédaction des articles.



**Figure 1. Carcinome épidermoïde.**



**Figure 2. Carcinome basocellulaire.**



**Figure 3. Mélanome.**

n'y a pas d'association entre HPV et CBC<sup>6</sup>. Certains sous-types de bêta-HPV comme HPV5, HPV8 et HPV9, souvent considérés comme non pathogènes, pourraient jouer un rôle physiopathologique en bloquant la voie Notch et en interagissant avec la réparation de l'ADN et l'apoptose induites par les irradiations<sup>6</sup>. Par ailleurs, la protéine E6 de l'HPV cible la protéine Bak induisant une dégradation protéique conduisant à un blocage de la réponse apoptotique p53<sup>6</sup>. En revanche, il n'a jamais été détecté d'ARN d'HPV dans les CEC des patients GO ou non immunodéprimés, ce qui signifie qu'une répllication virale continue n'est pas nécessaire au développement du CEC<sup>6</sup>.

Par ailleurs, les GO présentent également un risque accru de carcinogenèse par interaction directe d'agents immunosuppresseurs sur l'initiation et la promotion des cancers de la peau. La ciclosporine entraîne une résistance à l'apoptose induite par les UV dans les kératinocytes. Ce mécanisme de résistance à l'apoptose n'a pas

été retrouvé avec le tacrolimus<sup>6</sup>, qui a montré un risque relatif moindre de cancer cutané comparé à la ciclosporine<sup>6</sup>. Par ailleurs, la ciclosporine favoriserait le développement et l'invasion tumorale par la production de facteurs de croissance comme le TGFβ<sup>6</sup>.

Les tumeurs *in situ* (TIS) sont également responsables d'un risque accru d'effets carcinogènes induits par les UV. L'azathioprine entraîne une photosensibilité de l'ADN aux UVA responsable d'effets mutagènes et d'une augmentation du risque de carcinomes épidermoïdes<sup>7</sup>. Par ailleurs, les patients GO traités avec l'azathioprine présentent des mutations plus fréquentes dans le gène codant p53, comparés aux patients immunocompétents atteints de carcinomes cutanés<sup>6</sup>.

#### **Caractéristiques cliniques**

Les carcinomes siègent essentiellement sur les zones photo-exposées (visage, cuir chevelu, oreilles, dos des mains, avant-bras, tibias et décolleté chez les femmes).

Le CEC est souvent précédé et/ou associé à une lésion de kératose actinique et/ou à une maladie de Bowen (CEC *in situ*). L'aspect clinique d'une kératose actinique et d'une maladie de Bowen est celui d'une lésion kératosique peu ou pas infiltrée. L'aspect du CEC est celui d'une lésion kératosique infiltrée (figure 1) unique ou multiple au sein d'un champ de cancérisation. La douleur est un bon signe prédictif de CEC au sein d'un champ de cancérisation. Le CEC prend fréquemment un aspect clinique trompeur chez les patients immunodéprimés, imposant au moindre doute d'effectuer des biopsies, notamment en cas de lésion résistante aux traitements destructeurs simples. Il peut être d'apparition très rapide, nécessitant une prise en charge chirurgicale urgente, idéalement dans les quinze jours. Le CBC prend classiquement l'aspect d'une lésion perlée, papule arrondie translucide et télangiectasique qui s'étale progressivement (figure 2). Elle peut s'ulcérer et/ou être pigmentée.

### **Pronostic des carcinomes chez les patients GO**

Les CEC sont considérés classiquement comme plus agressifs après greffe d'organe, avec un taux de métastases et de récurrences locales non négligeable (de l'ordre de 5-8 % et 12 % respectivement)<sup>1</sup>. Les facteurs de risque classiques de métastases dans la population générale sont essentiellement un diamètre supérieur à 2 cm, la présence d'une invasion périnerveuse, le caractère peu ou pas différencié et une invasion en profondeur au-delà de l'hypoderme. Chez les patients GO, l'aspect histologique des CEC est plus souvent peu différencié que dans la population générale<sup>6</sup>. Par ailleurs, ces facteurs de risque de métastases semblent différents chez les patients GO. Dans une étude rétrospective de 134 patients GO, la majorité des CEC métastatiques étaient de diamètre inférieur à 2 cm, alors que dans la population immunocompétente contrôlée, le diamètre et l'épaisseur de la tumeur étaient retrouvés comme facteurs de risque de métastases<sup>8</sup>. Une étude européenne prospective tente actuellement de mieux préciser le pronostic et les facteurs de risque des carcinomes épidermoïdes chez le GO. Concernant le CBC, son pronostic ne semble pas plus péjoratif chez les patients greffés.

### **Les mélanomes**

Le mélanome est une tumeur développée aux dépens des mélanocytes. Il est plus agressif que les carcinomes cutanés, et est responsable de la grande majorité des décès par cancers cutanés dans la population générale. C'est un cancer particulièrement immunogénique, qui est donc favorisé par l'immunosuppression. Il reste cependant moins fréquent que les carcinomes cutanés. Après greffe d'organe, le risque de développer un mélanome est multiplié par 2 à 5 selon les études. Le pronostic du mélanome apparaît plus péjoratif chez les transplantés, avec un risque de mortalité lié au mé-

lanome multiplié par 2 à 3. Ceci est affirmé pour les mélanomes diagnostiqués aux stades les plus avancés (stades T3, T4), comme l'a montré une étude collaborative européenne<sup>9</sup>. En revanche, les données sont moins unanimes pour les mélanomes de faible épaisseur, certaines équipes rapportant un risque égal à la population générale<sup>10</sup>, là où d'autres rapportent une mortalité accrue. L'azathioprine a été identifiée comme un facteur de risque supplémentaire dans une étude récente<sup>7</sup>.

Le diagnostic doit être évoqué devant toute lésion pigmentée suspecte à l'examen clinique et dermoscopique, en particulier chez un sujet de phototype clair (figure 3).

### **Modalités de suivi dermatologique des patients GO**

Les recommandations préconisent un suivi dermatologique annuel après la transplantation. En cas de survenue d'un CBC, d'une kératose actinique ou d'une maladie de Bowen, la surveillance doit être renforcée, avec une consultation semestrielle. Après un CEC, ou en cas de nombreux CBC, ou de nombreuses kératoses actiniques et/ou de maladie de Bowen notamment dans le cadre d'un champ de cancérisation, le suivi doit être trimestriel. Après un CEC agressif, c'est-à-dire un CEC récidivant ou métastatique, ce suivi peut encore être rapproché à tous les mois ou deux mois. Le suivi après carcinome est essentiellement clinique. Un suivi par imagerie est recommandé en cas de présence de facteurs de risque de CEC métastatique, par scanner ou échographie, tous les quatre à six mois. Un suivi par imagerie par résonance magnétique peut être intéressant en cas de CEC neurotrope.

La stratégie de surveillance après mélanome doit suivre les recommandations de la population immunocompétente.

### **CONCLUSION**

Les patients GO ont un risque multiplié par 100 de développer un CEC. L'aspect clinique du CEC est celui d'une lésion kératosique infiltrée, parfois douloureuse, qui peut fréquemment prendre un aspect trompeur, imposant une biopsie au moindre doute. Certains CEC ont une évolution très rapide, nécessitant une prise en charge chirurgicale urgente. Leur pronostic semble plus péjoratif que dans la population générale. Le risque de développer un CBC est multiplié par 10 chez les patients GO. L'aspect du CBC est celui d'une lésion perlée. Son pronostic est le même que dans la population générale. Le risque de développer un mélanome est multiplié par 2 à 5 chez le patient GO. L'aspect est celui d'une lésion pigmentée atypique. Son pronostic semble plus péjoratif que dans la population générale, notamment pour les mélanomes de stade avancé. Le suivi dermatologique du patient GO doit être au minimum annuel et plus rapproché en cas de survenue de carcinomes ou mélanomes. ❧

## RÉFÉRENCES

1. Euvrard S, Kanitakis J, Claudy A. Skin cancers after organ transplantation. *N Engl J Med* 2003;348:1681-91.
2. Menzies S, O'Leary E, Callaghan G, Galligan M, Deady S, Gadallah B, et al. Declining incidence of keratinocyte carcinoma in organ transplant recipients. *Br J Dermatol* 2019 Nov;181(5):983-91.
3. Euvrard S, Kanitakis J, Claudy A. Subsequent skin cancers in kidney and heart transplant recipients after the first squamous cell carcinoma. *Transplantation* 2006 Apr 27;81(8):1093-100.
4. Gibson JAG, Cordaro A, Dobbs TD, Wormald JCR, Trickett RW, Harrison CJ, et al. The association between immunosuppression and skin cancer in solid organ transplant recipients: a control-matched cohort study of 2,852 patients. *Eur J Dermatol* 2021 Dec 1;31(6):712-21.
5. Williams K, Mansh M, Chin-Hong P, Singer J, Arron ST. Voriconazole-associated cutaneous malignancy: a literature review on photocarcinogenesis in organ transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2014 Apr;58(7):997-1002.
6. Mittal A, Colegio OR. Skin cancers in organ transplant recipients. *Am J Transplant* 2017 Oct;17(10):2509-30.
7. Jiyad Z, Olsen CM, Burke MT, Isbel NM, Green AC. Azathioprine and risk of skin cancer in organ transplant recipients: Systematic review and meta-analysis. *Am J Transplant* 2016 Dec;16(12):3490-503.
8. Genders RE, Osinga JAJ, Tromp EE, O'Rourke P, Bouwes Bavinck JN, Plasmeijer EI. Metastasis risk of cutaneous squamous cell carcinoma in organ transplant recipients and immunocompetent patients. *Acta Derm Venereol* 2018 Jun;8:98(6):551-5.
9. Matin RN, Mesher D, Proby CM, McGregor JM, Bouwes Bavinck JN, del Marmol V, et al. Melanoma in organ transplant recipients: Clinicopathological features and outcome in 100 cases. *Am J Transplant* 2008;8(9):1891-900.
10. Zwald FO, Christenson LJ, Billingsley EM, Zeitouni NC, Ratner D, Bordeaux J, et al. Melanoma in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant* 2010;10(5):1297-304.  
E-poster Galderma/egora : Transplantés d'organes solides, prendre en cancer de la peau au sérieux : [https://www.egora.fr/grefe\\_et\\_cancer\\_cutane](https://www.egora.fr/grefe_et_cancer_cutane)



# Traitements des cancers cutanés chez les transplantés d'organes solides

Le système immunitaire joue un rôle majeur dans la détection et la clairance des cellules tumorales (immunosurveillance antitumorale). Il est donc logique qu'une immunosuppression chronique telle que chez les transplantés d'organes solides augmente le risque de développement de cancers. Ainsi, chez les transplantés d'organes solides, 40 à 50 % des cancers sont des cancers cutanés non mélanocytaires. Le mélanome représente 6 % des cancers survenant chez les transplantés adultes. La prise en charge individuelle de ces cancers et l'instauration de thérapeutiques anticancéreuses comme la chimiothérapie, les thérapies ciblées ou l'immunothérapie antitumorale, nécessitent une prise en charge conjointe entre dermatologue, oncologue, chirurgien, radiothérapeute et transplantateurs qui doit être validée lors de concertation pluridisciplinaire.

## Traitement du cancer primitif

### Chirurgie et radiothérapie

#### Les carcinomes cutanés

Le traitement du primitif est identique à celui des patients immunocompétents. Il repose principalement sur la chirurgie. La radiothérapie adjuvante peut être proposée en cas d'exérèse incomplète pour les carcinomes épidermoïdes cutanés (CEC), principalement en cas d'envahissement ganglionnaire important ou péri-neural, comme chez les patients immunocompétents, du fait du risque accru de récurrence. Cependant, il est nécessaire d'élargir les marges pour traiter de possibles disséminations cutanées infracliniques. La réalisation de la technique du ganglion sentinelle peut également être proposée<sup>1</sup>.

Pour les formes à faible risque de rechute et étendues, l'application de traitements topiques tels que l'imiquimod ou le 5-fluoro-uracile de façon cyclique peut être proposée. La photothérapie dynamique (PDT) peut diminuer l'incidence des carcinomes épidermoïdes chez les transplantés en traitant les lésions aux stades plus précoces<sup>2</sup>. Il s'agit d'un traitement non invasif qui repose sur l'interaction entre un agent photosensibilisant (la protoporphyrine IX) et une source lumineuse de longueur d'onde adaptée au spectre d'absorption du photosensibilisant<sup>3</sup>. Après une préparation de la peau par curetage, un précurseur de la protoporphyrine IX est appliqué sous forme de crème. Après trois heures d'incubation, la crème est rincée, et le dermatologue procède à l'illumination des lésions en lumière rouge pour une dose totale de 37 J/cm<sup>2</sup>. La photoprotection de la zone traitée est recommandée pendant

vingt-quatre heures après l'illumination ainsi que l'application d'émollients. Une prise en charge antalgique pendant et après le geste est nécessaire.

L'administration de rétinoïdes systémiques (acitrétine) peut également être proposée chez les patients qui développent 5 à 10 CEC par an<sup>1</sup>. Enfin, le nicotinamide est aussi proposé (vitamine PP) dans les formes récidivantes de carcinome épidermoïde.

#### Dans le mélanome

Le traitement classique du primitif ne diffère pas de celui concernant les patients immunocompétents : exérèse suivie d'une reprise avec des marges selon l'indice de Breslow de la tumeur et si besoin réalisation d'une biopsie du ganglion sentinelle.

#### Le carcinome de Merkel (CCM)

Il a été démontré que, dans ce contexte, les patients traités par chirurgie ou par radiothérapie palliative ou curative présentaient un taux de rechute plus élevé<sup>3,5</sup>. Il a été suggéré d'envisager une intensification de ce type de radiothérapie chez ces patients<sup>4</sup>. Cependant, aucune différence en termes d'efficacité n'a été mise en évidence pour la radiothérapie adjuvante<sup>6</sup>. La radiothérapie adjuvante devrait être envisagée à des doses standard non seulement pour les patients immunocompétents mais aussi pour les patients immunodéprimés atteints de CCM localisé.

#### Gestion du traitement immunosuppresseur

La modification de l'immunosuppression peut consister en l'interruption du traitement immunosuppresseur, la diminution des taux plasmatiques d'immunosuppresseur ou bien le switch de traitement immunosuppresseur pour un inhibiteur de mTOR. Il est important de trouver un équilibre entre un niveau d'immunosuppression qui ne favorisera pas la propagation de la tumeur et qui n'entraînera pas le rejet de l'organe greffé. Les facteurs importants à prendre en compte sont le type de tumeur, le stade et le pronostic de la tumeur, le type d'organe transplanté et la possibilité de reproduire artificiellement sa fonction (par exemple, la dialyse dans le cas des reins) et l'état de santé général du patient.

Il a été démontré que le passage aux inhibiteurs de mTOR réduisait la survenue de CEC ultérieurs dans le cadre de la prévention secondaire (récidive du cancer)<sup>7-9</sup>. Nous proposons un schéma de traitement selon l'agressivité du CEC/lésion précancéreuse et le nombre de carcinomes adapté d'après Mittal A *et al.*<sup>10</sup> (figure). Pour les autres cancers cutanés, le rapport risque/bénéfice de la

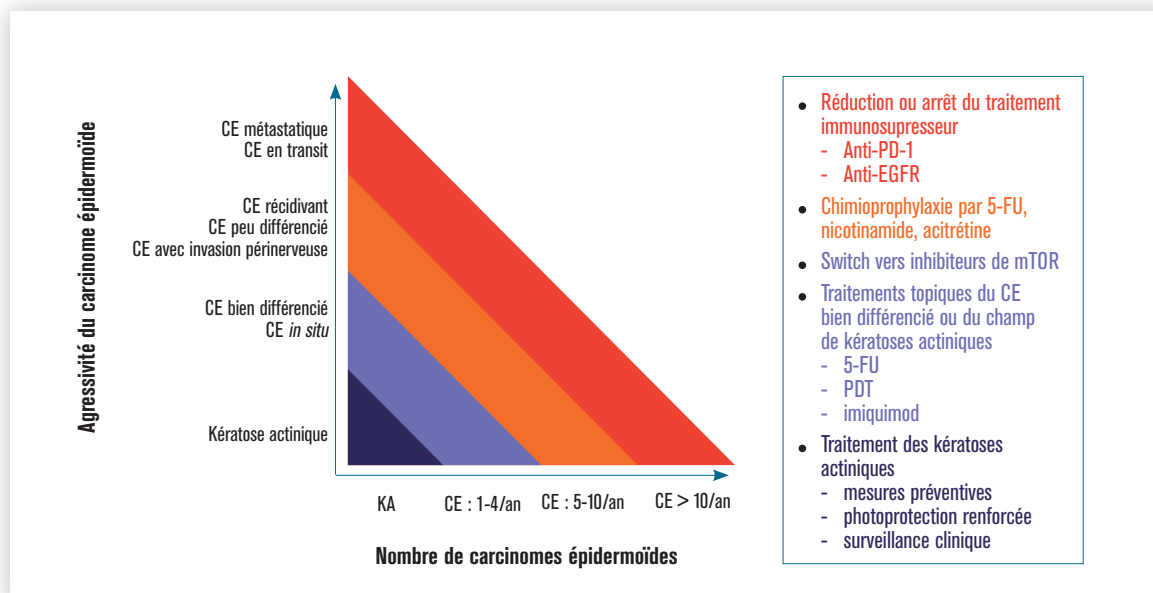
**Dr Marie-Léa Gauci**

Unité d'oncodermatologie, service de dermatologie de l'hôpital Saint-Louis, Inserm U976, université de Paris, hôpital Saint-Louis, 75010 Paris, France

[marie-lea.gauci@aphp.fr](mailto:marie-lea.gauci@aphp.fr)

Marie-Léa Gauci déclare n'avoir aucun conflit d'intérêts en lien avec l'article.

Cet article fait partie d'un supplément ayant bénéficié du soutien strictement institutionnel de Galderma, sans intervention de leur part dans l'élaboration du sommaire, le choix des auteurs et la rédaction des articles.



**Figure** Prise en charge thérapeutique du carcinome épidermoïde du transplanté d'organe solide, d'après Mittal A, Colegio OR, réf. 10. anti-EGFR : antirécepteur de facteur de croissance épithéliale ; anti-PD-1 : inhibiteur de point de contrôle immunitaire ; CE : carcinome épidermoïde ; KA : kératose actinique ; PDT : photothérapie dynamique ; 5-FU : 5-fluoro-uracile.

réduction (minimisation) des médicaments immunosuppresseurs doit être considéré et discuté au cas par cas. En effet, dans le CCM, il n'existe actuellement aucune preuve objective de cela. Il n'existe pas non plus de preuve que le switch des immunosuppresseurs empêche la dissémination métastatique du cancer.

## Prise en charge des formes avancées

### Immunothérapie antitumorale

L'immunosuppression ayant été un critère d'exclusion des essais cliniques pivots, les données concernant l'efficacité et les effets indésirables des immunothérapies chez les patients immunodéprimés atteints de cancers cutanés avancés sont limitées. L'axe PD-1/PD-L1 est particulièrement impliqué dans le maintien de la fonction du greffon chez les transplantés<sup>11, 12</sup>. L'immunothérapie anti-PD-1 (inhibiteurs des points de contrôle de l'immunité) peut donc intuitivement être responsable du rejet du greffon chez les patients traités en activant la défense immunitaire. Nous ne possédons que peu de données concernant les patients transplantés traités par immunothérapie pour un cancer solide, mais des résultats encourageants en termes de contrôle tumoral ont été rapportés, principalement chez les greffés rénaux. La fonction du greffon a été préservée chez deux tiers des patients, et le décès était le plus souvent lié à la progression du cancer<sup>13-15</sup>. En cas de rejet, celui-ci semble précoce, survenant principalement dans les six mois suivant l'instauration du traitement et aboutissant à une dysfonction du greffon dans 71 % des cas<sup>16</sup>. Les facteurs associés à une préservation

du greffon semblent être : l'absence d'histoire de rejet du greffon, un délai entre l'introduction de l'immunothérapie et la transplantation supérieur à huit ans, un traitement par immunosuppresseur, en plus des corticoïdes, notamment le switch pour un inhibiteur de mTOR<sup>16</sup>.

Dans le cadre du CCM, seulement quelques cas ont été rapportés, et aucune donnée provenant de grandes cohortes rétrospectives ou prospectives n'est actuellement disponible. Des études de cohorte sont donc nécessaires afin d'évaluer l'efficacité et la tolérance des immunothérapies dans cette indication<sup>17</sup>. Dans le mélanome et les CEC, quelques séries rétrospectives ont rapporté des résultats encourageants sur de petites cohortes<sup>18-20</sup>. Ces données méritent d'être confirmées dans des essais cliniques prospectifs de plus grande envergure<sup>16</sup>.

### Thérapies ciblées

Dans le mélanome, l'association d'un anti-BRAF et d'un anti-MEK est possible pour le mélanome avancé présentant une mutation BRAF. Des réponses acceptables ont été décrites avec ces thérapies chez les patients transplantés<sup>21, 22</sup>. Des données suggèrent que la mutation BRAF est néanmoins moins fréquente chez les patients transplantés que chez les immunocompétents<sup>23, 24, 25</sup>.


Le cétuximab (inhibiteur de l'*epithelial growth factor receptor* [EGFR]) peut être utilisé pour la prise en charge des CEC localement avancés ou métastatiques en association avec la chimiothérapie si l'état général du patient le permet<sup>26</sup>.

La voie de signalisation Sonic Hedgehog est capitale dans l'oncogenèse des carcinomes basocellulaires (CBC) : des mutations inhibitrices du gène *patched-1* sont retrou-

vées dans 90 % des CBC sporadiques. Dans les 10 % restants de CBC, on trouve des mutations activatrices du gène *smo*. Pour la prise en charge des CBC localement avancés/métastatiques, deux molécules disposent actuellement d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) : le vismodégib<sup>27</sup> (AMM 2013) et le sonidégib<sup>28</sup> (AMM 2015). Il s'agit de thérapies ciblant la protéine transmembranaire Smoothened (SMO), entraînant son inhibition et bloquant ainsi la voie de signalisation Sonic Hedgehog<sup>29,30</sup>. Les taux de réponse varient de 45 à 56 % avec ces molécules pour les CBC localement avancés<sup>31</sup>. Chez les transplantés d'organes, leur efficacité est fondée seulement sur des *case reports*. Des études de cohorte de plus grande envergure sont également nécessaires pour affirmer l'efficacité de ces traitements dans les CBC chez les transplantés d'organes<sup>32</sup>.

## Chimiothérapie

Concernant le traitement des CEC et des CCM par chimiothérapie, seules des données issues de petites cohortes de patients traités sont disponibles à ce jour. Les taux de réponse sont généralement élevés mais les rechutes rapides<sup>33</sup>. L'association de la chimiothérapie à la radiothérapie peut être proposée dans les formes localement avancées inopérables. Ces associations sont souvent préférées aux immunothérapies car elles ne sont pas associées à un risque de rejet du greffon.

Dans le mélanome, la chimiothérapie n'a pas de place dans l'arsenal thérapeutique à visée curative. Elle peut être proposée à visée palliative telle que le témzolomide, la dacarbazine ou la mupirocine. 

## RÉFÉRENCES

- O'Reilly Zwald F, Brown M. Skin cancer in solid organ transplant recipients: Advances in therapy and management: Part I. Epidemiology of skin cancer in solid organ transplant recipients. *J Am Acad Dermatol* 2011;65:263-79.
- Dragjeva G, Hafner J, Dummer R, Schmidt-Gendelmeier P, Roos M, Prinz BM, et al. Topical photodynamic therapy in the treatment of actinic keratoses and Bowen's disease in transplant recipients. *Transplantation* 2004;77:115-21.
- Cook M, Baker K, Redman M, Lachance K, Nguyen MH, Parvathaneni U, et al. Differential outcomes among immunosuppressed patients with merkel cell carcinoma. *Am J Clin Oncol Cancer Clin Trials* 2019;42:82-8.
- Tseng YD, Nguyen MH, Baker K, Cook M, Redman M, Lachance K et al. Effect of patient immune status on the efficacy of radiation therapy and recurrence-free survival among 805 patients with Merkel cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol* 2018;102:330-9.
- Iyer JG, Parvathaneni U, Gooley T, Miller NJ, Markowitz E, Blom A, et al. Single fraction radiation therapy in patients with metastatic Merkel cell carcinoma. *Cancer Med* 2015;4:1161-70.
- Yusuf MB, Gaskins J, Wall W, Tennant P, Bumpous J, Dunlap N. Immune status and the efficacy of radiotherapy on overall survival for patients with localized Merkel cell carcinoma: An analysis of the National Cancer Database. *J Med Imaging Radiat Oncol* 2020;64:435-43.
- Euvrard S, Morelon E, Rostaing L, Goffin E, Brocard A, Tromme I, et al. Sirolimus and secondary skin-cancer prevention in kidney transplantation. *N Engl J Med* 2012;367:329-39.
- Hoogendijk-van den Akker JM, Harden PN, Hoitsma AJ, Proby CM, Wolterbeek R, Bouwes Bavink JN, et al. Two-year randomized controlled prospective trial converting treatment of stable renal transplant recipients with cutaneous invasive squamous cell carcinoma to sirolimus. *J Clin Oncol* 2013;31:1317-23.
- Dantal J, Morelon E, Rostaing L, Goffin E, Brocard A, Tromme I et al. Sirolimus for secondary prevention of skin cancer in kidney transplant recipients: 5-years results. *J Clin Oncol* 2018;36:2612-20.
- Mittal A, Colegio DR. Skin cancers in organ transplant recipients. *Am J Transplant* 2017;17:2509-30.
- Tanaka K, Albin MJ, Yuan X, Yamaura K, Habicht A, Murayama T, et al. PDL1 is required for peripheral transplantation tolerance and protection from chronic allograft rejection. *J Immunol* 2007;179:5204-10.
- Riella LV, Watanabe T, Sage PT, Yang J, Yeung M, Azzi J, et al. Essential role of PDL1 expression on nonhematopoietic donor cells in acquired tolerance to vascularized cardiac allografts. *Am J Transplant* 2011;11:832-40.
- Delyon J, Zuber J, Dorent R, Poujol-Robert A, Peraldi MN, Anglicheau D, et al. Immune checkpoint inhibitors in transplantation - A case series and comprehensive review of current knowledge. *Transplantation* 2021;105:67-78.
- De Bruyn P, Van Gestel D, Ost P, Kruse V, Brochez L, Van Vlierberghe H, et al. Immune checkpoint blockade for organ transplant patients with advanced cancer: how far can we go? *Curr Opin Oncol* 2019;31:54-64.
- Fisher J, Zeitouni N, Fan W, Samie FH. Immune checkpoint inhibitor therapy in solid organ transplant recipients: A patient-centered systematic review. *J Am Acad Dermatol* 2020;82:1490-500.
- d'Izarny Gargas T, Durrbach A, Zaidan M. Efficacy and tolerance of immune checkpoint inhibitors in transplant patients with cancer: A systematic review. *Am J Transplant* 2020;20:2457-65.
- Singh P, Visger Von J, Prosek J, Rovin B, Pesavento TE, Olencki T, et al. Preserved renal allograft function and successful treatment of metastatic Merkel cell cancer post nivolumab therapy. *Transplantation* 2019;103:e52-e53.
- De Bruyn P, Van Gestel D, Ost P, Kruse V, Brochez L, Van Vlierberghe H et al. Immune checkpoint blockade for organ transplant patients with advanced cancer: How far can we go? *Curr Opin Oncol* 2019;31:54-64.
- Maggiore U, Pascual J. The bad and the good news on cancer immunotherapy: Implications for organ transplant recipients. *Adv Chronic Kidney Dis* 2016;23:312-6.
- Tsung I, Worden FP, Fontana RJ. Safety and efficacy of checkpoint inhibitors in solid organ transplant recipients with cutaneous squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2020;38:e22014-e22014.
- Garrett GL, He SY, Sabouni N, Daud A, Arron ST. Combined dabrafenib and trametinib therapy in metastatic melanoma and organ transplantation: Case report and review of the literature. *JAAD Case Reports* 2015;1:S23-S25.
- Afshar K, David S, Fuehner T, Gottlieb J, Gutzmer R. BRAF Inhibition in a lung transplant recipient with metastatic melanoma. *JAMA Dermatology* 2016;152:228.
- Brocard A, Knol AC, Bossard C, Denis MG, Quéreux G, Saint-Jean M, et al. Clinical, genetic and innate immunity characteristics of melanoma in organ transplant recipients. *Acta Derm Venereol* 2017;97:483-8.
- Kanitakis J, Baldassini S, Lora V, Euvrard S. BRAF mutations in melanocytic tumors (nevi and melanomas) from organ transplant recipients. *Eur J Dermatology* 2010;20:167-71.
- González-Cruz C, Ferrández-Pulido C, García-Patos Briones V. Melanoma in solid organ transplant recipients. *Actas Dermo-Sifiliográficas (English Ed)* 2021;112:216-24.
- Maubec E, Petrow P, Scheer-Senyarich I, Duvillard P, Lacroix L, Gelly J et al. Phase II study of cetuximab as first-line single-drug therapy in patients with unresectable squamous cell carcinoma of the skin. *J Clin Oncol* 2011;29: 3419-26.
- [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-13179\\_ERIVEDGE\\_PIC\\_INS\\_Avis2\\_CT13179.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-13179_ERIVEDGE_PIC_INS_Avis2_CT13179.pdf)
- [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-14814\\_ODOMZO\\_PIC\\_INS\\_Avis3\\_CT14814.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-14814_ODOMZO_PIC_INS_Avis3_CT14814.pdf)
- <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/vismodegib-23808.html>
- <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/sonidegib-24567.html#:~:text=H9%20se%20lie%20au%20r%C3%A9cepteur,de%20Ht%20impliqu%20C3%A9s%20dans%20la>
- Sekulic A, et al. Pivotal ERIVANCE basal cell carcinoma (BCC) study: 12-month update of efficacy and safety of vismodegib in advanced BCC. *J Am Acad Dermatol* 2015;72:1021-16.e8.
- Rahatli S, Uguz A, Altundag O, Haberal M. Vismodegib experience in a renal transplant patient with basal cell carcinoma. *Exp Clin Transplant* 2020; doi:10.6002/ect.2019.0293
- Chapalain M, Baroudjian B, Dupont A, Lhote R, Lambert J, Bagot M et al. Stage IV cutaneous squamous cell carcinoma: treatment outcomes in a series of 42 patients. *J Eur Acad Dermatology Venereol* 2019;doi:10.1111/jdv.16007.

# Cancers cutanés des transplantés : le point de vue en transplantation cardiaque

Dr Guillaume  
Coutance<sup>1,2</sup>,  
Dr Shaida Varnous<sup>1</sup>

1. Service de chirurgie  
cardiaque, Institut  
de cardiologie, hôpital  
La Pitié-Salpêtrière,  
Assistance  
publique-Hôpitaux  
de Paris (AP-HP),  
Sorbonne université,  
Paris, France

2. Inserm UMR 970,  
Centre de recherche  
intégrée en  
transplantation  
d'organes solides  
(« Paris Transplant  
Group »), Paris, France

guillaume.coutance  
@aphp.fr

shaida.varnous  
@aphp.fr

Guillaume Coutance  
et Shaida Varnous  
déclarent n'avoir  
aucun conflit d'intérêts  
en lien avec l'article.

Cet article fait partie  
d'un supplément  
ayant bénéficié du  
soutien strictement  
institutionnel de  
Galderma, sans  
intervention de leur  
part dans l'élaboration  
du sommaire, le choix  
des auteurs et la  
rédaction des articles.

**A**vec les progrès réalisés ces vingt dernières années dans le domaine de l'immunosuppression, de la prise en charge des infections et des complications postopératoires précoces, la survie des patients transplantés cardiaques s'est améliorée : la médiane de survie est désormais supérieure à douze ans<sup>1</sup>. Alors que la mortalité précoce après transplantation est principalement secondaire à des dysfonctions du greffon cardiaque et des infections, les cancers représentent la première cause de décès au-delà de cinq ans après transplantation<sup>2</sup>. Plus de 10 % des patients transplantés cardiaques développeront un cancer *de novo* entre un et cinq ans post-greffe. Parmi les transplantés d'organes solides, les transplantés cardiaques sont les plus à risque de complications néoplasiques<sup>3</sup>. En comparaison à la population générale, le risque global de cancer est multiplié par 3 à 10 après transplantation cardiaque, cette augmentation étant majoritairement liée à un important sur-risque de carcinomes cutanés et de lymphoproliférations malignes<sup>3,4</sup>. En comparant les périodes 2000-2005 et 2006-2011, des données récentes suggèrent une augmentation de l'incidence des cancers, en particulier cutanés (6,4 % contre 8,4 % ;  $p < 0,0001$ )<sup>5</sup>. La survenue d'un cancer après transplantation est un facteur de risque indépendant de mortalité, même si le pronostic tend à s'améliorer au fil du temps<sup>6</sup>.

En plus des facteurs de risque classiques (tabagisme, alcool...), l'immunosuppression joue un rôle important dans la genèse des cancers, et notamment l'intensité globale et la durée de l'immunosuppression. Dans une étude rétrospective allemande sur 381 patients transplantés cardiaques entre 1989 et 2014 avec un suivi de  $9,7 \pm 5,9$  ans, les auteurs ont montré que l'âge ( $> 50$  ans), le sexe masculin, plus d'un épisode de rejet traité pendant la première année post-transplantation, le diabète et la dyslipidémie étaient indépendamment associés au risque de développer un cancer après transplantation cardiaque<sup>7</sup>.

Le dépistage et la prise en charge des cancers font partie intégrante du suivi après transplantation. L'équilibre entre sur- et sous-immunosuppression avec une évolution du protocole universel vers une immunosuppression individualisée est un enjeu majeur pour améliorer le pronostic et la qualité de vie du patient transplanté.

## Le traitement immunosuppresseur en transplantation cardiaque

Le traitement d'induction reste largement utilisé en transplantation cardiaque, en particulier l'induction polyclonale (rATG) mais aussi, dans un moindre degré, l'induction par anticorps monoclonaux (anti-CD25)<sup>1</sup>.

Le traitement de maintenance de référence anti-rejet depuis des années 1990 associe anticalcineurines (CNI), mycophénolate mofétil (MMF) et corticoïdes. L'arrivée des inhibiteurs de mTOR dans les années 2000, avec un bénéfice sur la prévention de la coronaropathie du greffon et la non-infériorité en termes de survie et de rejet, a permis d'élargir encore le panel du traitement immunosuppresseur en transplantation cardiaque<sup>8,9</sup>.

## Cancers cutanés après transplantation cardiaque

Les cancers cutanés représentent de loin la première complication néoplasique après transplantation cardiaque<sup>5</sup>. Le cancer cutané le plus fréquent est le carcinome spinocellulaire, caractérisé par un important risque de récurrence lié à la réapparition des lésions dont la fréquence et la multiplicité augmentent après la survenue de la première lésion. Son incidence est augmentée de 60 à 100 fois en comparaison à la population générale<sup>3</sup>. Le carcinome basocellulaire, moins fréquent, est réputé moins agressif chez le patient immunodéprimé que le carcinome spinocellulaire. D'autres néoplasies cutanées malignes, comme les tumeurs viro-induites, le carcinome de Merkel (polyomavirus) ou la maladie de Kaposi (HHV-8), sont également décrites et associées à un mauvais pronostic.

Les mécanismes favorisant l'apparition d'un cancer cutané après transplantation cardiaque impliquent : i) une diminution systémique des défenses immunitaires par le traitement immunosuppresseur qui a pour conséquence, d'une part, l'inhibition de la réaction immunitaire, moins capable de reconnaître et de détruire les cellules tumorales, et, d'autre part, la permissivité aux infections virales auxquelles les cancers cutanés sont souvent associés (HHV-8 et Kaposi, papillomavirus humain et carcinome épidermoïde, polyomavirus et carcinome de Merkel) ; et ii) les facteurs non immunologiques avec effet direct de certaines molécules

immunosuppressives comme par exemple l'azathioprine, qui peut avoir un effet mutagène en synergie avec les rayons UVA ou l'effet inhibiteur de la ciclosporine sur les mécanismes de réparation de l'ADN.

## Immunosuppression et carcinomes cutanés

L'intensité, la durée et le type de traitement immunosuppresseur jouent un rôle important dans la genèse de ces cancers cutanés. L'administration de la ciclosporine, d'azathioprine, et de corticoïdes après la première année post-transplantation était associée à un sur-risque néoplasique important, contrairement aux antiprolifératifs (MMF, inhibiteurs de mTOR)<sup>7</sup>.

La modulation du traitement immunosuppresseur dans le cadre de la prévention, primaire ou secondaire, des cancers cutanés doit s'intégrer dans une vision globale du patient, en prenant en compte non seulement le risque individuel de cancer cutané (âge, phototype, antécédents dermatologiques) mais aussi le risque immunologique, en particulier de rejet d'allogreffe cardiaque (antécédents de rejet, anticorps anti-HLA dirigés contre le greffon, âge du patient, délai post-greffe). Cette modulation peut passer par une minimisation de l'immunosuppression et/ou par un changement de médicaments immunosuppresseurs. Dans ce contexte, la classe thérapeutique des inhibiteurs de mTOR peut être à l'origine d'un scénario moléculaire favorable, permettant à la fois le maintien d'une immunosuppression efficace par le blocage de l'activation/prolifération lymphocytaire dépendante de la voie de l'IL-2 et un effet antitumoral passant entre autres par un puissant blocage de l'angiogénèse tumorale<sup>10</sup>.

Les études de prévention primaire sont difficiles à mener du fait d'une durée de suivi nécessaire à l'apparition du carcinome cutané et d'un nombre de patients à inclure souvent incompatible avec un essai clinique randomisé en transplantation cardiaque. Néanmoins, des données issues d'études rétrospectives suggèrent qu'un protocole d'immunosuppression centré sur l'introduction précoce d'inhibiteurs de mTOR, soit dans le cadre d'un régime sans CNI, soit dans le cadre d'une minimisation des CNI, pourrait permettre de diminuer l'incidence des cancers, en particulier cutanés<sup>6,7,11,12</sup>. Toutefois, les protocoles sans CNI, surtout dans le cadre d'un sevrage précoce après transplantation, sont associés à des complications immunologiques et des problèmes de tolérance médicamenteuse limitant leur utilisation après transplantation cardiaque<sup>13,14</sup>.

Dans le cadre de la prévention secondaire des carcinomes cutanés et du fait du très haut risque de récurrence, il paraît raisonnable, chez des patients sélectionnés, d'utiliser un régime d'immunosuppression basé sur un inhibiteur de mTOR, sans ou avec petites doses de CNI. Néanmoins, en dehors d'études randomisées menées en transplantation rénale, peu de données permettent



© ADOBE STOCK

d'étayer scientifiquement une telle pratique en transplantation cardiaque. Dans une étude rétrospective, le risque de récurrence de carcinome cutané après cinq ans était significativement moindre dans le groupe des patients sous inhibiteur de mTOR<sup>7</sup>.

Notons que de nombreuses pratiques appliquées en transplantation cardiaque sont en fait issues de l'expérience de la transplantation rénale du fait d'un plus grand nombre de patients transplantés et d'études bien menées dans cette population. Les problématiques de complications chroniques de l'immunosuppression étant communes aux différentes transplantations d'organes solides, il paraît légitime d'appliquer à la population de patients transplantés cardiaques les protocoles de prévention des carcinomes cutanés validés en transplantation rénale malgré l'absence d'études prospectives menées dans ce domaine particulier en transplantation cardiaque.

## CONCLUSION

Une prise en charge multidisciplinaire, avec une surveillance dermatologique annuelle (recommandation de grade I-C), permettant un dépistage et un traitement précoce des lésions, et l'application des règles élémentaires de prévention et en particulier de photoprotection est fondamentale dans le suivi du patient transplanté cardiaque.

La minimisation du traitement immunosuppresseur en fonction du statut immunitaire du patient transplanté, et l'utilisation de classes thérapeutiques comme les inhibiteurs de mTOR peuvent changer la donne en termes de prévention du risque néoplasique, en particulier cutané. Il est important de souligner que toute alternative au protocole immunosuppresseur standard doit avoir pour objectif d'assurer une immunosuppression efficace en prévention de rejet et réduire les risques associés à l'exposition au long cours des anticalcineurines. ❁

## RÉFÉRENCES

1. Khush KK, Potena L, Cherikh WS, Chambers DC, Harhay MO, Hayes Jr D, Hsich E, et al. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: 37th adult heart transplantation report-2020; focus on deceased donor characteristics. *J Heart Lung Transplant: The Official Publication of the International Society for Heart Transplantation* 2020 Oct;39(10):1003-15.
2. Khush KK, Hsich E, Potena L, et al. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: 38th adult heart transplantation report - 2021; focus on recipient characteristics. *J Heart Lung Transplant: The Official Publication of the International Society for Heart Transplantation* 2021;40:1035.
3. Krynitz B, Edgren G, Lindelöf B, Baecklund E, Brattström C, Wilczek H, Smedby KE. Risk of skin cancer and other malignancies in kidney, liver, heart and lung transplant recipients 1970 to 2008 - a Swedish population-based study. *Int J Cancer* 2013;132:1429-38.
4. Jiang Y, Villeneuve PJ, Wielgosz A, Schaubel DE, Fenton SSA, Mao Y. The incidence of cancer in a population-based cohort of Canadian heart transplant recipients. *Am J Transplant: Official Journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 2010;10:637-45.
5. Youn J-C, Stehlik J, Wilk AR, Cherikh W, Kim IC, Park GH, et al. Temporal trends of de novo malignancy development after heart transplantation. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:40-9.
6. Lim WH, Eris J, Kanellis J, Pussell B, Wiid Z, Witcombe D, Russ GR. A systematic review of conversion from calcineurin inhibitor to mammalian target of rapamycin inhibitors for maintenance immunosuppression in kidney transplant recipients. *Am J Transplant: Official Journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 2014 Sep;14(9):2106-19.
7. Rivinius R, Helmschrott M, Ruhparwar A, Schmack B, Klein B, Erbel C, et al. Analysis of malignancies in patients after heart transplantation with subsequent immunosuppressive therapy. *Drug Des Devel Ther* 2015;9:93-102.
8. Eisen HJ, Tuzcu EM, Dorent R, Kobashigawa J, Mancini D, Valentine-von Kaeppler HA, et al. Everolimus for the prevention of allograft rejection and vasculopathy in cardiac-transplant recipients. *NEJM* 2003;349:847-58.
9. Eisen HJ, Kobashigawa J, Starling RC, Pauly DF, Kfoury A, Ross H, et al. Everolimus versus mycophenolate mofetil in heart transplantation: a randomized, multicenter trial. *Am J Transpl: Official Journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 2013;13:1203-16.
10. Guba M, von Breitenbuch P, Steinbauer M, Koehl G, Flegel S, Hornung M, et al. Rapamycin inhibits primary and metastatic tumor growth by antiangiogenesis: involvement of vascular endothelial growth factor. *Nature Medicine* 2002;8:128-35.
11. Geissler EK. Post-transplantation malignancies: here today, gone tomorrow? *Nature Reviews. Clinical Oncology* 2015;12:705-17.
12. Geissler EK. Skin cancer in solid organ transplant recipients: are mTOR inhibitors a game changer? *Transpl Res* 2015;4:1.
13. Andreassen AK, Andersson B, Gustafsson F, Eiskjaer H, Radegran G, Gude E, et al. Everolimus initiation and early calcineurin inhibitor withdrawal in heart transplant recipients: A randomized trial. *Am J Transplant: Official Journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 2014;14(8):1828-38.
14. Andreassen AK, Andersson B, Gustafsson F, Eiskjaer H, Radegran G, Gude E, et al. Everolimus initiation with early calcineurin inhibitor withdrawal in de novo heart transplant recipients: Three-year results from the randomized SCHEDULE study. *Am J Transplant: Official Journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 2016;16:1238-47.

# Retrouvez la version digitale

de ce supplément de La Revue du Praticien

## CANCERS CUTANÉS ET TRANSPLANTATION D'ORGANES SOLIDES



en scannant  
ce QR Code



**Téléchargez, partagez, imprimez ou sauvegardez** les articles de ce numéro !

**Autant de possibilités pour profiter à votre rythme** du contenu de ce numéro supplément.

Scannez ce QR code et retrouvez tous les conseils de prévention et de traitement des lésions pré-cancéreuses et des carcinomes cutanés sur notre **e-poster**



# larevuedupraticien



**Avec le soutien institutionnel de GALDERMA**

EST. 1981