

17

Cancers chez les patients transplantés

L'augmentation de la survie de la population greffée décrite dans les registres nationaux et internationaux et observée dans les expériences locales représente un espoir pour des patients condamnés à court terme au moment de leur inscription sur liste d'attente. Ce remarquable résultat doit cependant être pondéré par la survenue d'événements adverses. Avec l'amélioration des traitements immunosuppresseurs et la réduction de l'incidence des rejets aigus, les cancers deviennent une cause importante de mortalité chez les patients transplantés et pourraient dans le futur constituer le risque majeur de décès chez ces patients. Un enjeu important en transplantation est de déterminer comment réduire l'incidence des cancers et leur impact chez les greffés.

Incidence et types de cancers chez les patients transplantés

L'incidence et le risque de cancer sont plus élevés chez les transplantés d'organe solide par comparaison à la population générale (Gutierrez-Dalmau et Campistol, 2007). Les cancers représentent désormais l'une des causes de mortalité la plus significative dans la population de transplantés ; les cancers cutanés et les lymphomes post-transplantation (PTLD pour *PostTransplant Lymphoproliferative Disorder*) sont les plus fréquemment rencontrés chez les patients transplantés (Buell et coll., 2005a).

D'après l'étude de Taylor et coll. (2008), sur les 1 856 survivants au-delà de 10 ans après une greffe cardiaque (cohorte étudiée dans le registre international de la Société de transplantation cardiaque et pulmonaire), 32 % des greffés cardiaques auront développé une néoplasie dans les 10 ans suivant leur greffe (Taylor et coll., 2008). Pour la majorité (61 %) d'entre eux, la localisation est cutanée, alors qu'il s'agit de lymphome ou d'une autre localisation dans respectivement 6 % et 18 % des cas. Il est à noter que dans ce registre volontaire et non exhaustif, la nature du processus tumoral reste inconnue (non rapportée) dans 18 % des cas. Les cancers constituent une des principales causes de mortalité au-delà de la 5^e année post-greffe cardiaque (Taylor et coll., 2008). Au-delà de la 10^e année, ils représentent même la

première cause de mortalité avec 22,1 % des causes de décès imputables à une néoplasie (contre 14,7 % à une maladie vasculaire du greffon et 16,8 % à une défaillance cardiaque) (Taylor et coll., 2008).

D'autres auteurs ont rapporté, dans des séries monocentriques, l'incidence des cancers dans leurs populations de greffés. L'expérience australienne est ainsi rapportée par Rothmaier et coll. en 2007. Au sein d'une population de greffés d'organe thoracique de 905 patients, l'incidence des cancers (cancers de la peau exclus) est de 11,3 %. Des lymphomes ont été observés chez 3,6 % des greffés australiens, soit 26 fois le risque de la population générale. De même, l'incidence des cancers pulmonaires est multipliée par 9 (Rothmaier et coll., 2007).

Kasiske et coll. (2004) classent les cancers selon l'augmentation de risque de survenue chez les transplantés rénaux comparativement à la population non transplantée appariée (tableau 17.I). Les cancers du côlon, poumon, prostate, estomac, œsophage, pancréas, ovaire et seins sont deux fois plus fréquents par rapport aux non greffés. Les cancers du testicule et de la vessie (x3), les mélanomes, les leucémies, les cancers de foie et gynécologiques (x5) sont plus fréquents. Les cancers du rein, le sarcome de kaposi, les lymphomes (PTLD, *Post-Transplant Lymphoproliferative Disease*) et les cancers de la peau sont à haut risque de survenue en relation avec la transplantation (taux multiplié par 15 à 20).

Les données françaises issues de la base de données exhaustive Cristal de l'Agence de la biomédecine ont été communiquées lors du congrès 2007 de la Société francophone de transplantation par Pessione et Rebibou (2007). Parmi 47 000 receveurs greffés (tous organes confondus), 3 300 (soit 7 %) ont développé au moins un cancer. À noter que dans cette analyse, les cancers cutanés sont exclus du fait du risque de non exhaustivité. Tous types de cancers confondus, l'incidence cumulée à 10 ans atteint 8,6 % et diffère selon l'organe greffé. Elle est rapportée atteindre 7,9 %, 8,7 %, 11,2 % et 7,1 % respectivement en greffe rénale, hépatique, cardiaque et pulmonaire. Une incidence plus importante en transplantation cardiaque et pulmonaire que pour les greffes abdominales est retrouvée pour les lymphomes, les cancers masculins, les cancers broncho-pulmonaires. Par rapport à la population générale appariée sur l'âge et le sexe, le risque relatif de développer un cancer broncho-pulmonaire est ainsi multiplié par 5,9 en greffe cardiaque et par 12,4 en greffe pulmonaire.

Andres (2005) estime que la grande variabilité dans le report de l'incidence des cancers en transplantation rénale entre 2,3 % et 31 % est liée à l'hétérogénéité des populations, des durées de suivi, des cancers eux-mêmes.

L'impact pronostique des cancers sur la survie des patients greffés a été rapporté par plusieurs études (Farge, 1993 ; Caforio et coll., 2000 ; Opelz et Dohler, 2004) et une récente revue publiée sur les transplantés rénaux (Wong et Chapman, 2008). L'analyse des cancers colorectaux dans le registre

Israel Penn (Buell et coll., 2005b) montre que dans cette population de transplantés rénaux, le diagnostic d'un cancer colorectal localisé est associé à une survie à 5 ans de 74 % *versus* 90 % dans la population générale. En cas de cancer invasif, cette survie n'est même que de 20 % *versus* 65 % dans une population appariée pour l'âge et le sexe (Wong et Chapman, 2008).

Tableau 17.1 : Comparaison des taux de cancers ajustés sur l'âge des patients transplantés rénaux *versus* la population américaine non greffée (d'après Kasiske et coll., 2004)

Localisation	Taux de cancer chez l'homme ¹				Taux de cancer chez la femme ¹			
	Pop. NT ²	Années post-transplantation			Pop. NT ²	Années post-transplantation		
		1	2	3		1	2	3
Peau								
Peau	24,0	2 017,1	2 333,3	2 160,2	14,3	851,6	1 306,8	1 320,5
Mélanome	19,0	60,4	77,5	131,3	12,1	99,9	58,4	63,5
Gastro-intestinal								
Côlon	66,4	137,2	99,8	107,7	48,5	91,1	160,8	137,0
Œsophage	8,8	17,4	12,4	21,3	2,2	3,6	0,0	6,2
Hépatobiliaire	9,4	33,5	143,1	39,2	5,4	83,2	11,8	24,3
Pancréas	12,3	19,8	34,1	12,4	9,6	25,1	19,7	44,1
Intestin grêle	2,0	3,8	7,8	4,1	1,4	25,1	0,0	0,0
Estomac	11,0	38,9	23,2	4,1	5,1	23,7	4,7	21,4
Génito-urinaire								
Vessie	38,3	148,9	80,2	60,9	10,0	69,0	36,3	36,3
Col utérin	–	–	–	–	9,4	9,4	56,7	53,7
Rein	16,0	671,0	236,3	226,1	8,4	767,7	136,1	122,9
Ovaires	–	–	–	–	16,2	29,5	25,1	42,4
Prostate	162,0	477,4	360,5	265,8	–	–	–	–
Testicules	5,5	21,3	16,3	20,4	–	–	–	–
Utérus	–	–	–	–	0,7	51,7	32,2	21,5
Vulvo-vaginal	–	–	–	–	3,0	14,6	14,2	26,5
Lymphomes								
Hodgkin	3,2	37,9	12,4	98,6	2,5	11,5	0,0	93,5
Non Hodgkinien	22,0	882,0	345,1	150,7	15,7	667,5	337,5	456,7
Autres								
Os	1,1	68,3	15,5	94,0	0,8	23,5	11,8	15,2
Sein	1,5	6,8	16,3	6,0	134,1	343,4	262,5	144,3
SNC	7,9	85,9	119,1	62,6	5,7	153,7	130,9	156,9
Endocrinien	4,3	76,6	48,2	10,2	10,4	100,3	170,0	153,3
Larynx	7,9	15,1	6,2	36,3	1,7	8,9	24,5	21,0
Leucémie	14,5	102,0	41,1	28,1	8,8	157,0	39,3	69,7
Poumon	89,1	149,4	155,5	202,8	53,4	141,8	87,7	194,1
Bouche	15,8	269,4	62,1	71,2	6,3	138,4	59,1	70,2
Kaposi	1,5	55,0	45,0	26,1	0,1	56,0	11,8	6,2

¹ Taux pour 100 000 personnes-années dans la population américaine et pour les transplantés. Tous les taux sont standardisés selon les classes d'âge sur la population américaine recensée en 2000 ; ² Population américaine non transplantée

Facteurs favorisant le développement des cancers

Pour la plupart des cancers, la survenue est considérée comme favorisée par le traitement immunosuppresseur indispensable à la réalisation de la greffe. Actuellement, les traitements d'entretien des patients transplantés associent généralement trois immunosuppresseurs : un corticoïde à faible dose (prednisolone 5 mg), un inhibiteur des bases puriques (azathioprine ou mycophénolate mofétil) et un anticalcineurine (ciclosporine ou tacrolimus). Certains immunosuppresseurs (par exemple azathioprine) sont plus que d'autres susceptibles d'induire une mutagenèse cellulaire puis un cancer. Les inhibiteurs de la calcineurine par modification de l'expression cytokinique (TGF- β pour *Transforming Growth Factor*-beta), ou de facteurs de croissance (VEGF pour *Vascular Endothelial Growth Factor*) vont favoriser la progression tumorale, l'angiogenèse pronéoplasique ou le développement métastatique. Les corticoïdes peuvent interférer avec la sensibilité des tumeurs au traitement ou à la dérégulation des cycles cellulaires cancéreux.

Un certain nombre de facteurs vont prédisposer les patients transplantés au développement de néoplasies.

Le premier d'entre eux est la pathologie préexistante ayant conduit à la greffe. Par exemple, en transplantation rénale (tableau 17.II), le principal facteur favorisant le cancer rénal est l'ancienneté d'évolution de l'insuffisance rénale terminale. En transplantation hépatique, le carcinome hépatocellulaire associé aux virus des hépatites B et C ayant conduit à la transplantation expose le patient à un plus haut risque de récurrence. En transplantation thoracique, le contexte de tabagisme associé au broncho-emphysème et à la myocardiopathie ischémique qui ont conduit à l'indication de greffe est également un facteur de cancérogenèse post-transplantation.

Tableau 17.II : Antécédents de cancers chez les receveurs avant transplantation rénale et risque de récurrence après greffe (d'après Andres, 2005)

	Taux de récurrence		
	Bas (0-10 %)	Moyen (11-25 %)	Haut (> 26 %)
Antécédents de cancers	Tumeurs rénales découvertes par hasard Lymphomes Cancer des testicules, col utérin, thyroïde	Carcinome utérin Tumeurs de Wilm Cancers côlon, prostate et seins	Carcinome vessie Sarcomes Cancers cutanés (mélanomes et non-mélanomes) Cancer rénal symptomatique Myélome

En s'appuyant sur l'analyse de plus de 35 000 patients greffés rénaux américains, un certain nombre d'autres facteurs de risque semblent significativement associés en analyse multivariée aux cancers non cutanés (Kasiske et coll., 2004) : le jeune âge (lymphomes pédiatriques) comme l'âge avancé, le sexe masculin, le type caucasien.

Un lien fort a été démontré entre certains facteurs environnementaux et le cancer post-transplantation. Certaines infections virales dont le développement est favorisé par l'immunodépression sont ainsi clairement associées à un type de cancer (Buell et coll., 2005b ; Thauvat et coll., 2005) :

- le virus Epstein Barr (EBV) avec les syndromes lymphoprolifératifs ;
- les virus hépatite B et C avec l'hépatocarcinome ;
- l'herpès virus humain de type 8 (HHV8) avec le sarcome de kaposi ;
- les papillomavirus 16 et 18 avec les carcinomes du col de l'utérus ou anogénitaux.

Pour les patients à risque de récurrence de cancer ou au passé de néoplasie, il a été établi une période d'observation de 2 à 5 ans entre guérison observée d'un cancer et transplantation rénale (tableau 17.III). Cette période repose sur des études observationnelles. Pour Kasiske et coll. (1995), 53 % des récurrences de tumeurs seraient évitées par une attente de 2 ans et 85 % après 5 ans.

Tableau 17.III : Délai recommandé entre traitement curatif des cancers et transplantation rénale (d'après Andres, 2005)

< 2 ans	2 ans	De 2 à 5 ans
Tumeurs rénales découvertes par hasard	Tous les cancers sauf ceux nécessitant un délai de moins de 2 ans ou de 2 à 5 ans	Mélanomes
Carcinomes <i>in situ</i>		Cancer colorectal
Petits cancers isolés focaux		Cancer de l'utérus non- <i>in situ</i>
Cancer de vessie de bas grade		Lymphomes
Carcinomes basocellulaires		Cancer de la prostate
		Cancer rénal symptomatique ou important (> 5 cm)

Cas particulier des carcinomes cutanés

Les cancers cutanés, notamment les carcinomes spinocellulaires, sont les cancers les plus fréquents chez les greffés d'organe solide (Euvrard et coll., 2003), avec une augmentation de l'incidence à distance de la transplantation et à terme plus de la moitié des patients greffés sont concernés. Les cancers cutanés représentent à long terme un facteur de morbidité important puisque le risque de ce type de cancer augmente avec la durée de l'immunosuppression : la plupart des études montrent qu'après 20 ans de transplantation, 50 % des patients des pays occidentaux et 70 à 80 % des

patients australiens développent au moins un cancer cutané (Bouwes Bavinck et coll., 1996 ; Ramsay et coll., 2002). Le délai d'apparition dépend de l'âge au moment de la transplantation, du type de peau, de l'exposition au soleil et de l'immunosuppression. Ce délai est en moyenne de 7-8 ans pour des patients greffés à l'âge de 40 ans (Euvrard et coll., 1995) ; il est plus court pour les patients plus âgés (3 ans pour les carcinomes spinocellulaires après 60 ans contre 13 ans avant 40 ans) (Webb et coll., 1997). Le type de transplantation d'organes est également un facteur dans le risque de développement tumoral. Euvrard et coll. rapportaient en 1995 une incidence supérieure chez les greffés cardiaques comparés aux transplantés rénaux. En 2006, cette observation était affinée, les greffés cardiaques présentant certes des tumeurs plus tôt que les transplantés rénaux mais au total moins nombreuses (Euvrard et coll., 2006).

Les patients peuvent présenter différentes variétés de cancers cutanés incluant le mélanome, la maladie de Kaposi et d'autres tumeurs plus rares, mais 95 % des cancers cutanés développés par les patients transplantés sont des carcinomes. La majorité des patients vont développer des carcinomes multiples comportant non seulement des carcinomes spinocellulaires (taux multiplié par 65 à 250 par rapport à la population non transplantée) (Hartevelt et coll., 1990 ; Jensen et coll., 1999) mais aussi des carcinomes basocellulaires (taux multiplié par 10). L'augmentation des carcinomes avec le temps se fait sur un mode linéaire pour les carcinomes basocellulaires et exponentiel pour les carcinomes spinocellulaires ce qui conduit à une inversion des rapports carcinomes spinocellulaires/basocellulaires observés dans la population non immunodéprimée (4/1 au lieu de 1/4). Fréquemment, les patients ont également d'autres lésions dysplasiques à caractère multiple, essentiellement des kératoses pré-épithéliomateuses et des maladies de Bowen (correspondant à un carcinome *in situ*) qui peuvent se transformer en carcinome spinocellulaire et des kératoacanthomes. La distinction histologique entre carcinome spinocellulaire et kératoacanthome n'est pas toujours possible, et il est maintenant admis que le kératoacanthome chez un greffé doit être considéré comme un carcinome spinocellulaire (Cohen et coll., 1987 ; Liddington et coll., 1989).

Si de nombreuses études détaillent année par année une augmentation globale de l'incidence des cancers cutanés dans les cohortes de greffés rénaux (Hartevelt et coll., 1990 ; Bouwes Bavinck et coll., 1996 ; Webb et coll., 1997 ; Naldi et coll., 2000 ; Harden et coll., 2001), peu de travaux analysent pour un patient donné la séquence de survenue d'un nouveau cancer après un premier cancer cutané. Une étude anglaise faisant le compte des carcinomes baso- et spinocellulaires, des kératoacanthomes et des maladies de Bowen sur une petite série de 15 patients ayant des tumeurs multiples a montré que la 2^e tumeur apparaissait dans un délai de 15 mois et la 3^e, 11 mois après la deuxième, une tendance à l'accélération se faisant pour les tumeurs suivantes (Liddington et coll., 1989). Une étude suédoise portant sur 172 patients

transplantés ayant développé des carcinomes spinocellulaires a montré qu'à partir de l'apparition du premier carcinome spinocellulaire, le risque pour un patient de faire un 2^e carcinome était de 25 % dans les 13 mois et de 50 % dans les 3 ans et demi (Lindelhof et coll., 2000). Ramsay et coll. (2007), en suivant 267 transplantés rénaux britanniques pendant 7 ans, ont observé une incidence annuelle moyenne de 7,82 % de carcinomes cutanés non mélanomes incluant 3,58 % de basocellulaires, 3,45 % pour les spinocellulaires et 2,52 % pour les maladies de Bowen et carcinomes *in situ*.

Une autre façon de considérer les carcinomes cutanés est d'en apprécier le risque de récurrence. Après l'apparition du premier carcinome spinocellulaire, la proportion de patients greffés cardiaques ayant développé au moins un 2^e carcinome spinocellulaire est de 22 % à 1 an, 33 % à 2 ans, 34 % à 3 ans, 43 % à 4 ans et 56 % à 5 ans (Euvrard et coll., 2006). Si l'on considère la totalité des tumeurs cutanées (incluant non seulement carcinome spinocellulaire, mais aussi basocellulaire, kératoacanthome, maladie de Bowen et kératose pré-maligne), 40 % des patients font de nouvelles tumeurs dans la première année et 67 % dans les deux ans (moyenne = 2,6 par patient en deux ans) (Euvrard et coll., 2006). Par ailleurs, il a été rapporté que le risque de carcinome spinocellulaire dans une population de greffés ayant déjà eu un carcinome basocellulaire était multiplié par 3 par rapport à ceux n'ayant eu aucune lésion (lesquels ont déjà un risque multiplié par 100) (Naldi et coll., 2000).

La majorité des lésions siègent sur les zones découvertes. En plus des lésions tumorales, les patients ont souvent des lésions verrucokératosiques dont la multiplicité est prédictive de carcinome. Une étude récente sur les lésions kératosiques multiples a montré que le risque de carcinome spinocellulaire était multiplié par 12 chez les patients ayant plus de 50 lésions (Bouwes Bavinck et coll., 2007).

Les carcinomes spinocellulaires chez les patients greffés sont plus agressifs que chez les sujets non-immunodéprimés (Euvrard et coll., 1995) et se compliquent de récurrences locales et de métastases dans 12 % et 8 % des cas, respectivement.

Ces lésions cutanées ont souvent des aspects cliniques semblables (Cooper et coll., 2002) justifiant que toute lésion tumorale cutanée soit enlevée avec un contrôle histologique afin d'avoir le diagnostic précis ; les carcinomes spinocellulaires peuvent en effet avoir une évolution mortelle dans certains cas et nécessitent un suivi plus rapproché. Garg et coll. (2008) et Ismail et coll. (2006) mettent en exergue l'importance de la mise en place de structures de dépistage et de suivi dermatologiques spécifiques des patients transplantés pour une meilleure exhaustivité et efficacité. Ces tumeurs cutanées à caractère multiple compromettent souvent la qualité de vie par les interventions à répétitions nécessaires sur des zones visibles (visage, cou, dos des mains et des avant-bras). Certains patients doivent subir l'ablation de plusieurs tumeurs chaque mois et développent jusqu'à 100 tumeurs par an.

Carcinomes cutanés et immunosuppression

Les deux facteurs les plus importants dans le développement des carcinomes cutanés chez les transplantés sont l'exposition solaire et l'immunosuppression. Les carcinomes cutanés semblent associés à une profonde immunosuppression, puisque le nombre de lymphocytes T CD4 est diminué de façon significative chez les patients avec carcinome en comparaison avec ceux sans carcinome (Euvrard et coll., 1995). Par ailleurs, les carcinomes cutanés semblent prédictifs d'un risque plus élevé d'autres cancers (Euvrard et coll., 1992 et 2006 ; Penn, 1996 ; Kanitakis et coll., 1996 ; Arends et coll., 1997 ; Harzallah et coll., 2006).

Le rôle oncogène spécifique de chaque médicament immunosuppresseur est difficile à apprécier car l'immunodépression en elle-même intervient par son intensité et sa durée (Bouwes Bavinck et coll., 1996 ; Hojo et coll., 1999). Le risque de carcinome spinocellulaire est 3 fois plus élevé chez les patients sous trithérapie associant prednisolone, azathioprine et ciclosporine que chez ceux ne recevant que prednisolone et azathioprine (Jensen et coll., 1999). Une étude randomisée comparant deux protocoles immunosuppresseurs à base de ciclosporine a montré que les faibles doses étaient associées à moins de cancers (Dantal et coll., 1998). Les doses cumulées d'immunosuppresseurs sont difficiles à calculer, et une fréquence élevée de rejet dans la première année (associée à un traitement plus fort) pourrait être corrélée à un risque supérieur (Caforio et coll., 2000).

Depuis plus de 30 ans, le rôle des papillomavirus humains (PVH) a été envisagé dans le développement des carcinomes chez les greffés rénaux (Walder et coll., 1971), en raison de l'association fréquente dans les mêmes zones à des verrues virales. Les études les plus récentes ont montré que 80 à 90 % des carcinomes spinocellulaires des greffés contenaient du génome de PVH mais leur rôle précis reste discuté (Harwood et coll., 2000 ; Purdie et coll., 2005).

Il a été documenté que des lésions multiples ou récidivantes peuvent correspondre à une immunodépression profonde ; la réduction du traitement immunosuppresseur peut limiter ces lésions (Euvrard et coll., 1995 ; Otley et coll., 2001 ; Berg et Otley, 2002). Cependant, l'amélioration (régression partielle ou totale des kératoses et ralentissement dans l'apparition de nouvelles lésions) nécessite généralement quelques mois.

Les rétinoïdes administrés par voie buccale peuvent être proposés car ils contribuent également à la régression des tumeurs préexistantes et au ralentissement de l'apparition de nouvelles lésions mais leur effet n'est que suspensif et leur tolérance souvent difficile (sécheresse de la peau et des muqueuses, prurit, hyperlipidémie) (Euvrard et coll., 1997).

Face à cette stratégie immunosuppressive classique et à ses complications potentielles, les équipes de transplantation ont proposé différentes stratégies de minimisation d'immunosuppresseurs. Moins d'exposition médicamenteuse

suggère une réduction du risque de toxicité. Par ailleurs, de nouvelles molécules sont aujourd'hui proposées aux patients (Kreis et coll., 2000 ; Dantal et Souillou, 2005 ; Dunn, 2006). Issues de la famille des antagonistes de la protéine mTOR, l'évérolimus et le siromilus sont dotés d'une activité antitumorale *in vitro* et *in vivo* (Lebbé et coll., 2006). Cet effet s'exercerait de manière directe (anti-proliférant) et indirecte (anti-angiogénique) (Guba et coll., 2002 ; Campistol et coll., 2006). Leur développement clinique est en cours et a déjà débouché sur des indications spécifiques d'utilisation de ces molécules en cancérologie.

Cas particulier des lymphomes post-transplantation

L'incidence des lymphomes post-transplantation varie selon les auteurs entre 2 et 6 % des patients transplantés selon que l'on considère une cohorte historique ou récente, une population jeune ou âgée, un suivi court ou long. L'analyse de la base de données française Cristal identifie une incidence cumulée de lymphome à 10 ans de 1,3 % pour la tranche la moins exposée de 20 à 40 ans à 2,05 % pour la plus exposée de 0 à 20 ans. Cette relation à l'âge est bien décrite (Swerdlow, 2000 ; Opelz et Döhler, 2004). L'induction immunosuppressive qui accompagne la plupart des transplantations d'organes aujourd'hui en Europe et notamment celle qui fait appel aux anticorps polyclonaux a également été suspectée d'induire une majoration du risque de complications hématologiques au long cours. Le statut sérologique pour le virus EBV est également clairement établi, l'incidence de lymphomes étant significativement supérieure en cas de séronégativité (Caillard et coll., 2005 et 2006). Caillard et collaborateurs, en s'appuyant sur les données du registre USRDS (*United States Renal Data System*) de plus de 25 000 transplantés rénaux américains incluant 344 lymphomes, ont identifié des facteurs de risque significatifs : âge (moins de 20 ans), tumeurs pré-transplantation, statut HLA, rejet aigu au cours de la première année, statut EBV négatif du receveur avant greffe, utilisation d'OKT3 et d'ATG (en traitement d'induction ou de rejet), patients avec quadruple immunosuppression, patients traités par tacrolimus (*versus* ciclosporine) (Caillard et coll., 2005). À ces facteurs, Mc Laughlin avait rajouté l'hépatite C (Mc Laughlin et coll., 2000).

La signification pronostique d'un lymphome est un risque majeur de décès, la survie à 5 ans des transplantés rénaux passant de 80 % à 65 % pour les transplantés rénaux atteints de lymphome (Caillard et coll., 2005).

En conclusion, le pronostic des cancers chez les greffés reste péjoratif. À l'exception des cancers cutanés, ils signent souvent le raccourcissement de l'espérance de vie des patients. Leurs prises en charge thérapeutiques sont limitées, les transplantés supportant mal les chimiothérapies efficaces actuelles.

D'une manière générale, la réduction des immunosuppresseurs est le premier objectif de la prise en charge des cancers chez les transplantés. Cette réduction est d'autant plus importante qu'est mise en place une chimiothérapie. Aujourd'hui, il existe des molécules immunosuppressives moins cancérigènes que la combinaison ciclosporine-azathioprine qui dominait dans les années 1980-1990. L'apport du mycophénolate mofétil, des antagonistes de la protéine m-TOR (évérolimus, sirolimus) est probablement considérable mais reste à être confirmé par des études prospectives contrôlées, dont certaines sont déjà en cours. D'autres classes thérapeutiques immunosuppressives spécifiques de la relation hôte-greffon et donc moins susceptibles d'induire de dérégulations cellulaires sont actuellement en développement.

La standardisation des procédures de dépistage, la mise en place de centres de référence dermatologiques, l'augmentation de la précision de l'imagerie non invasive sont d'autres pistes permettant d'espérer pour les patients une meilleure et plus longue survie.

BIBLIOGRAPHIE

ANDRES A. Cancer incidence after immunosuppressive treatment following kidney transplantation. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2005, **56** : 71-85

ARENDS M, BENTON E, MCLAREN K, STARK L, HUNTER J, BIRD C. Renal allograft recipients with high susceptibility to cutaneous malignancy have an increased prevalence of human papillomavirus DNA in skin tumours and a greater risk of anogenital malignancy. *Br J Cancer* 1997, **75** : 722-728

BERG D, OTLEY C. Skin cancer in organ transplant recipients: epidemiology, pathogenesis, and management. *J Am Acad Dermatol* 2002, **47** : 1-17

BOUWES BAVINCK JNB, HARDIE D, GREEN A, CUTMORE S, MACNAUGHT A, et coll. The risk of skin cancer in renal transplant recipients in queensland, australia: a follow-up study 1. *Transplantation* 1996, **61** : 715-721

BOUWES BAVINCK J, EUVRARD S, NALDI L, NINDL I, PROBY CM, et coll. Keratotic skin lesions and other risk factors are associated with skin cancer in organ-transplant recipients: a case-control study in The Netherlands, United Kingdom, Germany, France, and Italy. *J Invest Dermatol* 2007, **127** : 1647-1656

BUELL JF, GROSS TG, WOODLE S. Malignancy after transplantation. *Transplantation* 2005a, **80** (suppl 2) : S254-S264

BUELL J, PAPAConstantinou H, SKALOW B, HANAWAY M, ALLOWAY R, WOODLE E. De novo colorectal cancer: five-year survival is markedly lower in transplant recipients compared with the general population. *Transplantation Proceedings* 2005b, **37** : 960-961

CAFORIO A, FORTINA A, PIASERICO S, ALAIBAC M, TONA F, et coll. Skin cancer in heart transplant recipients: risk factor analysis and relevance of immunosuppressive therapy. *Circulation* 2000, **102** (19 Suppl 3) : III222-227

CAILLARD S, DHARNIDHARKA V, AGODOA L, BOHEN E, ABBOTT K. Posttransplant lymphoproliferative disorders after renal transplantation in the United States in era of modern immunosuppression. *Transplantation* 2005, **80** :1233-1243

CAILLARD S, LELONG C, PESSIONE F, MOULIN B. Post-transplant lymphoproliferative disorders occurring after renal transplantation in adults: report of 230 cases from the french registry. *American Journal of Transplantation* 2006, **6** : 2735-2742

CAMPISTOL J, ERIS J, OBERBAUER R, FRIEND P, HUTCHISON B, et coll. Sirolimus therapy after early cyclosporine withdrawal reduces the risk for cancer in adult renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2006, **17** : 581-589

COHEN E, KOMOROWSKI R, CLOWRY L. Cutaneous complications in renal transplant recipients. *Am J Clin Pathol* 1987, **88** : 32-37

COOPER S, WOJNAROWSKA F. The accuracy of clinical diagnosis of suspected premalignant and malignant skin lesions in renal transplant recipients. *Clinical & Experimental Dermatology* 2002, **27** : 436-438

DANTAL J, HOURMANT M, CANTAROVICH D, GIRAL M, BLANCHO G, et coll. Effect of long-term immunosuppression in kidney-graft recipients on cancer incidence: randomised comparison of two cyclosporin regimens. *Lancet* 1998, **351** : 623-628

DANTAL J, SOULILLOU J. Immunosuppressive drugs and the risk of cancer after organ transplantation. *N Engl J Med* 2005, **352** : 1371-1373

DUNN C, CROOM KF. Everolimus: a review of its use in renal and cardiac transplantation. *Drugs* 2006, **66** : 547-570

EUVRARD S, NOBLE C, KANITAKIS J, FRENCH M, BERGER F, et coll. Brief report: successive occurrence of T-cell and B-cell lymphomas after renal transplantation in a patient with multiple cutaneous squamous-cell carcinomas. *N Engl J Med* 1992, **327** : 1924-1926

EUVRARD S, KANITAKIS J, POUTEIL-NOBLE C, DUREAU G, TOURAINE JL, et coll. Comparative epidemiologic study of premalignant and malignant epithelial cutaneous lesions developing after kidney and heart transplantation. *J Am Acad Dermatol* 1995, **33** : 222-229

EUVRARD S, KANITAKIS J, THIVOLET J. Retinoids for the management of dermatological complications of organ transplantation. *Biodrugs* 1997, **3** : 176-184

EUVRARD S, KANITAKIS J, CLAUDY A. Skin cancers after organ transplantation. *N Engl J Med* 2003, **348** : 1681-1691

EUVRARD S, KANITAKIS J, DECULLIER E, BUTNARU AC, LEFRANÇOIS N, et coll. Subsequent skin cancers in kidney and heart transplant recipients after the first squamous cell carcinoma. *Transplantation* 2006, **81** : 1093-1100

FARGE D. Kaposi's sarcoma in organ transplant recipients. *Eur J Med* 1993, **2** : 339-343

GARG S, CARROLL R, WALKER R, RAMSAY H, HARDEN P. Skin cancer surveillance in renal transplant recipients: re-evaluation of U.K. practice and comparison with Australian experience. *British Journal of Dermatology* 2008, Epub ahead of print

GUBA M, VON BREITENBUCH P, STEINBAUER M, KOEHL G, FLEGEL S, et coll. Rapamycin inhibits primary and metastatic tumor growth by antiangiogenesis: involvement of vascular endothelial growth factor. *Nat Med* 2002, **8** : 128-135

GUTIERREZ-DALMAU A, CAMPISTOL JM. Immunosuppressive therapy and malignancy in organ transplant recipients. A systematic review. *Drugs* 2007, **67** : 1167-1198

HARDEN P, FRYER A, REECE S, SMITH A, RAMSAY H. Annual incidence and predicted risk of nonmelanoma skin cancer in renal transplant recipients. *Transplant Proc* 2001, **33** : 1302-1304

HARTEVELT M, BAVINCK J, KOOTTE A, VERMEER B, VANDENBROUCKE J. Incidence of skin cancer after renal transplantation in The Netherlands. *Transplantation* 1990, **49** : 506-509

HARWOOD C, SURENTERAN T, MCGREGOR J, SPINK PJ, LEIGH IM, et coll. Human papillomavirus infection and non-melanoma skin cancer in immunosuppressed and immunocompetent individuals. *J Med Virol* 2000, **61** : 289-297

HARZALLAH K, FRIMAT L, KESSLER M, GIRAL M, FOUCHER Y, et coll. Solid and skin tumors after kidney transplantation: which risk factors? World Transplant Congress. *Boston Am J Transplant* 2006, **6** (suppl 2) : 1008

HOJO M, MORIMOTO T, MALUCCIO M, ASANO T, MORIMOTO K, et coll. Cyclosporine induces cancer progression by a cell-autonomous mechanism. *Nature* 1999, **397** : 530-534

ISMAIL F, MITCHELL L, CASABONNE D, GULATI A, NEWTON R, et coll. Specialist dermatology clinics for organ transplant recipients significantly improve compliance with photoprotection and levels of skin cancer awareness. *Br J Dermatol* 2006, **155** : 916-925

JENSEN P, HANSEN S, MØLLER B, LEIVESTAD T, PFEFFER P, et coll. Skin cancer in kidney and heart transplant recipients and different long-term immunosuppressive therapy regimens. *J Am Acad Dermatol* 1999, **40** : 177-186

KANITAKIS J, EUVRARD S, MONTAZERI A, GARNIER J, FAURE M, CLAUDY A. Atypical fibroxanthoma in a renal graft recipient. *J Am Acad Dermatol* 1996, **35** : 262-264

KASISKE B, RAMOS E, GASTON R, BIA MJ, DANOVITCH GM, et coll. The evaluation of renal transplant candidates: clinical practice guidelines. Patient Care and Education Committee of the American Society of Transplant Physicians. *J Am Soc Nephrol* 1995, **6** : 1-34

KASISKE B, SNYDER J, GILBERTSON D, WANG C. Cancer after kidney transplantation in the United States. *American Journal of Transplantation* 2004, **4** : 905-913

KREIS H, CISTERNE J, LAND W, WRAMNER L, SQUIFFLET JP, et coll. Sirolimus in association with mycophenolate mofetil induction for the prevention of acute graft rejection in renal allograft recipients. *Transplantation* 2000, **69** : 1252-1260

LEBBÉ C, EUVRARD S, BARROU B, POUTEIL-NOBLE C, GARNIER JL, et coll. Sirolimus conversion for patients with posttransplant Kaposi's sarcoma. *American Journal of Transplantation* 2006, **6** : 2164-2168

LIDDINGTON M, RICHARDSON A, HIGGINS R, ENDRE ZH, VENNING VA, et coll. Skin cancer in renal transplant recipients. *Br J Surg* 1989, **76** : 1002-1005

LINDELÖF B, SIGURGEIRSSON B, GÄBEL H, STERN R. Incidence of skin cancer in 5356 patients following organ transplantation. *British Journal of Dermatology* 2000, **143** : 513-519

MCLAUGHLIN K, WAJSTAUB S, MAROTTA P, ADAMS P, GRANT DR, et coll. Increased risk for posttransplant lymphoproliferative disease in recipients of liver transplants with hepatitis C. *Liver Transplantation* 2000, **6** : 570-574

NALDI L, FORTINA A, LOVATI S, BARBA A, GOTTI E, et coll. Risk of nonmelanoma skin cancer in Italian organ transplant recipients. A registry-based study. *Transplantation* 2000, **70** : 1479-1484

OPELZ G, DÖHLER B. Lymphomas after solid organ transplantation: a collaborative transplant study report. *Am J Transplant* 2004, **4** : 222-230

OTLEY C, COLDIRON B, STASKO T, GOLDMAN G. Decreased skin cancer after cessation of therapy with transplant-associated immunosuppressants. *Arch Dermatol* 2001, **137** : 459-463

PENN I. Malignant melanoma in organ allograft recipients. *Transplantation* 1996, **61** : 274-278

PESSIONE F, REBIBOU J. Incidence des cancers après greffe enregistrés dans la base CRISTAL. Lyon, Société Francophone de Transplantation, 2007

PURDIE K, SURENTERAN T, STERLING J, BELL L, MCGREGOR JM, et coll. Human papillomavirus gene expression in cutaneous squamous cell carcinomas from immunosuppressed and immunocompetent individuals. *J Invest Dermatol* 2005, **125** : 98-107

RAMSAY H, FRYER A, HAWLEY C, SMITH A, HARDEN P. Non-melanoma skin cancer risk in the Queensland renal transplant population. *British Journal of Dermatology* 2002, **147** : 950-956

RAMSAY H, REECE S, FRYER A, SMITH A, HARDEN P. Seven-year prospective study of nonmelanoma skin cancer incidence in U.K. renal transplant recipients. *Transplantation* 2007, **84** : 437-439

ROITHMAIER S, HAYDON A, LOI S, ESMORE D, GRIFFITHS A, et coll. Incidence of malignancies in heart and/or lung transplant recipients: a single-institution experience. *J Heart Lung Transplant* 2007, **26** : 845-849

SWERDLOW AJ, HIGGINS CD, HUNT BJ, THOMAS JA, BURKE MM, et coll. Risk of lymphoid neoplasia after cardiothoracic transplantation. a cohort study of the relation to Epstein-Barr virus. *Transplantation* 2000, **69** : 897-904

TAYLOR DO, EDWARDS LB, AURORA P, CHRISTIE JD, DOBBELS F, et coll. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-fifth official adult heart transplant report-2008. *J Heart Lung Transplant* 2008, **27** : 943-956

THAUNAT O, MORELON E. Cancers et immunosuppression : effet pro- et antitumoral des traitements immunosuppresseurs. *Néphrologie & Thérapeutique* 2005, **1** : 23-30

ULRICH C, KANITAKIS J, STOCKFLETH E, EUVRARD S. Skin cancer in organ transplant recipients-where do we stand today? *American Journal of Transplantation* 2008, **8** : 2192-2198

WALDER B, ROBERTSON M, JEREMY D. Skin cancer and immunosuppression. *Lancet* 1971, **2** : 1282-1283

WEBB MC, COMPTON F, ANDREWS PA, KOFFMAN CG. Skin tumours posttransplantation: A retrospective analysis of 28 years' experience at a single centre. *Transplantation Proceedings XVI International Congress of the Transplantation Society* 1997, **29** : 828-830

WONG G, CHAPMAN JR. Cancers after renal transplantation. *Transplantation Reviews* 2008, **22** : 141-149