

# **RECOMMANDATION POUR LA PRATIQUE CLINIQUE**

**Prise en charge des patients immunodéprimés  
atteints de tumeur de la face et du cou à point de  
départ cutané**



## Participants

**Promoteur :**  
**Société Française d'Oto-Rhino-Laryngologie  
et de Chirurgie de la Face et du Cou**

**Avec :**  
**Société Française de Dermatologie  
Société Française de Néphrologie**

---

## COMITE D'ORGANISATION

---

Dr Eve MAUBEC, Onco-Dermatologue, Paris  
Pr Georges LAMAS, ORL, Paris  
Pr Vincent COULOIGNER, Dr Sophie TRONCHE, Société Française d'ORL & CFC

---

## GROUPE DE TRAVAIL

---

**Présidents : Dr Eve MAUBEC, Onco-Dermatologue, Paris**  
Pr Georges LAMAS, ORL, Paris

Pr Nicole BASSET-SEGUIN, Dermatologue, Paris  
Dr Frédéric FAURE, ORL, Caluire et Cuire  
Dr Claire FIESCHI, Immunologue, Paris  
Pr Camille FRANCES, Dermatologue - Allergologue, Paris  
Dr Clémence GUENNE, ORL, Lyon  
Dr Céleste LEBBE, Dermatologue, Paris  
Pr Marie-Noelle PERALDI-GARDIN, Néphrologue – Transplantation rénale, Paris  
Dr Jennifer ROUX, Dermatologue, Paris

---

## GROUPE DE LECTURE

---

Dr Françoise BOITIER, Dermatologue, Paris  
Dr Patrick COMBEMALE, Dermatologue, Caluire  
Dr Nathalie FETON-DANOU, Dermatologue, Gisors  
Dr Pierre-Bernard HALIME, ORL, Evry  
Dr Sophie JACQUOT-LAPERRIERE, ORL, Charvonnex  
Dr Patrick LE BOZEC, Dermatologue, Paris  
Dr Raoul TRILLER, Dermatologue, Paris

**Organisation : Société Française d'Oto-Rhino-Laryngologie  
et de Chirurgie de la Face et du Cou**

## Sommaire

<b>1 INTRODUCTION - DEFINITION DE L'IMMUNODEPRESSION ET RISQUES LIES A L'IMMUNOSUPPRESSION.....</b>	<b>6</b>
<b>1.1 Les transplantés d'organes .....</b>	<b>6</b>
1.1.1 Caractérisation générale du déficit immunitaire après transplantation .....	6
1.1.2 Quelques données expérimentales .....	6
1.1.3 Rôle des virus.....	7
1.1.4 Principaux traitements immunosuppresseurs utilisés après transplantation .....	7
1.1.5 Effets directs des traitements immunosuppresseurs.....	8
<b>1.2 Les patients séropositifs pour le VIH.....</b>	<b>12</b>
<b>1.3 Autres Immunodépressions .....</b>	<b>13</b>
1.3.1 Déficiences immunitaires primitives .....	13
1.3.2 Déficiences immunitaires secondaires.....	14
<b>2 EPIDEMIOLOGIE.....</b>	<b>15</b>
<b>2.1 Incidence des différents types de cancers cutanés chez les transplantés .....</b>	<b>15</b>
<b>2.2 Infection virale associée (papillomes, virus de Merkel).....</b>	<b>18</b>
2.2.1 Virus de Merkel (VM).....	18
2.2.2 Papillomavirus humain (HPV) .....	19
<b>2.3 Autres facteurs de risque.....</b>	<b>22</b>
2.3.1 Facteurs de risque communs aux sujets immunocompétents .....	22
2.3.2 Facteurs spécifiques aux transplantés.....	24
<b>3 PREVENTION PRIMAIRE DES TUMEURS CUTANÉES ASSOCIÉES A L'EXPOSITION SOLAIRE : PHOTOPROTECTION .....</b>	<b>27</b>
<b>4 PRISE EN CHARGE AU STADE DE TUMEUR CUTANÉE.....</b>	<b>28</b>
<b>4.1 Bilan clinique et paraclinique : Spécificité de l'immuno-déprimé.....</b>	<b>28</b>
<b>4.2 Prise en charge thérapeutique en fonction du type de tumeur .....</b>	<b>29</b>
4.2.1 Kératoses actiniques.....	29
4.2.2 Carcinome épidermoïde cutané in situ (maladie de Bowen) .....	30
4.2.3 Carcinome épidermoïde cutané invasif.....	31
4.2.4 Carcinomes basocellulaires .....	50
4.2.5 Tumeur neuro endocrine Carcinome de Merkel .....	52
4.2.6 Présentation clinique et diagnostic .....	53
4.2.7 Bilan initial .....	53
4.2.8 Maladie de Kaposi .....	61
4.2.9 Mélanomes.....	70
4.2.10 Lymphomes.....	78
<b>5 PREVENTION SECONDAIRE/ SURVEILLANCE.....</b>	<b>89</b>
<b>5.1 Modulation de l'immunodépression chez le Transplanté .....</b>	<b>89</b>

5.1.1	La minimisation .....	89
5.1.2	La conversion pour un inhibiteur de mTOR.....	89
<b>5.2</b>	<b>La prévention secondaire des carcinomes épidermoïdes cutanés.....</b>	<b>92</b>
5.2.1	Auto-examen cutané .....	92
5.2.2	Examen dermatologique de dépistage précoce.....	92
5.2.3	Approches thérapeutiques pour la prévention des lésions pré-carcinomeuses et carcinomeuses chez les transplantés .....	93
<b>5.3</b>	<b>Conclusion .....</b>	<b>97</b>

---

# METHODOLOGIE

---

Les recommandations proposées ont été classées en grade A, B ou C selon un niveau de preuve scientifique décroissant, en accord avec le guide d'analyse de la littérature et de gradation des recommandations, publié par l'ANAES (Janvier 2000) :

## CORRESPONDANCE ENTRE L'ÉVALUATION DE LA LITTÉRATURE ET LE GRADE DES RECOMMANDATIONS

(grille adaptée Score de Sackett)

Niveau de preuve scientifique fourni par la littérature		Force des recommandations
<b>TEXTE :</b>	Argumentaire	Recommandation
<b>Niveau 1</b>		
	Essais comparatifs randomisés de forte puissance	<b>Grade A</b>
	Méta-analyse d'essais comparatifs randomisés	
	Analyse de décision basée sur des études bien menées	Preuve scientifique établie
<b>Niveau 2</b>		
	Essais comparatifs randomisés de faible puissance	<b>Grade B</b>
	Etudes comparatives non randomisées bien menées	
	Etudes de cohorte	Présomption scientifique
<b>Niveau 3</b>		
	Etudes cas-témoins	
	Essais comparatifs avec série historique	<b>Grade C</b>
<b>Niveau 4</b>		
	Etudes comparatives comportant des biais importants	Faible niveau de preuve scientifique
	Etudes rétrospectives	
	Séries de cas	
	Etudes épidémiologiques descriptives (transversale, longitudinale)	
	Toute autre publication (cas report, avis d'expert, etc)	
	Aucune publication	<b>Accord professionnel *</b>

\*En l'absence de précision, les recommandations proposées correspondront à un accord professionnel.

Cette classification a pour but d'explicitier les bases des recommandations. L'absence de niveau de preuve doit inciter à engager des études complémentaires lorsque cela est possible.

Cependant, l'absence de niveau de preuve ne signifie pas que les recommandations élaborées ne sont pas pertinentes et utiles (exemple de l'efficacité de la mastectomie dans le cancer du sein, des antibiotiques dans l'angine,...).

D'après le Guide d'analyse de la littérature et gradation des recommandations ANAES / Janvier 2000

Cette classification a pour but d'explicitier les bases des recommandations. En l'absence de précision, les recommandations proposées correspondent à un accord professionnel (dégagé au cours d'échanges entre les membres du Groupe de Travail).

L'absence de niveau de preuve doit inciter à engager des études complémentaires lorsque cela est possible. Cependant, l'absence de niveau de preuve ne signifie pas que les recommandations élaborées ne sont pas pertinentes et utiles (exemple de l'efficacité de la mastectomie dans le cancer du sein, des antibiotiques dans l'angine,...).

# 1 Introduction - Définition de l'immunodépression et risques liés à l'immunosuppression

## 1.1 Les transplantés d'organes

L'augmentation de la fréquence des cancers après transplantation d'organes solides en comparaison avec la population générale (Cf Partie II : Epidémiologie) est une donnée clinique majeure qui confirme la place importante du système immunitaire dans le contrôle du développement des cancers [1, 2] (niveau de preuve 2). Chez le receveur, le cancer peut survenir de novo, peut correspondre à la récurrence d'une tumeur développée avant la transplantation ou peut avoir été transmise par le donneur. Quelle que soit son origine, le traitement immunosuppresseur est souvent impliqué par ses effets mutagènes directs (situation rare avec les traitements actuels), en favorisant les infections virales (situation fréquente), mais aussi en facilitant la progression et la diffusion de la maladie tumorale.

### 1.1.1 Caractérisation générale du déficit immunitaire après transplantation

Les traitements immunosuppresseurs ont été conçus et utilisés pour lutter contre le rejet aigu cellulaire, dont l'incidence était de 50 à 60% avant l'introduction de la ciclosporine. Ils sont donc avant tout ciblés sur le lymphocyte T, avec une préservation relative des fonctions des lymphocytes B et l'absence d'hypogammaglobulinémie. Grâce à ces traitements, l'incidence actuelle du rejet aigu cellulaire est voisine de 15% [3, 4] (Niveau de preuve 1). Depuis une quinzaine d'années (pour les transplantations rénales), une nouvelle complication immunologique a été définie : le rejet aigu humoral [5] (niveau de preuve 1). Ce rejet est médié, non plus par les lymphocytes T, mais par les anticorps anti-HLA, eux-mêmes générés après grossesse, transfusion ou transplantation antérieure (les secondes transplantations rénales sont de plus en plus fréquentes, représentant jusqu'à 25% des transplantations en Ile de France par exemple) [registre de l'Agence de la Biomédecine 2011]. Ce rejet humoral n'est ni prévenu ni traité par les immuno-suppresseurs «classiques» ciblant le lymphocyte T, et nécessite la prescription de traitements «anti-B» surajoutés. Ainsi, la pratique clinique récente oblige à la prise en charge de patients ayant un déficit immunitaire plus sévère que celui observé il y a une dizaine d'années. A titre d'exemples, des infections tardives à *Pneumocystis jirovecii* ou à *Nocardia* s'observent plus fréquemment que par le passé. Ce déficit combiné T +B pourrait dans l'avenir augmenter la fréquence des cancers cutanés chez les transplantés.

### 1.1.2 Quelques données expérimentales

Il existe de très nombreuses données expérimentales permettant d'établir un lien entre déficit immunitaire et cancer. Les souris invalidées pour les gènes RAG-1 et RAG-2, qui souffrent d'un déficit immunitaire profond portant sur les lymphocytes T et les lymphocytes B, développent plus rapidement un plus grand nombre de sarcomes que les souris normales [6] (Niveau de preuve 1).

Les cellules Natural Killer (NK) sont particulièrement impliquées dans la défense anti-tumorale : les souris invalidées pour le gène de la perforine (protéine présente dans les granules des cellules T et NK) développent plus de tumeurs. Les cellules NK semblent particulièrement impliquées dans la genèse

des cancers viro-ou chimio-induits via un de leurs récepteurs appelé NKG2D [7](Niveau de preuve 1).

Ces données, et de nombreuses autres, sont regroupées sous le terme d'immunosurveillance, terme qui propose que les cellules immunitaires normales soient capables de reconnaître et d'éliminer des cellules tumorales.

### **1.1.3 Rôle des virus**

Ce concept d'immunosurveillance se concrétise de façon claire après transplantation d'organes solides concernant les tumeurs viro-induites.

En effet :

- la diminution du traitement immunosuppresseur peut entraîner la régression partielle ou totale d'un sarcome de Kaposi induit par le virus HHV-8 ou d'un carcinome cutané induit par le virus HPV [8, 9](Niveau de preuve 4).
- les patients EBV négatifs avant transplantation ont un risque plus élevé de développer un «PTLD» (Post-Transplant Lymphoproliferative Disorders) que les patients EBV positifs ; [Registre National Français des Lymphomes post transplantation 2011](Niveau de preuve 1).
- la diminution du traitement immunosuppresseur permet la guérison des formes polyclonales de PTLD [10](Niveau de preuve 1). La restauration des réponses immunes reste cependant insuffisante dans les formes monoclonales de PTLD.

Les principaux virus impliqués dans la survenue de cancers après transplantation d'organe sont :

- les virus HPV (carcinomes cutanéomuqueux)
- le virus HHV-8 (sarcome de Kaposi)
- le virus EBV (PTLD)
- le Polyomavirus (Carcinome de Merkel)
- et les virus des hépatites B et C (hépatocarcinomes).

### **1.1.4 Principaux traitements immunosuppresseurs utilisés après transplantation**

L'immunosuppression utilisée après transplantation a un triple objectif :

1. prévenir le rejet aigu à la phase initiale (traitement d'induction)
2. prévenir les rejets après la phase initiale (traitement d'entretien)
3. traiter les rejets aigus (traitement curatif)

Les immunosuppresseurs ont pour principales cibles l'activation et la prolifération lymphocytaire T selon 3 niveaux d'action :

- Le niveau 1 : les inhibiteurs du premier signal sont des inhibiteurs de l'activation lymphocytaire et de la transcription de cytokines. Ils bloquent le passage de la phase G0 à la phase G1: ciclosporine, tacrolimus, corticoïdes. Les inhibiteurs du deuxième signal (signal dit «de costimulation») sont représentés par les corticoïdes et les anticorps monoclonaux (anticorps anti-ligands de CD40 ou de CTLA4).
- Le niveau 2 : il correspond à l'inhibition de l'action de ces cytokines avant ou après leur fixation sur leurs récepteurs: anticorps monoclonaux anti-

récepteurs de l'interleukine-2 et inhibiteurs de m-TOR (sirolimus, everolimus).

- Le niveau 3 : les inhibiteurs de la synthèse d'acides nucléiques inhibent la prolifération des lymphocytes T activés ainsi que les lymphocytes B activés. Les molécules concernées sont l'azathioprine et l'acide mycophénolique.
- Enfin, les anticorps anti-lymphocytaires (SAL, ATG) réduisent le nombre de lymphocytes T activés circulants.

La plupart des protocoles immunosuppresseurs reposent sur le schéma suivant:

- traitement d'induction (de courte durée) par anticorps monoclonaux anti-récepteurs de l'interleukine-2 ou par anticorps polyclonaux anti-lymphocytaires (ATG, SAL) ;
- traitement d'entretien (au long cours) par une bi-ou-trithérapie associant le plus souvent un inhibiteur de la calcineurine + un agent antiprolifératif +/- des corticoïdes. La prescription d'emblée d'un inhibiteur de mTOR ou d'un anticorps anti-ligand de CTLA4 reste marginale.

Enfin, du fait de l'émergence du rejet humoral médié par les anticorps anti-HLA, des traitements ciblés sur les lymphocytes B et les plasmocytes sont de plus en plus utilisés : échanges plasmatiques, anticorps monoclonal anti-CD20 (Rituximab®), anticorps monoclonal anti-C5 (Eculizumab®), Bortezomib (Velcade®), immunoglobulines polyvalentes.

Les principales classes de molécules utilisées après transplantation d'organes solides sont résumées dans le tableau 1.

Mécanismes d'action	Classe thérapeutique	Molécules
Agents déplétants	Déplétion T	Anticorps polyclonaux anti-lymphocytaires (ATG, SAL)
	Déplétion B	Rituximab
Inhibiteurs de l'activation lymphocytaire	Inhibiteurs du signal 1	Anticalcineurines (ciclosporine et tacrolimus)
	Inhibiteurs du signal 2	Anticorps anti-ligand de CTLA4 (Belatacept)
Inhibiteurs de la prolifération lymphocytaire	Inhibiteurs du signal 3 (entrée dans le cycle cellulaire)	Anticorps anti-récepteur de l'IL-2 (anti-CD-25 ou anti-IL2R) Inhibiteurs de mTOR (Sirolimus, Everolimus)
	Inhibiteurs de la prolifération lymphocytaire	Azathioprine Mycophénolate mofétil
Immunomodulateurs	Anti-B	Immunoglobulines polyclonales
Anti-complément	Anti-C5a	Eculizumab

Tableau 1 : Principaux agents immunosuppresseurs.

## 1.1.5 Effets directs des traitements immunosuppresseurs

### 1.1.5.1 Les corticoïdes

Le rôle direct des corticoïdes dans la genèse des tumeurs reste un sujet débattu. D'un coté, ils semblent favoriser les tumeurs viro-induites, telles que les sarcomes de Kaposi ou encore les carcinomes viro-induits (HPV et Polyomavirus).

Les corticoïdes n'ont cependant aucun effet mutagène démontré, et sont très utilisés en cancérologie. L'utilisation de bolus de stéroïdes pour le traitement du rejet aigu cellulaire ne semble pas augmenter le risque de PTLD.



### 1.1.5.2 L'azathioprine

L'azathioprine (Aza) est de moins en moins utilisée après transplantation d'organes, remplacée par le mycophénolate mofétil. L'Aza est une prodrogue. Après transformation en 6-thioguanine, l'Aza s'intègre au génome et inhibe la synthèse des bases puriques. L'Aza est source de mutations somatiques et d'échanges de matériel génétique entre chromosomes (sister chromatid exchange). Cette molécule a été associée à la survenue rare de myélodysplasies chez le transplanté. Sous l'effet des UV, elle augmente chez l'animal, le nombre de mutations [11](Niveau de preuve 1), et pourrait chez l'homme jouer un rôle dans la survenue de tumeurs cutanées.

### 1.1.5.3 Le mycophénolate mofétil

Le mycophénolate mofétil (MMF) est une prodrogue de l'acide mycophénolique, qui inhibe l'inosine monophosphate déshydrogénase (IMPDH), enzyme clé de la synthèse des bases puriques. In vitro, le MMF a une activité cytostatique sur de nombreuses lignées tumorales. En clinique, après transplantation, la prescription généralisée de MMF est associée, surtout si le MMF est prescrit avec du tacrolimus, à une fréquence augmentée d'infections virales telles que le virus BK ou le norovirus digestif. Cependant, d'après les études de registre, le MMF n'est pas associé à une augmentation du risque de cancer solide ou de PTLD.

### 1.1.5.4 Les inhibiteurs de la calcineurine

Cette classe regroupe la ciclosporine (CsA) et le tacrolimus (TAC). Le rôle direct des inhibiteurs de la calcineurine dans la cancérogénèse est bien démontré. Les données expérimentales sont nombreuses pour la CsA :

- altérations de la réparation de l'ADN ;
- prolifération des lignées lymphoblastoïdes ;
- acquisition de pseudopodes par les cellules néoplasiques ;
- et surtout augmentation de la croissance tumorale et de la diffusion métastatique.

Ces modifications sont médiées par le TGF  $\beta$  et par une surproduction de VEGF par les cellules néoplasiques, favorisant la néo-vascularisation, et donc la croissance tumorale et la dissémination [12](Niveau de preuve 4) ; [30](Niveau de preuve 1) ; [13](Niveau de preuve 1).

Après transplantation, les patients traités par CsA ont une augmentation du risque de survenue d'un cancer cutané ou d'un PTLD [14](Niveau de preuve 1).

Les études de registre montrent que les patients traités par TAC ont une incidence plus importante de PTLD, indépendamment d'un traitement associé par MMF ou Aza [15](Niveau de preuve 1).

Cependant, pour la CsA comme pour le TAC, il existe, dans les études, de nombreux facteurs confondants qui rendent les conclusions discutables.

Les études randomisées et les méta-analyses comparant CsA et TAC ne montrent pas de différence d'incidence de tumeurs entre ces deux molécules [16](Niveau de preuve 1).

### 1.1.5.5 Les inhibiteurs de mTOR

Les inhibiteurs de mTOR (rapamycine, sirolimus ou everolimus) ont à la fois des propriétés immunosuppressives et des propriétés anti-tumorales. Certains dérivés (temsirolimus) sont utilisés en cancérologie. La protéine mTOR est une

kinase qui intervient dans la traduction des protéines, l'entrée dans le cycle cellulaire et la régulation de HIF-1, facteur inductible par l'hypoxie et qui entraîne la production de VEGF. Ainsi, les inhibiteurs de mTOR inhibent la synthèse protéique, sont antiprolifératifs et ont une action anti-angiogénique. Dans les modèles expérimentaux, la rapamycine bloque la croissance tumorale, même en présence de CsA. Chez l'homme, le registre de l'UNOS (registre américain de transplantation) montre une plus faible incidence de tumeurs solides chez les patients traités par un inhibiteur de mTOR comparés aux patients recevant un inhibiteur de la calcineurine (0,5% versus 1,5%) [17](Niveau de preuve 1). Trois études prospectives randomisées confirment ces données :

- l'arrêt de la ciclosporine à 3 mois de la transplantation rénale permet une diminution du nombre de tumeurs, et en particulier du nombre de cancers cutanés [18](Niveau de preuve 1);
- la conversion d'un inhibiteur de la calcineurine à la rapamycine permet une diminution du nombre de cancers profonds et cutanés (étude CONVERT) [19](Niveau de preuve 1);
- enfin, cette même conversion a un effet bénéfique chez les patients transplantés rénaux ayant déjà développé un carcinome spino-cellulaire cutané (prévention secondaire) [20](Niveau de preuve 1).

## Conclusion

Le patient transplanté souffre surtout d'un déficit immunitaire T, mais l'émergence récente des rejets humoraux tend à ajouter à ce déficit T un déficit B. Les anticalcineurines, qui restent une composante majeure du traitement immunosuppresseur d'entretien sont associés à la survenue et à la dissémination de tumeurs chez ces patients. La seule classe d'immunosuppresseurs ayant un effet anti-tumoral documenté est celle des inhibiteurs de mTOR. Leur utilisation reste cependant limitée, en grande partie du fait de leur tolérance. La plupart des études avec ces molécules montrent en effet des taux d'interruption de traitement allant de 25 à 40% du fait d'effets indésirables.

## Références :

1. Andrés A. Cancer incidence after immunosuppressive treatment following kidney transplantation. *Crit Rec Oncol Hematol*, 2005,56 :71-85.
2. Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson DT et al. Cancer after kidney transplantation in the United States. *Am J Transplant*, 2004,4 :905-913.
3. Weir MR, Wali RK. Minimizing the risk of chronic allograft nephropathy. *Transplantation*, 2009,87:S14-S18.
4. Lunsford KE, Barbas AS, Brennan TV. Recent advances in immunosuppressive therapy for prevention of renal allograft rejection. *Curr Opin Organ Transplant*, 2011, 16(4):390-397.
5. Stegall MD, Raghavaiah S, Gloor JM. The (re)emergence of B cells in organ transplantation. *Curr Opin Organ Transplant*, 2010,15(4):451-455.
6. Qin Z, Blankenstein T. A cancer immunosurveillance controversy. *Nature*, 2004, 5: 3-4.

7. Hayakawa Y. Targetting NKG2D in tumor surveillance. *Expert Opin Ther Targets*, 2012, 16:587-599.
8. Siegal B, Levinton-Kriss S, Schiffer A, Sayar J, Engelberg I, Vonsover A, Ramon Y, Rubinstein E. Kaposi's sarcoma in immunosuppression. Possibly the result of a dual viral infection. *Cancer*, 1990, 65: 492-498.
9. Otlej CC, Maragh SL. Reduction of immunosuppression for transplant-associated skin cancer: rationale and evidence of efficacy. *Dermatol Surg*. 2005, 31:163-168.
10. Taylor AM, Marcus R, Bradley JA. Post-Transplant Lymphoproliferative Disorders (PTLD) after solid organ transplantation. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2005, 56: 155-167.
11. O'Donovan P, Perrett CM, Zhang X et al. Azathioprine and UVA light generate mutagenic oxidative DNA damage. *Science*, 2005, 309: 1871-1874.
12. Basu A, Contreras A, Datta D et al. Overexpression of vascular endothelial growth factor and the development of post-transplantation cancer. *Cancer Res*, 2008, 68: 5689-5698.
13. Hojo M, Morimoto T, Maluccio U et al. Cyclosporin A induces cancer progression by a cell autonomous mechanism. *Nature*, 1999, 397: 530-534.
14. Vajdic C, McDonald S, McCredie M et al. Cancer incidence before and after kidney transplantation. *JAMA*, 2006, 296: 2823-2831.
15. Sampaio MS, Cho YW, Qazi Y et al. Posttransplant malignancy in solid organ adult recipients: an analysis of the US national transplant database. *Transplantation*, 2012, in press.
16. Webster A, Woodroffe R, Taylor R et al. Tacrolimus versus ciclosporine as primary immunosuppression for kidney transplant recipients: meta-analysis and meta-regression of randomized trial data. *BMJ*, 2005, 331: 810-815.
17. Kaufman H, Cherikh W, Cheng Y et al. Maintenance immunosuppression with target-to-rapamycin inhibitors is associated with a reduced incidence of de novo malignancies. *Transplantation*, 2005, 80: 883-889.
18. Campistol J, Eris J, Oberbauer R et al. Sirolimus therapy after early ciclosporine withdrawal reduces the risk for cancer in adult renal transplantation. *J Am Soc Nephrol*, 2006, 17: 581-589.
19. Schena F, Pascoe M, Alberu J et al. Conversion from calcineurin inhibitors to sirolimus maintenance therapy in renal allograft recipients: 24-month efficacy and safety results from the CONVERT trial. *Transplantation*, 2009, 87: 233-242.
20. Euvrard S, Morelon E, Rostaing L et al. TUMORAPA study group. Sirolimus and secondary skin cancer prevention in kidney transplantation. *New Engl J Med*, 2012, 367: 329-339.
21. Penn I. Occurrence of cancers in immunosuppressed organ transplant recipients. *Clin Transplant*, 1998, 1: 147-158.
22. Sheil AG. Cancer in dialysis and transplant patients. In : Morris PJ Editor. *Kidney Transplantation*. Philadelphia Saunders. 2001, p. 558-570.
23. Villeneuve PJ, Schaubel DE, Fenton SS et al. Cancer incidence among Canadian kidney transplant recipients. *Am J Transplant*, 2007, 7: 941-948.

24. Kessler M, Jay N, Molle R et al. Excess risk of cancer in renal transplant patients. *Transpl Int*, 2006, 19: 908-914.
25. Zwald FO, Christenson LJ, Billingsley EM et al. Melanoma in solid organ organ transplant recipients. *Am J Transplant*, 2010, 10: 1297-1304.
26. Lanoy E, Costagliola D, Engels EA. Skin cancers associated with HIV infection and solid-organ transplantation among elderly adults. *Int J Cancer*, 2010, 126: 1724-1731.
27. Tan HA, Goh CL. Viral infections affecting the skin in organ transplant recipients: epidemiology and current management strategies. *Am J Clin Dermatol*, 2006, 7: 13-29.
28. De Koning MN, Weissenborn SJ, Abeni D et al. Prevalence and associated factors of beta-papillomavirus infections in individuals without squamous cell carcinomas. *J Gen Virol*, 2009,90: 1611-1621.
29. Ulrich C, Kanitakis J, Stockfleth E et al. Skin cancer in organ transplant recipients- Where do we stand today? *Am J Transplant*, 2008, 8: 2192-2198.
30. Dantal J, Hourmant M, Cantarovitch D et al. Effect of long-term immunosuppression in kidney-graft recipients on cancer incidence: randomised comparison of two ciclosporin regimens. *Lancet*, 1998, 351: 623-628.

## 1.2 Les patients séropositifs pour le VIH

Les patients séropositifs pour le VIH ont un risque accru de cancer, connu depuis les premières années de l'épidémie et démontré dans une étude observationnelle française en 2005, ONCOVIH [1](Niveau de preuve 2) et dans une étude de cohorte américaine [2](Niveau de preuve 2). Les tumeurs sont divisées en deux groupes, celles qui classent au stade SIDA (lymphomes non hodgkiniens, sarcome de Kaposi, cancer du col utérin) et les tumeurs non classantes (les lymphomes de Hodgkin, tous les autres cancers viscéraux, les cancers cutanés (y compris mélanome) et de la cavité orale).

L'enquête ONCOVIH [1](Niveau de preuve 2) a montré un risque accru de cancer dans la population infectée par le VIH (incidence rapportée à 14/1000 patients année, c'est à dire un risque relatif de 3,5 par rapport à la population générale. Il s'agit de cancer classant SIDA (39% des cancers pendant l'année d'observation), qui a diminué depuis l'introduction des thérapies antirétrovirales efficaces, mais le risque relatif de développer un de ces cancers reste élevé, ce d'autant que la répllication virale n'est pas contrôlée (facteur de risque indépendant). Cette enquête a aussi permis de mieux définir l'épidémiologie des cancers non classant SIDA (61% des cancers), en particulier des cancers cutanés, et de la cavité orale. [1,2](Niveau de preuve 2).

Dans cette étude, 46 cancers de la peau non mélanomes sont recensés parmi 668 patients (532 hommes, 136 femmes), 64% basocellulaires 36 % spinocellulaires. L'atteinte de la face et du cou n'est pas précisée. Parmi ces patients, le taux moyen de CD4 est de 380/mm<sup>3</sup>, avec un nadir de ce taux dans l'histoire du patient de 123/mm<sup>3</sup> (comparable aux autres cancers rapportés dans la cohorte). 87% des patients rapportés ont une charge virale du VIH <500 copies/ml, ce qui correspond à un très bon contrôle de l'infection rétrovirale. Quelques cas d'épidermodysplasie verruciforme (voir infra) ont été rapportés au cours de l'infection par le VIH, leur évolution n'est pas non plus corrélée à la profondeur du déficit immunitaire. [3](Niveau de preuve 4).

Ces éléments suggèrent qu'il existe d'autres éléments que le chiffre de CD4 et la charge virale du VIH pour expliquer la survenue de cancers cutanés chez les patients séropositifs pour le VIH, ce qui justifie donc que malgré un bon contrôle de l'infection rétrovirale, il faut continuer à considérer les patients séropositifs pour le VIH comme immunodéprimés et les prendre en charge comme tels.

## 1.3 Autres Immunodépressions

### 1.3.1 Déficits immunitaires primitifs

Plus de 200 déficits immunitaires primitifs sont rapportés. Il s'agit le plus souvent de maladies génétiques, dont l'identification exponentielle s'explique par l'amélioration des techniques de génétique moléculaire dans les 10 dernières années.

Il est classique de rapporter que les déficits immunitaires s'accompagnent de tumeurs malignes. Il s'agit de tumeurs du système lymphoïde le plus souvent, mais aussi de cancers solides et de la peau.

Trois cas particuliers à noter parmi les déficits immunitaires primitifs qui prédisposent de façon plus régulière aux tumeurs cutanées : l'épidermodysplasie verruciforme prédispose aux cancers cutanés liés à l'HPV, avec des états précancéreux de type pseudo pythiriasis versicolor, kératose actinique ou maladie de Bowen, ces lésions sont le plus souvent en zones photoexposées. Elles se rapprochent des tableaux rencontrés au cours des greffes d'organes; une maladie syndromique (WILD) a été rapportée par une équipe allemande qui comprend, en plus du tableau d'épidermodysplasie verruciforme un lymphoedème, et un déficit immunitaire cellulaire mal caractérisé [4](Niveau de preuve 4). Chez des patients greffés pour un déficit immunitaire combiné sévère en rapport avec un défaut de signalisation de la voie de l'interleukine 2 (défaut Gamma c et JAK3), des tableaux d'épidermodysplasie verruciforme ont également été rapportés, et plus généralement une susceptibilité aux infections par l'HPV, suggérant qu'il persiste malgré la transplantation un déficit immunitaire portant possiblement sur les kératinocytes (non remplacés par la transplantation médullaire) [5](Niveau de preuve 4).

Le rarissime défaut de la 2ème chaîne du récepteur de l'interféron gamma s'accompagne de tumeurs cutanées de type carcinome épidermoïde cutané mortelles dans le cas rapporté, ce qui suggère l'implication de l'IFN $\gamma$  dans la réponse immunitaire.

L' HPV n'a pas été recherché dans le cas clinique rapporté, mais la localisation des lésions en zones photoexposées suggère que ces tumeurs ont peut être été précédées d'un état précancéreux de type épidermodysplasie verruciforme [6](Niveau de preuve 4).

Les défauts de DOCK8 sont associés à des infections virales sévères de la peau (molluscum contagiosum), mais aussi à des lymphomes T de localisation cutanée [7](Niveau de preuve 4).

La lymphopénie CD4 idiopathique [8](Niveau de preuve 4), dont les bases génétiques ne sont pas connues, est responsable d'une susceptibilité aux virus HPV, mais donnent plus souvent une atteinte muqueuse que cutanée.

### 1.3.2 Déficits immunitaires secondaires

Deux types de déficits immunitaires secondaires peuvent prédisposer à des tumeurs cutanées : les hémopathies lymphoïdes chroniques (y compris les myélomes) et certains traitements de ces hémopathies.

Les hémopathies lymphoïdes de bas grade (leucémie lymphoïde chronique, lymphome de la zone marginale...) prédisposent aux tumeurs cutanées de type carcinome basocellulaire et spinocellulaire [9](Niveau de preuve 4).

Ce sont cependant surtout les traitements de ces pathologies qui sont rendus responsables de l'excès de tumeurs rencontré chez ces patients. En effet, les analogues des purines (fludarabine, leustatine) sont responsables d'un déficit immunitaire secondaire profond, proche d'un tableau de séropositivité pour le VIH [10](Niveau de preuve 4). L'impact de l'immunothérapie (anticorps anti CD20, anticorps anti CD52) sur l'évolution n'est pas encore connu.

#### Références :

1. Lanoy E, Spano JP, Bonnet F, Guiguet M, Boué F, Cadranel J, Carcelain G, Couderc LJ, Frange P, Girard PM, Oksenhendler E, Poizot-Martin I, Semaille C, Agut H, Katlama C, Costagliola D; ONCOVIH study group. The spectrum of malignancies in HIV-infected patients in 2006 in France: the ONCOVIH study. *Int J Cancer*. 2011 ;129:467-75.
2. Crum-Cianflone N, Hullsiek KH, Satter E, Marconi V, Weintrob A, Ganesan A, Barthel RV, Fraser S, Agan BK. Cutaneous malignancies among HIV-infected persons. *Arch Intern Med*. 2009;169:1130-8.
3. Jacobelli S, Laude H, Carlotti A, Rozenberg F, Deleuze J, Morini JP, Franck N, Gorin I, Avril MF, Dupin N. Epidermodysplasia verruciformis in human immunodeficiency virus-infected patients: a marker of human papillomavirus-related disorders not affected by antiretroviral therapy. *Arch Dermatol*. 2011;147:590-6.
4. Kreuter A, Hochdorfer B, Brockmeyer NH, Altmeyer P, Pfister H, Wieland U. A human papillomavirus-associated disease with disseminated warts, depressed cell-mediated immunity, primary lymphedema, and anogenital dysplasia: WILD syndrome. *Arch Dermatol*. 2008;144:366-72.
5. Laffort C, Le Deist F, Favre M, Caillat-Zucman S, Radford-Weiss I, Debré M, Fraitag S, Blanche S, Cavazzana-Calvo M, de Saint Basile G, de Villartay JP, Giliani S, Orth G, Casanova JL, Bodemer C, Fischer A. Severe cutaneous papillomavirus disease after haemopoietic stem-cell transplantation in patients with severe combined immune deficiency caused by common gamma cytokine receptor subunit or JAK-3 deficiency. *Lancet*. 2004 ;363:2051-4.
6. Toyoda H, Ido M, Nakanishi K, Nakano T, Kamiya H, Matsumine A, Uchida A, Mizutani H, de Beaucoudrey L, Vogt G, Boisson-Dupuis S, Bustamante J, Casanova JL, Komada Y. Multiple cutaneous squamous cell carcinomas in a patient with interferon gamma receptor 2 (IFN gamma R2) deficiency. *J Med Genet*. 2010;47:631-4.
7. Chu EY, Freeman AF, Jing H, Cowen EW, Davis J, Su HC, Holland SM, Turner ML. Cutaneous manifestations of DOCK8 deficiency syndrome. *Arch Dermatol*. 2012;148:79-84.
8. Zonios DI, Falloon J, Bennett JE, Shaw PA, Chaitt D, Baseler MW, Adelsberger JW, Metcalf JA, Polis MA, Kovacs SJ, Kovacs JA, Davey RT, Lane HC, Masur H, Sereti I. Idiopathic CD4+ lymphocytopenia: natural history and prognostic factors. *Blood*. 2008 ; 112:287-94.

9. Agnew KL, Ruchlemer R, Catovsky D, Matutes E, Bunker CB. Cutaneous findings in chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Dermatol.* 2004;150:1129-35.
10. Larsen CR, Hansen PB, Clausen NT. Aggressive growth of epithelial carcinomas following treatment with nucleoside analogues. *Am J Hematol.* 2002 May;70(1):48-50.)

## 2 Epidémiologie

### 2.1 Incidence des différents types de cancers cutanés chez les transplantés

D'après toutes les études de registre, l'incidence des cancers après transplantation augmente, et ce pour deux raisons : la première est l'augmentation de la durée de vie des greffons, tous organes confondus, et la seconde est l'augmentation de l'âge moyen des receveurs [2, 15, 21, 22, 23](Niveau de preuve 1) ; [24](Niveau de preuve 2). Dans une quinzaine d'années, le cancer devrait être la première cause de mortalité après transplantation rénale (Accord professionnel). Une revue a regroupé 26 études publiées entre 1989 et 2005 concernant la survenue de cancers après transplantation rénale [1](Niveau de preuve 2). Elle décrit une incidence variable de cancers, entre 3 et 31%, selon l'ancienneté de la transplantation et l'origine géographique. En particulier, chez les patients suivis pendant 20 ans ou plus, l'incidence du cancer est dans toutes ces études, de 35 à 50%, très supérieure à l'incidence observée dans la population générale d'âge comparable.

Dans tous les registres sus-cités, les cancers cutanéomuqueux sont les plus fréquents : le taux de cancers cutanés chez les patients transplantés australiens suivis 20 ans ou plus est de 75% [22](Niveau de preuve 1). Dans le registre américain USRDS, l'incidence cumulée de cancers cutanés au cours des 3 premières années post-transplantation est de 7,4% hors mélanomes. Ce chiffre souligne bien que la survenue d'un cancer cutané n'est pas une complication tardive de la transplantation. Le registre de Penn (CTTR), qui a regroupé plus de 10 000 cas de cancers après greffe, confirme la prééminence des cancers cutanés [21](Niveau de preuve 1). La répartition des types de cancers dans le registre CTTR figure dans le tableau 1.

<b>TUMEURS</b>	<b>%</b>
Tumeurs cutanées	49
PTLD	11
Tumeurs pulmonaires	5
Sarcomes de Kaposi	4
Cancers du col utérin	4
Cancers des reins natifs	3
Cancers de la vulve et du périnée	3
Autres localisations	29

Tableau 1 : Répartition des cancers après transplantation rénale (registre CTTR).

Les cancers cutanés sont donc les plus fréquents après transplantation. Parmi eux, les carcinomes représentent 95% des tumeurs cutanées observées. Leur délai d'apparition après la transplantation est d'environ 8 ans si l'on moyenne toutes les études de registre, mais ce délai est plus court chez les sujets âgés de 55 ans ou

plus et chez les sujets qui ont une forte exposition solaire [22](Niveau de preuve 1).

#### **Par rapport à la population générale :**

- **le risque de carcinome épidermoïde cutané est multiplié par 100 ;**
- **le risque de carcinome basocellulaire est multiplié par 10 ;**
- **il y a 4 fois plus de carcinomes épidermoïdes cutanés que de carcinomes basocellulaires, à la différence de ce que l'on observe chez les sujets non transplantés.**

**Enfin, les carcinomes ne sont pas les seules tumeurs cutanées à avoir une incidence augmentée. Les mélanomes et les carcinomes de Merkel sont également plus fréquemment observés chez les transplantés que dans la population générale [25](Accord professionnel) ; [26](Niveau de preuve 4).**

Cas du patient transplanté d'organe solide :

Les principaux facteurs de risque propres aux patients transplantés ont déjà été évoqués dans la partie 1.1. Ils comprennent essentiellement le rôle potentiel des virus et le rôle majeur du traitement immunosuppresseur.

Le rôle des papillomavirus HPV est suspecté du fait de l'association entre verrues et carcinomes et du fait de la mise en évidence de génome viral au sein des carcinomes cutanés [27](Niveau de preuve 4). Le rôle de ces virus n'a cependant jamais été directement prouvé car on peut mettre en évidence la présence de génome viral en peau saine chez des sujets non transplantés [28](Niveau de preuve 4).

Le rôle des traitements immunosuppresseurs est par contre bien caractérisé : baisse de l'immunosurveillance, rôle oncogène direct des molécules anticalcineurines. De plus, l'incidence des cancers cutanés est proportionnelle à la durée et à l'intensité de l'immunodépression :

- les patients sous bithérapie au long cours (comparés à ceux sous trithérapie immunosuppressive), ainsi que les receveurs d'une transplantation avec donneur vivant, qui reçoivent moins d'immunosuppression, développent moins de cancers [29](Niveau de preuve 2);
- dans une étude prospective sur 5 ans, le nombre de cancers cutanés diminue lorsque l'on diminue la dose quotidienne de ciclosporine [30](Niveau de preuve 2).

#### **Références :**

1. Andrés A. Cancer incidence after immunosuppressive treatment following kidney transplantation. Crit Rec Oncol Hematol, 2005,56 :71-85.
2. Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson DT et al. Cancer after kidney transplantation in the United States. Am J Transplant, 2004,4 :905-913.
3. Weir MR, Wali RK. Minimizing the risk of chronic allograft nephropathy. Transplantation, 2009,87:S14-S18.
4. Lunsford KE, Barbas AS, Brennan TV. Recent advances in immunosuppressive therapy for prevention of renal allograft rejection. Curr Opin Organ Transplant, 2011, 16(4):390-397.



5. Stegall MD, Raghavaiah S, Gloor JM. The (re)emergence of B cells in organ transplantation. *Curr Opin Organ Transplant*, 2010,15(4):451-455.
6. Qin Z, Blankenstein T. A cancer immunosurveillance controversy. *Nature*, 2004, 5: 3-4.
7. Hayakawa Y. Targetting NKG2D in tumor surveillance. *Expert Opin Ther Targets*, 2012, 16:587-599.
8. Siegal B, Levinton-Kriss S, Schiffer A, Sayar J, Engelberg I, Vonsover A, Ramon Y, Rubinstein E. Kaposi's sarcoma in immunosuppression. Possibly the result of a dual viral infection. *Cancer*, 1990, 65: 492-498.
9. Otley CC, Maragh SL. Reduction of immunosuppression for transplant-associated skin cancer: rationale and evidence of efficacy. *Dermatol Surg*. 2005, 31:163-168.
10. Taylor AM, Marcus R, Bradley JA. Post-Transplant Lymphoproliferative Disorders (PTLD) after solid organ transplantation. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2005, 56: 155-167.
11. O'Donovan P, Perrett CM, Zhang X et al. Azathioprine and UVA light generate mutagenic oxidative DNA damage. *Science*, 2005, 309: 1871-1874.
12. Basu A, Contreras A, Datta D et al. Overexpression of vascular endothelial growth factor and the development of post-transplantation cancer. *Cancer Res*, 2008, 68: 5689-5698.
13. Hojo M, Morimoto T, Maluccio U et al. Cyclosporin A induces cancer progression by a cell autonomous mechanism. *Nature*, 1999, 397: 530-534.
14. Vajdic C, McDonald S, McCredie M et al. Cancer incidence before and after kidney transplantation. *JAMA*, 2006, 296: 2823-2831.
15. Sampaio MS, Cho YW, Qazi Y et al. Posttransplant malignancy in solid organ adult recipients: an analysis of the US national transplant database. *Transplantation*, 2012, in press.
16. Webster A, Woodroffe R, Taylor R et al. Tacrolimus versus ciclosporine as primary immunosuppression for kidney transplant recipients: meta-analysis and meta-regression of randomized trial data. *BMJ*, 2005, 331: 810-815.
17. Kaufman H, Cherikh W, Cheng Y et al. Maintenance immunosuppression with targetotrapamycin inhibitors is associated with a reduced incidence of de novo malignancies. *Transplantation*, 2005, 80: 883-889.
18. Campistol J, Eris J, Oberbauer R et al. Sirolimus therapy after early ciclosporine withdrawal reduces the risk for cancer in adult renal transplantation. *J Am Soc Nephrol*, 2006, 17: 581-589.
19. Schena F, Pascoe M, Alberu J et al. Conversion from calcineurin inhibitors to sirolimus maintenance therapy in renal allograft recipients: 24-month efficacy and safety results from the CONVERT trial. *Transplantation*, 2009, 87: 233-242.
20. Euvrard S, Morelon E, Rostaing L et al. TUMORAPA study group. Sirolimus and secondary skin cancer prevention in kidney transplantation. *New Engl J Med*, 2012, 367: 329-339.
21. Penn I. Occurrence of cancers in immunosuppressed organ transplant recipients. *Clin Transplant*, 1998, 1: 147-158.

22. Sheil AG. Cancer in dialysis and transplant patients. In : Morris PJ Editor. Kidney Transplantation. Philadelphia Saunders. 2001, p. 558-570.
23. Villeneuve PJ, Schaubel DE, Fenton SS et al. Cancer incidence among Canadian kidney transplant recipients. Am J Transplant, 2007, 7: 941-948.
24. Kessler M, Jay N, Molle R et al. Excess risk of cancer in renal transplant patients. Tranpl Int, 2006, 19: 908-914.
25. Zwald FO, Christenson LJ, Billingsley EM et al. Melanoma in solid organ organ transplant recipients. Am J Transplant, 2010, 10: 1297-1304.
26. Lanoy E, Costagliola D, Engels EA. Skin cancers associated with HIV infection and solid-organ transplantation among elderly adults. Int J Cancer, 2010, 126: 1724-1731.
27. Tan HA, Goh CL. Viral infections affecting the skin in organ transplant recipients: epidemiology and current management strategies. Am J Clin Dermatol, 2006, 7: 13-29.
28. De Koning MN, Weissenborn SJ, Abeni D et al. Prevalence and associated factors of beta-papillomavirus infections in individuals without squamous cell carcinomas. J Gen Virol, 2009,90: 1611-1621.
29. Ulrich C, Kanitakis J, Stockfleth E et al. Skin cancer in organ transplant recipients- Where do we stand today? Am J Transplant, 2008, 8: 2192-2198.
30. Dantal J, Hourmant M, Cantarovitch D et al. Effect of long-term immunosuppression in kidney-graft recipients on cancer incidence: randomised comparison of two ciclosporin regimens. Lancet, 1998, 351: 623-628.

## 2.2 Infection virale associée (papillomes, virus de Merkel)

### 2.2.1 Virus de Merkel (VM)

#### 2.2.1.1 Carcinome de Merkel (CM) et Virus de Merkel

Le virus de Merkel (VM) est un polyomavirus à ADN de petite taille (5387 paires de base). Dans la population générale, la séroprévalence du VM est très faible chez les moins de un an, de 45% chez les moins de 10 ans et de 70% chez les plus de 70 ans. [1](Niveau de preuve 4). L'incidence est croissante avec l'âge puisqu'elle est multipliée par 3 entre les enfants âgés de moins de 5 ans et les adultes de plus de 70 ans [2](Niveau de preuve 4). Le mode de transmission n'est pas connu pour le moment mais ces constatations ne sont pas en faveur d'une transmission verticale du virus.

Ce virus peut être détecté grâce à la présence d'antigènes de capsidés appelés VP1 ou d'antigènes de type oncoprotéine associés à la tumeur.

#### 2.2.1.2 Carcinome de Merkel

Le carcinome de Merkel (CM) est un carcinome neuro-endocrine cutané rare et agressif. Sa prévalence en 2012 aux USA étaient de 0,44/ 1000000 habitants et son incidence a triplé depuis 1986. [3](Niveau de preuve 4).

**Ce carcinome est associé au VM, qui est retrouvé dans 80% des tumeurs [2](Niveau de preuve 4).** Parmi les tumeurs présentant des Merkel virus positifs, 80% d'entre elles ont une intégration monoclonale du virus. [4](Niveau de preuve 1).

Parmi les patients avec un CM associé à du VM 100% ont des Ac anti VP1 alors que 50% seulement de patients avec un CM sans VM ont des anticorps anti VP1 dans le sang.

Chez les patients ayant un CM, le taux d'IgG anti VP1 est significativement augmenté par rapport à la population générale ayant une sérologie positive. Il n'y a aucune différence pour le taux d'IgM. [5](Niveau de preuve 4).

Les anticorps anti antigène tumoraux semblent être plus spécifiques du CM. En effet, la présence dans le sang d'anticorps anti-antigènes tumoraux n'est trouvée que chez 0,9 % des personnes de la population générale contre 40,5% chez les patients avec un carcinome de Merkel. Le taux d'anticorps antigène tumoraux semble être un facteur de mauvais pronostic. En effet, le taux d'anticorps anti antigène tumoraux associé à la tumeur est divisé par 8 tous les ans chez les patients ayant un CM traité et en rémission complète. D'un autre côté, une augmentation du taux de ces anticorps est associée à une progression de la maladie et peut précéder cette aggravation. [6](Niveau de preuve 2).

### 2.2.1.3 Particularités épidémiologiques chez les sujets immunodéprimés

Ce carcinome est plus fréquent chez les patients immuno-déprimés. Dans une étude de cohorte réalisée de 1980 à 2007 sur 195 patients avec un diagnostic de CM, 3 patients étaient VIH, 4 patients étaient transplantés (le type d'organe n'est pas précisé) et enfin 8 patients avaient une leucémie lymphoïde chronique. Au total 7,8% de patients étaient immunodéprimés ce qui représentaient 16 fois plus de patients immunodéprimés par rapport à la population générale américaine.

Parmi les patients immunodéprimés, la LLC était particulièrement représentée puisque son incidence parmi les patients présentant un carcinome de Merkel était 48 fois plus importante chez les 50-69 ans et 34 fois plus importante chez les plus de 70 ans que dans la population générale. [7](Niveau de preuve 2).

**Parmi les patients VIH, le risque relatif de développer un CM serait 13,4 fois plus élevé que dans la population générale. [8](Niveau de preuve 2).**

Il est intéressant de noter que chez des patients VIH homosexuels ne présentant pas de carcinome de Merkel la prévalence du MCV cutanés dans des biopsies de peau saine du front est augmentée par rapport à la population générale. De plus, chez les patients VIH (virus d'immunodéficience acquise) bien contrôlés (charge virale in-déTECTable et CD4 >350/mm<sup>3</sup>), le taux de MCV par PCR quantitative est inférieur à ceux avec un VIH mal contrôlé. [8](Niveau de preuve 2).

### 2.2.2 Papillomavirus humain (HPV)

Les virus HPV (Human Papillomavirus) sont des virus à ADN à double brin dont il existe plus de 200 génotypes. Leur incidence est en constante augmentation. Les HPV humains ont un tropisme exclusif pour les épithéliums malpighiens et induisent une grande variété de lésions cutanées et muqueuses. Ils sont classés en 5 genres : alpha, beta, gamma, mu et nu.

Il existe des HPV à tropisme muqueux, tels que les HPV 6, 11 et 42 associés aux condylomes de la sphère périnéale et les HPV 16, 18, 30 et 33 volontiers associés à la papulose bowénoïde intra-épithéliale et aux carcinomes invasifs.

D'autres sont associés aux verrues cutanées tels que les HPV-1,2, 4, 7, 10, 3, 57.

90% des gens sont séropositifs pour au moins un HPV. La séroprévalence des HPV va de 51% pour les plus fréquents à moins de 1% pour les plus rares. [10](Niveau de preuve 3) ; [11](Niveau de preuve 4). Les 2 HPV cutanés ayant la séroprévalence la plus élevée sont l'HPV-1 et l'HPV-8.

Il est intéressant de noter que la séroprévalence des HPV semble la même chez les patients transplantés que dans la population générale. [12](Niveau de preuve 3).

Par ailleurs, une étude réalisée sur 441 transplantés d'organe montre une stabilité de la séroprévalence à un an et demi de la greffe [13](Niveau de preuve 2).

#### **2.2.2.1 Papillomes viraux ou verrues (on en décrit plusieurs types associés à des HPV différents)**

Il existe différents types de papillomes viraux cutanés :

- La verrue plantaire dite myrmécie, verrue profonde douloureuse et unique souvent liée à HPV-1
- La verrue plantaire plus superficielle plus rare confluyente dite en mosaïque liée à HPV-2
- La verrue vulgaire siégeant sur la face dorsale des mains à type d'élevures de quelques millimètres associée surtout aux HPV-1 et 7
- La verrue plane se trouvant sur le visage, le dos des mains et des membres évoluant sous forme de petites papules jaunes linéaires ou confluentes liée à HPV-3 ou 10.

A un an et à 5 ans d'une greffe rénale, respectivement 15 à 50% et 77 à 95% des patients transplantés présentent des verrues virales [14](Niveau de preuve 4). Les verrues sont aussi plus fréquentes et plus difficiles à traiter chez les patients VIH [15](Niveau de preuve 3).

#### **2.2.2.2 Association aux carcinomes épidermoïdes et aux carcinomes basocellulaires**

Par ailleurs ces virus semblent avoir un rôle potentiel dans les carcinomes épidermoïdes et les carcinomes basocellulaires chez les immuno-déprimés avec notamment un lien entre la prévalence des HPV de genre beta et les carcinomes épidermoïdes.

Dans la population immunocompétente, plusieurs études retrouvent un risque accru de carcinome épidermoïde chez les patients présentant une sérologie positive à un HPV de genre beta. Dans une étude réalisée chez 252 patients atteints de carcinomes épidermoïdes, 525 patients atteints de carcinomes basocellulaires et 461 patients contrôles, une association significative entre la séropositivité des anticorps anti HPV beta et le carcinome épidermoïde est identifiée avec un OR à 1,5. [16](Niveau de preuve 3) ; [10](Niveau de preuve 3).

Dans une étude sur 148 tumeurs cutanées non mélaniques, l'ADN de virus HPV était détecté dans 84% des cas chez les immuno-déprimés versus 27% chez les immunocompétents dans les carcinomes épidermoïdes et dans les carcinomes basocellulaires avec 75% chez l'immunodéprimés et 36,7% et enfin 88% vs 54,4% dans les lésions précancéreuses. [10](Niveau de preuve 3).

Cependant, la présence de HPV dans des biopsies de peau saine, le grand nombre de génotypes différents d'HPV retrouvés dans la peau rendent l'interprétation de ces data difficile.

Une hypothèse pouvant expliquer le rôle des HPV de type beta dans les carcinomes épidermoïdes a été avancée. Tous les HPV contiennent des gènes codant pour des protéines virales E6 et E7. Cependant le rôle de ces protéines est différent selon chaque HPV. Dans les HPV alpha 16 et 18 il a été montré que ces protéines ont un potentiel carcinogène fort puisqu'elles inactivent les protéines P53 et Rb qui sont des protéines suppresseurs de tumeurs. Dans les HPV de genre beta, ces protéines bien que moins caractérisées semblent avoir un rôle notamment en inhibant la réparation de l'ADN et en inhibant Bak, une protéine cellulaire impliquée dans l'apoptose des cellules cutanées après exposition aux UVB.

L'infection des cellules épithéliales par HPV pourrait donc augmenter le risque de développer un cancer cutané en promouvant la division cellulaire tout en diminuant la réparation cellulaire et en induisant une résistance à l'apoptose liée aux UV. Leur rôle dans la carcinogénèse cutanée est probable mais n'est pas isolé avec un rôle majeur de l'exposition solaire.

## Références :

1. Viscidi RP, Rollison DE, Sondak VK, Silver B, Messina JL, Giuliano AR, et al. Age-specific seroprevalence of Merkel cell polyomavirus, BK virus, and JC virus. *Clin. Vaccine Immunol.* oct 2011;18(10):1737-1743.
2. Kean JM, Rao S, Wang M, Garcea RL. Seroepidemiology of human polyomaviruses. *PLoS Pathog.* mars 2009;5(3):e1000363.
3. Hodgson NC. Merkel cell carcinoma: changing incidence trends. *J Surg Oncol.* 1 janv 2005;89(1):1-4.
4. Feng H, Shuda M, Chang Y, Moore PS. Clonal integration of a polyomavirus in human Merkel cell carcinoma. *Science.* 22 févr 2008;319(5866):1096-1100.
5. Tolstov YL, Pastrana DV, Feng H, Becker JC, Jenkins FJ, Moschos S, et al. Human Merkel cell polyomavirus infection II. MCV is a common human infection that can be detected by conformational capsid epitope immunoassays. *Int. J. Cancer.* 15 sept 2009;125(6):1250-1256.
6. Paulson KG, Carter JJ, Johnson LG, Cahill KW, Iyer JG, Schrama D, et al. Antibodies to merkel cell polyomavirus T antigen oncoproteins reflect tumor burden in merkel cell carcinoma patients. *Cancer Res.* 1 nov 2010;70(21):8388-8397.
7. Heath M, Jaimes N, Lemos B, Mostaghimi A, Wang LC, Peñas PF, et al. Clinical characteristics of Merkel cell carcinoma at diagnosis in 195 patients: the AEIOU features. *J. Am. Acad. Dermatol.* mars 2008;58(3):375-381.
8. Wieland U, Silling S, Scola N, Potthoff A, Gambichler T, Brockmeyer NH, et al. Merkel cell polyomavirus infection in HIV-positive men. *Arch Dermatol.* avr 2011;147(4):401-406.
9. Engels EA, Frisch M, Goedert JJ, Biggar RJ, Miller RW. Merkel cell carcinoma and HIV infection. *Lancet.* 9 févr 2002;359(9305):497-498.

10. Waterboer T, Abeni D, Sampogna F, Rother A, Masini C, Sehr P, et al. Serological association of beta and gamma human papillomaviruses with squamous cell carcinoma of the skin. *Br. J. Dermatol.* août 2008;159(2):457-459.
11. Antonsson A, Green AC, Mallitt K, O'Rourke PK, Pandeya N, Pawlita M, et al. Prevalence and stability of antibodies to 37 human papillomavirus types--a population-based longitudinal study. *Virology.* 10 nov 2010;407(1):26-32.
12. Antonsson A. Review: antibodies to cutaneous human papillomaviruses. *J. Med. Virol.* mai 2012;84(5):814-822.
13. Antonsson A, Waterboer T, Bouwes Bavinck JN, Abeni D, De Koning M, Euvrard S, et al. Longitudinal study of seroprevalence and serostability of 34 human papillomavirus types in European organ transplant recipients. *Virology.* 5 févr 2013;436(1):91-99.
14. Glover MT, Niranjana N, Kwan JT, Leigh IM. Non-melanoma skin cancer in renal transplant recipients: the extent of the problem and a strategy for management. *Br J Plast Surg.* mars 1994;47(2):86-89.
15. Tschachler E, Bergstresser PR, Stingl G. HIV-related skin diseases. *Lancet.* 7 sept 1996;348(9028):659-663.
16. Karagas MR, Nelson HH, Sehr P, Waterboer T, Stukel TA, Andrew A, et al. Human papillomavirus infection and incidence of squamous cell and basal cell carcinomas of the skin. *J. Natl. Cancer Inst.* 15 mars 2006;98(6):389-395.

## 2.3 Autres facteurs de risque

### 2.3.1 Facteurs de risque communs aux sujets immunocompétents

#### 2.3.1.1 Facteurs environnementaux

##### 2.3.1.1.1 Exposition au soleil

L'exposition au soleil est le principal facteur de risque environnemental des mélanomes et des carcinomes cutanés. L'exposition intermittente au soleil augmente le risque de mélanome (RR = 1.6 [IC95% = 1.3-2]) alors que l'exposition chronique n'est associée qu'au mélanome de Dubreuilh. Les antécédents de brûlures secondaires à une exposition au soleil qui constituent un marqueur de l'exposition intermittente multiplient par deux le risque de développer un mélanome [1](Niveau de preuve 1). Concernant les carcinomes cutanés, leur survenue essentiellement en zone photo-exposée [2](Niveau de preuve 2) constitue un argument indirect pour le rôle de l'exposition au soleil. L'association inverse entre l'incidence des carcinomes cutanés et la latitude aux Etats-Unis suggère une forte association entre l'exposition aux UV et l'incidence des carcinomes cutanés. [3](Niveau de preuve 1) L'exposition au soleil pendant l'enfance et l'exposition intermittente intense au soleil sont associées aux carcinomes basocellulaires alors que l'exposition chronique cumulative aux rayons UV est associée aux carcinomes épidermoïdes cutanés. [4](Niveau de preuve 4).

**L'exposition au soleil est également le facteur de risque environnemental le plus important pour la survenue des carcinomes cutanés chez les transplantés [5, 7](Niveau de preuve 1).** Plus un centre de transplantation est

proche de l'équateur, plus le délai de survenue d'un premier cancer cutané est court. [8](Niveau de preuve 3).

### 2.3.1.1.2 Exposition aux UV artificiels

Dans une méta-analyse sur le bronzage artificiel incluant 19 études le risque relatif de mélanome était de 1,15 (IC95% = 1,00-1,31) et celui de carcinome épidermoïde cutané était évalué à 2.25 [IC 95% = 1.08-4.70] en cas d'exposition aux UV artificiels [9](Niveau de preuve 1). L'exposition aux UV artificiels augmente aussi le risque de carcinomes basocellulaires et cela de façon dose dépendante [10](Niveau de preuve 2). Tant pour le mélanome que pour les carcinomes cutanés, le risque de cancer cutané est d'autant plus élevé que l'exposition aux UV artificiels survient à un jeune âge [9, 10](Niveau de preuve 1 à 2). **Il n'existe pas de données spécifiques concernant l'exposition aux UV artificiels chez les sujets immunodéprimés.**

### 2.3.1.1.3 Autres facteurs environnementaux spécifiques du type de tumeur

Les autres facteurs de risques environnementaux pour les carcinomes cutanés sont **l'arsenic** [11, 12](Niveau de preuve 3), et **le tabac** [13](Niveau de preuve 3) qui sont associés aux carcinomes épidermoïdes cutanés.

Le rôle des **pesticides** et des **hydrocarbures** est également débattu en particulier pour les carcinomes épidermoïdes cutanés. [14, 16](Niveau de preuve 4 à 3).

Les **radiations ionisantes** constituent un facteur de risque essentiellement pour les carcinomes basocellulaires mais également pour les carcinomes épidermoïdes cutanés. L'exposition au soleil semble moduler le risque associé. [17, 18](Niveau de preuve 3).

Le **rôle des HPV** est discuté dans le chapitre infections virales associées.

Facteurs de risque	
Facteurs environnementaux	Exposition au soleil et aux UV artificiels Arsenic Pesticides, hydrocarbures Radiations Infections HPV
Facteurs de l'hôte	Age élevé Couleur claire des cheveux, des yeux et de la peau Présence de naevus atypiques et nombre de naevus élevé Antécédents de brûlures cutanées Antécédent de cancer cutané Délai depuis la transplantation

## 2.3.1.2 Facteurs de l'hôte

### 2.3.1.2.1 Caractéristiques pigmentaires et réactions au soleil

Dans une étude cas témoins européenne récente les facteurs de risque des kératoses actiniques sont les **cheveux roux** (OR= 6•9 ; IC 95% : 4•34-11•00), la **couleur bleue des yeux, les phototypes clairs** (phototypes 1 à 3), la **présence d'éphélides** sur les bras. [19](Niveau de preuve 3). Pour le mélanome, une méta-analyse publiée en 2005 par Gandini et al. fait référence. Soixante études menées entre 1969 et 2002 essentiellement en Europe, en Amérique du Nord mais aussi en Australie, en Amérique du Sud et en Israël étaient analysées. Il s'agissait d'études cas témoins dans 57 cas, de deux études de cohorte et d'une étude nichée. La couleur claire de la peau, des cheveux et des yeux et la présence d'éphélides (tâches de rousseur) confèrent également un risque accru de mélanome avec un risque relatif variant de 2 à 3.5. De plus, les naevus confèrent également un risque de mélanome cutané. Plus **le nombre de naevus commun est élevé**, plus le risque de mélanome est important. Ainsi le RR est de 2.2 (IC = 1.9-2.6) pour 41 à 60 naevus et de 6.9 [IC = 4.6-10.2] pour plus de 100 naevus. La **présence de naevus atypiques** constitue également un facteur de risque important et ce risque augmente avec le nombre de naevus. Le RR est de 10.5 [IC = 5.0-21.8] quand il y a au moins 5 naevus atypiques. Enfin les naevus congénitaux de grande taille (> 20 cm) qui surviennent rarement prédisposent au mélanome.[20](Niveau de preuve 4).

**Les sujets transplantés à phototype clair ont un risque deux fois plus élevé de carcinome épidermoïde [21](Niveau de preuve 3). Les antécédents de brûlures sont associés au risque de carcinome épidermoïde et de carcinome basocellulaire. [21](Niveau de preuve 3) Les transplantés ayant déjà eu un cancer cutané ont un risque très élevé d'en développer un second : ce risque est évalué à 70% dans une étude australienne [22](Niveau de preuve 2). Dans une étude anglaise 64% des transplantés ayant eu un cancer cutané ont des tumeurs cutanées multiples. [23](Niveau de preuve 2).**

### **2.3.2 Facteurs spécifiques aux transplantés**

**Les autres principaux facteurs de risque pour les carcinomes cutanés chez les transplantés sont le sexe (plus fréquent chez l'homme) et l'âge (plus fréquent chez le sujet âgé) [23, 24](Niveau de preuve 2)**, ainsi que le délai depuis la transplantation [23, 25](Niveau de preuve 2). En effet, le risque de carcinome cutané augmente avec le délai depuis la transplantation. Ainsi aux Etats-Unis et en Europe de l'Ouest l'incidence des carcinomes cutanés 20 ans après la transplantation est estimée à 40-60% [23](Niveau de preuve 2). Dans une étude suédoise le risque relatif de cancers cutanés non mélanocytaires est 4 fois plus élevé chez les sujets transplantés avant l'âge de 40 ans par rapport aux transplantés après l'âge de 60 ans. [26](Niveau de preuve 1) Ce risque relatif de carcinomes cutanés chez les transplantés avant l'âge de 40 ans atteint 200 dans une étude cas témoin irlandaise 6 ans après la transplantation. [27](Niveau de preuve 3).

Enfin le risque de carcinomes cutanés (essentiellement des carcinomes épidermoïdes mais aussi à un moindre degré de carcinomes basocellulaires) est lié à la présence de lésions kératosiques. Ainsi la présence de plus de 50 **kératoses actiniques** augmentait le risque de carcinomes épidermoïdes cutanés d'un facteur 12 (IC : 6.1 - 24) et celui de carcinomes basocellulaires d'un facteur 4 (IC : 1.7 - 9.2) chez les transplantés dans une étude cas témoin européenne. Dans la même étude la présence de verrues était faiblement associée à un risque accru de



carcinomes épidermoïdes cutanés mais pas de carcinomes basocellulaires chez les transplantés anciens. [21](Niveau de preuve 3).

## Références :

1. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, Pasquini P, Picconi O, Boyle P, et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: II. Sun exposure. *Eur J Cancer*. 2005; 41(1): 45-60.
2. Buettner PG, Raasch BA. Incidence rates of skin cancer in Townsville, Australia. *International journal of cancer Journal international du cancer*. 1998; 78(5): 587-93.
3. Scotto J FT, Fraumeni JF. Incidence of nonmelanoma skin cancer in the United States. 1983.
4. Armstrong BK, Krickler A. The epidemiology of UV induced skin cancer. *J Photochem Photobiol B*. 2001; 63(1-3): 8-18.
5. Scotto J FT, Fraumeni JF. Incidence of nonmelanoma skin cancer in the United States. Washington (DC): US Department of Health and Human Services. 1983.
6. Bouwes Bavinck JN, Vermeer BJ, van der Woude FJ, Vandenbroucke JP, Schreuder GM, Thorogood J, et al. Relation between skin cancer and HLA antigens in renal-transplant recipients. *N Engl J Med*. 1991; 325(12): 843-8.
7. Bavinck JN, De Boer A, Vermeer BJ, Hartevelt MM, van der Woude FJ, Claas FH, et al. Sunlight, keratotic skin lesions and skin cancer in renal transplant recipients. *The British journal of dermatology*. 1993; 129(3): 242-9.
8. Liddington M, Richardson AJ, Higgins RM, Endre ZH, Venning VA, Murie JA, et al. Skin cancer in renal transplant recipients. *The British journal of surgery*. 1989; 76(10): 1002-5.
9. The association of use of sunbeds with cutaneous malignant melanoma and other skin cancers: A systematic review. *International journal of cancer Journal international du cancer*. 2007; 120(5): 1116-22.
10. Zhang M, Qureshi AA, Geller AC, Frazier L, Hunter DJ, Han J. Use of tanning beds and incidence of skin cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012; 30(14): 1588-93.
11. Leonardi G, Vahter M, Clemens F, Goessler W, Gurzau E, Hemminki K, et al. Inorganic arsenic and basal cell carcinoma in areas of Hungary, Romania, and Slovakia: a case-control study. *Environ Health Perspect*. 2012; 120(5): 721-6.
12. Chen CJ, Chuang YC, Lin TM, Wu HY. Malignant neoplasms among residents of a blackfoot disease-endemic area in Taiwan: high-arsenic artesian well water and cancers. *Cancer Res*. 1985; 45(11 Pt 2): 5895-9.
13. De Hertog SA, Wensveen CA, Bastiaens MT, Kielich CJ, Berkhout MJ, Westendorp RG, et al. Relation between smoking and skin cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2001; 19(1): 231-8.
14. Kennedy C, Bajdik CD, Willemze R, Bouwes Bavinck JN. Chemical exposures other than arsenic are probably not important risk factors for squamous cell carcinoma, basal cell carcinoma and malignant melanoma of the skin. *The British journal of dermatology*. 2005; 152(1): 194-7.

15. Gallagher RP, Bajdik CD, Fincham S, Hill GB, Keefe AR, Coldman A, et al. Chemical exposures, medical history, and risk of squamous and basal cell carcinoma of the skin. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1996; 5(6): 419-24.
16. Baudouin C, Charveron M, Tarroux R, Gall Y. Environmental pollutants and skin cancer. *Cell biology and toxicology.* 2002; 18(5): 341-8.
17. Lichter MD, Karagas MR, Mott LA, Spencer SK, Stukel TA, Greenberg ER. Therapeutic ionizing radiation and the incidence of basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma. The New Hampshire Skin Cancer Study Group. *Archives of dermatology.* 2000; 136(8): 1007-11.
18. Karagas MR, Nelson HH, Zens MS, Linet M, Stukel TA, Spencer S, et al. Squamous cell and basal cell carcinoma of the skin in relation to radiation therapy and potential modification of risk by sun exposure. *Epidemiology.* 2007; 18(6): 776-84.
19. Traianou A, Ulrich M, Apalla Z, De Vries E, Bakirtzi K, Kalabalikis D, et al. Risk factors for actinic keratosis in eight European centres: a case-control study. *The British journal of dermatology.* 2012; 167 Suppl 2: 36-42.
20. Tannous ZS, Mihm MC, Jr., Sober AJ, Duncan LM. Congenital melanocytic nevi: clinical and histopathologic features, risk of melanoma, and clinical management. *J Am Acad Dermatol.* 2005; 52(2): 197-203.
21. Bouwes Bavinck JN, Euvrard S, Naldi L, Nindl I, Proby CM, Neale R, et al. 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. *The Journal of investigative dermatology.* 2007; 127(7): 1647-56.
22. Bouwes Bavinck JN, Hardie DR, Green A, Cutmore S, MacNaught A, O'Sullivan B, et al. The risk of skin cancer in renal transplant recipients in Queensland, Australia. A follow-up study. *Transplantation.* 1996; 61(5): 715-21.
23. Bordea C, Wojnarowska F, Millard PR, Doll H, Welsh K, Morris PJ. Skin cancers in renal-transplant recipients occur more frequently than previously recognized in a temperate climate. *Transplantation.* 2004; 77(4): 574-9.
24. Mackenzie KA, Wells JE, Lynn KL, Simcock JW, Robinson BA, Roake JA, et al. First and subsequent nonmelanoma skin cancers: incidence and predictors in a population of New Zealand renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant.* 2010; 25(1): 300-6.
25. Ramsay HM, Reece SM, Fryer AA, Smith AG, Harden PN. Seven-year prospective study of nonmelanoma skin cancer incidence in U.K. renal transplant recipients. *Transplantation.* 2007; 84(3): 437-9.
26. Adami J, Gabel H, Lindelof B, Ekstrom K, Rydh B, Glimelius B, et al. Cancer risk following organ transplantation: a nationwide cohort study in Sweden. *British journal of cancer.* 2003; 89(7): 1221-7.
27. Moloney FJ, Comber H, O'Lorcain P, O'Kelly P, Conlon PJ, Murphy GM. A population-based study of skin cancer incidence and prevalence in renal transplant recipients. *The British journal of dermatology.* 2006; 154(3): 498-504.

### 3 Prévention primaire des tumeurs cutanées associées à l'exposition solaire : Photoprotection

La prévention primaire est fondée sur la sensibilisation des patients immunodéprimés à la protection solaire. En effet si la plupart des gens connaissent les risques de cancers cutanés liés à l'exposition au soleil, une minorité respecte les conseils de photoprotection.

Des recommandations européennes ont été établies pour la prévention des tumeurs cutanées chez les transplantés rénaux en 2002. Une fiche de recommandations disponible sur le site de la Société Française de Dermatologie peut être remise au patient (<http://www.sfdermato.org/media/pdf/information-patient/infogreffe13b1cdf436ae0cd4a7f787fe628661c9.pdf>)

**Les sujets immunodéprimés doivent être informés du risque accru de cancers cutanés.**

**La prévention primaire comporte l'évitement du soleil aux heures à risque, le port d'habits protecteurs et l'application de crèmes de protection solaire afin de prévenir la survenue de carcinomes épidermoïdes cutanés qui représentent les tumeurs cutanées les plus fréquentes chez les transplantés.**

L'information sur le risque de cancers cutanés ainsi que les conseils de prudence vis à vis du soleil doivent être renouvelés régulièrement et en particulier chez les sujets à risque (cancer cutané antérieur, phototype clair, exposition solaire professionnelle ou récréative).

#### Photoprotection

Chez les patients ayant déjà développé un carcinome épidermoïde cutané une protection solaire stricte diminue le risque de développer des kératoses actiniques et le risque de développer un second carcinome épidermoïde cutané. [3](Niveau de preuve 1).

#### Informers les immunodéprimés à propos des différents types d'exposition au soleil

- Exposition au soleil pendant les vacances mais également pendant les loisirs (jardinage, sport extérieurs) et au cours de l'activité professionnelle.
- Informer que certaines conditions d'ensoleillement sont plus agressives : mer, montagne

#### Eviter de s'exposer pendant les heures les plus ensoleillées entre 11 et 16 heures.

Informers sur le risque de l'utilisation des lampes à bronzer, ne jamais s'exposer dans les cabines de bronzage.

#### **Protection vestimentaire**

Conseiller le port de chapeaux pour protéger le visage, et d'habits légers couvrants. La protection vestimentaire et l'évitement du soleil aux heures à risque doivent être privilégiés et doivent être enseignés au patient.

Application quotidienne de crèmes de protection solaire.

Une étude australienne a montré que l'application quotidienne de crèmes de protection solaire d'indice supérieur à 15 pendant 4 ans 1/2 chez des sujets immunocompétents diminuait significativement le risque de carcinomes

épidermoïdes cutanés mais pas celui des carcinomes basocellulaires et des mélanomes. [4](Niveau de preuve 1). (RR=0.61 ; IC à 95% : 0.46-0.81). Chez l'immunodéprimé, une étude a récemment montré que l'application quotidienne d'une crème de protection solaire pendant 2 ans diminuait significativement le nombre de kératoses actiniques et de carcinomes épidermoïdes cutanés. [5](Niveau de preuve 2).

Recommandations pour les produits de protection solaire : utiliser les produits à indice UVB supérieur à 50, et couvrant au maximum le spectre des UVA ; les produits doivent être appliqués sur le visage mais aussi sur les zones non protégées par les vêtements. Il faut renouveler les applications toutes les 2 heures surtout en cas de baignade. Cela ne doit pas être un prétexte à augmenter la durée d'exposition. Les produits doivent être appliqués même en cas de temps couvert.

### Références :

1. European best practice guidelines for renal transplantation. Section IV: Long-term management of the transplant recipient. IV.6.2. Cancer risk after renal transplantation. Skin cancers: prevention and treatment. *Nephrol Dial Transplant*. 2002;17 Suppl 4:31-6.
2. European best practice guidelines for renal transplantation. Section IV: Long-term management of the transplant recipient. IV.6.3. Cancer risk after renal transplantation. Solid organ cancers: prevention and treatment. *Nephrol Dial Transplant*. 2002;17 Suppl 4:32, 4-6.
3. Van der Pols JC, Williams GM, Pandeya N, Logan V, Green AC. Prolonged prevention of squamous cell carcinoma of the skin by regular sunscreen use. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006 Dec;15(12):2546-8.
4. Green A, Williams G, Neale R, Hart V, Leslie D, Parsons P, et al. Daily sunscreen application and betacarotene supplementation in prevention of basal-cell and squamous-cell carcinomas of the skin: a randomised controlled trial. *Lancet*. 1999 Aug 28;354(9180):723-9.
5. Ulrich C, Jurgensen JS, Degen A, Hackethal M, Ulrich M, Patel MJ, et al. Prevention of non melanoma skin cancer in organ transplant patients by regular use of a sunscreen: a 24 months, prospective, case-control study. *The British journal of dermatology*. 2009 Nov;161 Suppl 3:78-84.

## 4 Prise en charge au stade de tumeur cutanée

### 4.1 Bilan clinique et paraclinique : Spécificité de l'immuno-déprimé

La gravité de certaines lésions sur ce terrain particulier fait que toute lésion persistante malgré un traitement médical bien conduit ou toute lésion dont le diagnostic clinique n'est pas évident doit faire l'objet d'une biopsie avant sa prise en charge thérapeutique. Cette prise en charge s'intègre dans le cadre d'un suivi dermatologique régulier et attentif.

Le bilan clinique est le même que chez le sujet immunocompétent mais il doit rechercher avec attention une métastase en transit, une atteinte régionale ou à distance, plus fréquente dans ce contexte. Il s'attachera à préciser l'évolutivité des lésions. Il doit aussi préciser les comorbidités qui peuvent être nombreuses chez certains patients afin de guider la décision thérapeutique. Chez les transplantés, le traitement immunosuppresseur sera précisé afin de discuter une éventuelle réduction de l'immunosuppression. Chez les patients séropositifs pour le VIH, le

traitement antirétroviral, la charge virale et le taux de CD4 seront colligés ; en effet les traitements médicaux peuvent interagir avec les antirétroviraux et une modification du traitement antirétroviral sera discutée en cas de mauvais contrôle virologique.

Le bilan paraclinique est en général le même chez le sujet immunocompétent. Mais en cas de tumeur à potentiel métastatique, ce bilan devra être réalisé le plus rapidement possible chez l'immunodéprimé. En effet les tumeurs cutanées du patient immunodéprimé ont une cinétique d'évolution plus rapide que chez le sujet immunocompétent.

Chez le transplanté rénal, il faut s'assurer, si un bilan d'imagerie par scanner est envisagé, que la fonction rénale autorise l'injection d'iode.

## 4.2 Prise en charge thérapeutique en fonction du type de tumeur

### 4.2.1 Kératoses actiniques

Les kératoses actiniques et les carcinomes épidermoïdes cutanés in situ touchent 40% des transplantés d'organes (TO) au cours des cinq premières années suivant la transplantation [1]( niveau de preuve 2 ).

Les kératoses actiniques sont des lésions précancéreuses présentes sur les régions exposées du corps dont la face et le crâne à type de tâches rugueuses bien limitées, jaune-brun ou brun-rouge avec des squames se détachant difficilement des plans profonds. Elles peuvent être plus ou moins épaisses.

#### **Recommandation**

Les kératoses actiniques épaisses doivent faire suspecter une transformation en carcinome épidermoïde et un geste chirurgical doit alors être proposé. GRADE B

Les facteurs favorisants, comme pour les cancers cutanés, sont l'âge, le phototype cutané, l'exposition solaire et l'ancienneté du traitement immunosuppresseur. Histologiquement, on retrouve de nombreuses atypies cellulaires. Leur évolution vers les carcinomes cutanés est plus fréquente et plus rapide chez les transplantés d'organes.

#### **Recommandation**

En général en cas de lésion unique ou de lésions peu nombreuses, une cryothérapie est proposée ; en cas de lésions multiples, un traitement médical topique (5 fluorouracile[2](Niveau de preuve 2), imiquimod [3](Niveau de preuve 1), diclofenac[4](Niveau de preuve 1)) ou une thérapie photodynamique[5](Niveau de preuve 2) sont proposés. GRADE B

Les lésions épaisses doivent être traitées chirurgicalement car elles font suspecter une transformation en carcinome épidermoïde cutané.

Les rétinoïdes, par voie générale, à la posologie de 0.5 mg/kg/jour diminuent la fréquence des kératoses actiniques [6](Niveau de preuve 1).

La photoprotection permet un traitement préventif essentiel. Une surveillance étroite doit permettre un diagnostic à un stade très précoce et donc une exérèse simple.

### Références :

1. Stockfleth E, Ulrich C, Meyer T and al. Epithelial malignancies in organ transplant patient. Clinical presentation and new methods of treatment. Recent Result Cancer Res 160 : 251-258. 2002.
2. Mann M, Berk DR, Petersen J. Chemowraps as an adjuvant to surgery for patients with diffuse squamous cell carcinoma of the extremities. J Drugs Dermatol 7:685-688, 2008.
3. Brown VL, Atkins CL, Ghali L, et al. Safety and efficacy of 5% imiquimod cream for the treatment of skin dysplasia in high-risk renal transplant recipients: Randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Arch Dermatol 141:985-993, 2005.
4. Ulrich C, Johannsen A, Rowert-Huber J, Ulrich M and al. Results of a randomized, placebocontrolled safety and efficacy study of topical diclofenac 3% gel in organ transplant patients with multiple actinic keratosis. European Journal of Dermatology. 20;4;482-8. July-August 2010.
5. Piaserico S, Belloni-Fortina A, Rigotti P, et al. Topical photodynamic therapy of actinic keratosis in renal transplant recipients. Transplant Proc 39:1847-1850, 2007.
6. Chen K, Craig JC, Shumack S. Oral retinoids for the prevention of skin cancers in solid organ transplant recipients: A systematic review of randomized controlled trials. Br J Dermatol 152:518- 523, 2005.

#### 4.2.2 Carcinome épidermoïde cutané in situ (maladie de Bowen)

Décrite pour la première fois par J.T Bowen en 1912, il s'agit d'un carcinome épidermoïde in situ. La lésion, le plus souvent unique, parfois multiple, se développe sous la forme d'une plaque érythémateuse, bien limitée à bords réguliers. La surface est parfois recouverte de fines ou d'épaisses squames plus ou moins kératosiques. Elle est parfois pigmentée ou verruqueuse. La localisation habituelle est au niveau des membres inférieurs ou de la région cervico-céphalique. [1](Niveau de preuve 2).

Les facteurs de risque sont ceux habituellement retrouvés dans les carcinomes cutanés: l'âge, l'exposition solaire, le phototype cutané et l'immunosuppression, en particulier chez les patients porteurs d'une greffe d'organe. On peut retrouver des facteurs de risque plus particulier comme l'arsenic, les goudrons, le tabac, les radiations ionisantes, les dermatoses inflammatoires chroniques et les infections à papilloma virus [2]( niveau de preuve 2), Cependant une étude a montré que presque tous les carcinomes épidermoïdes invasifs se développent à partir d'un carcinome épidermoïde in situ [3](Niveau de preuve 3).

Cependant l'étude histologique de 29 maladies de Bowen montrait qu'un tiers d'entre elles étaient focalement invasives et cela d'autant plus qu'elles étaient de grande taille [5](Niveau de preuve 3). L'évolution vers un carcinome invasif se fait, d'après des études rétrospectives, dans 3 à 5% des cas chez les patients à immunité normale [4](Niveau de preuve 3). De plus chez les

immunodéprimés, l'évolution étant plus rapide, la prise en charge thérapeutique doit être rapide. Un traitement chirurgical doit être privilégié.

En effet un diagnostic de certitude donne les plus grandes chances de guérison [4](Niveau de preuve 2). Il est d'autant plus simple que la lésion est de petite taille et de fait accessible à une excision-suture, ce qui devrait être le cas chez des patients immunodéprimés régulièrement surveillés.

Les autres traitements possibles en seconde intention sont la cryothérapie [6](Niveau de preuve 3), la chimiothérapie locale par application de 5-fluorouracile (une application /jour pendant 4 semaines) qui a l'AMM en France, Pour ces traitements médicaux, une vérification diagnostique par biopsie doit être faite et une surveillance clinique après traitement doit être proposée.

## Références :

1. Thestrup-Pedersen K, Ravnborg L, Reymann F. 1988. Morbus Bowen. A description of the disease in 617 patients. Acta Derm Venereol,68:236-9.
2. Clavel C, Pham-Huu V, Durlach A, et al. 1999. Mucosal oncogenic human papillomaviruses and extragenital Bowen's disease. Cancer, 86:282.
3. Guenther ST, Hurwitz RM, Buckel LJ, Gray HR. Cutaneous squamous cell carcinomas consistently show histologic evidence of in situ changes: a clinicopathologic correlation. J Am Acad Dermatol. 1999 Sep;4.
4. Cox NH, Eedy DJ, Morton CA. 2007. Guidelines for management of Bowen's disease: 2006 update. Br J Dermatol, 156:11-21.
5. Chuang GS, Lu LK, Cummins DL, Wu H, Finn D, Rogers GS, Lee D. Incidence of invasive squamous cell carcinomas in biopsy-proven squamous cell carcinomas in situ sent for Mohs micrographic surgery. Dermatol Surg. 2012; 38:1456-60.
6. Ahmed I, Berth-Jones J, Charles-Holmes S, et al. 2000. Comparison of cryotherapy with curettage in the treatment of Bowen's disease: a prospective study. Br J Dermatol, 143:759-66.
7. Bargmann H, Hochmann J. 2003. Topical treatment of Bowen's disease with 5-Fluorouracil. J Cutan Med Surg, 7:101-5.
8. Dragieva G, Hafner J, Dummer R, et al. 2004. Topical photodynamic therapy in the treatment of actinic keratoses and Bowen's disease in transplant recipients. Transplantation, 77:115-21.

### 4.2.3 Carcinome épidermoïde cutané invasif

#### 4.2.3.1 Indications de la biopsie

Le diagnostic de carcinome épidermoïde cutané (CEC) invasif est histologique, la biopsie ou la biopsie/exérèse pour les lésions de petite taille, en apporte la preuve. La biopsie doit être réalisée chez le patient immunodéprimé au moindre doute clinique [1](Accord professionnel).

Indications de biopsie: [2,3](Accord professionnel) :

- Doute diagnostique
- Confirmation diagnostique avant toute chirurgie d'exérèse étendue
- Cartographie d'une lésion mal limitée (réalisation de biopsies multiples)
- Evaluation histopronostique de la tumeur (agressivité tumorale)
- Surveillance de champs de cancérisation avec lésions de kératoses actiniques.

### Recommandation

Chez le sujet immunodéprimé, toute lésion suspecte de carcinome épidermoïde cutané doit être biopsiée si le diagnostic clinique est incertain, si un traitement non chirurgical est envisagé ou pour confirmation diagnostique préopératoire avant une intervention lourde. (Accord professionnel)

#### 4.2.3.2 Classification pronostique des CEC infiltrants

L'agressivité des carcinomes épidermoïdes cutanés du sujet immunodéprimé étant supérieure à celle des carcinomes épidermoïdes cutanés du sujet immunocompétent, ils sont classés dans le groupe 2 c'est-à-dire dans le groupe à risque significatif de récurrence et/ou de métastases dans les recommandations françaises INCa-HAS 2009 [2](Accord professionnel).

Les intervenants concernés sont: dermatologues, chirurgiens ORL, maxillo-faciaux et plastiques, équipes médicales de transplantation, oncologues médicaux, radiothérapeutes, rassemblés autour d'un médecin référent du patient.

<b>Classification AJCC 2010_Tumeur primitive</b>	
TX	Tumeur primitive non évaluable
T0	Absence de tumeur primitive
Tis	Carcinome in situ
<b>T1</b>	<b>Tumeur ≤2 cm</b> <b>Et &lt; 2 facteurs de risque élevé</b>
<b>T2</b>	<b>Tumeur &gt;2 cm</b> <b>ou</b> <b>Tumeur √ taille avec ≥ 2 facteurs de risque élevé</b>
T3	Tumeur avec envahissement du maxillaire de la mandibule de l'os temporal ou de l'orbite
T4	Tumeur avec envahissement osseux (axial ou des membres) ou invasion péri-nerveuse de la base du crâne

Tableau 3 : Classification (T) et Tableau 4 : Facteurs de risque pour la tumeur primitive (AJCC Cancer staging manual, 2010) [5](Accord professionnel).



<b>Facteurs de risque pour la tumeur primitive (classification AJCC 2010)</b>	
Epaisseur selon Breslow	Epaisseur >2 mm
Niveau de Clark	Niveau de Clark ≥IV
Siège	Oreille, lèvre
Différentiation	Peu différencié ou indifférencié
Envahissement péri-nerveux	Oui

NX	Les ganglions régionaux ne peuvent être évalués
N0	Pas de métastase ganglionnaire régionale
N1	Métastase unique dans l'aire homolatérale, de diamètre < ou = 3 cm
N2	Métastase ganglionnaire unique dans l'aire homolatérale de diamètre > 3cm < ou = 6cm de plus grande dimension ; ou métastases ganglionnaires homolatérales multiples < ou = 6 cm de plus grande dimension ; ou métastases ganglionnaires multiples bilatérales ou controlatérales < ou = 6 cm de plus grande dimension
N2a	Métastase ganglionnaire unique dans l'aire homolatérale de diamètre > 3cm et < ou = 6cm de plus grande dimension
N2b	Métastases ganglionnaires homolatérales multiples < ou = 6 cm de plus grande dimension
N2c	Métastases ganglionnaires multiples bilatérales ou controlatérales < ou = 6 cm de plus grande dimension
N3	Métastase ganglionnaire >6 cm de plus grande dimension.

Tableau 5: Ganglions lymphatiques régionaux (N) hors CEC de la région périorbitaire (AJCC Cancer staging manual, 2010) [5](Accord professionnel).  
Regional Lymph Nodes (N) for Non-Eyelid Carcinomaa.

La localisation métastatique ganglionnaire parotidienne constitue un facteur pronostique indépendant pour la survie.

La glande parotide est le plus fréquent des sites de métastase régionale des CEC de la tête et du cou.

Une classification a été proposée par O'Brien et al [6](Niveau de preuve 2), permettant de classer l'envahissement ganglionnaire et parotidien selon deux groupes distincts :

Classification Parotidienne (P)

P0 : Pas d'envahissement parotidien (envahissement cervical seulement)

P1 : Métastase < ou = 3cm

P2 : Métastase > 3cm et < 6cm

P3 : Métastase > 6 cm ou envahissement de la base du crâne ou envahissement du nerf facial.

Cette classification permet de d'évaluer l'envahissement parotidien de manière indépendante de l'envahissement cervical ganglionnaire.

La valeur pronostique de cette classification a été vérifiée. Un stade P plus évolué est associé à un moins bon pronostic. [7](Niveau de preuve 4).

Ces données suggèrent de porter attention au degré d'envahissement parotidien qui a une incidence sur le pronostic pour les stades avancés.

P 0	Pas d'envahissement parotidien (envahissement cervical seulement)
P 1	Métastase < ou = 3cm
P 2	Métastase > 3cm et < 6cm
P 3	Métastase > 6 cm ou envahissement de la base du crâne ou envahissement du nerf facial

Tableau 6 : Classification Parotidienne (P).

D'après O'Brien et al 2002 : Significance of clinical stage, extent of surgery, and pathologic findings in metastatic cutaneous squamous cell carcinoma of the parotid gland [6](Niveau de preuve 2).

MX	Les métastases à distance ne peuvent être évaluées
M0	Pas de métastase à distance
M1	Présence de métastase(s) à distance

Tableau 7 : Métastases à distance, CEC hors région périorbitaire (AJCC Cancer staging manual, 2010) [5](Niveau de preuve 2).

Distant Metastasis (M) for Non-Eyelid Carcinoma.

Stade 0	Tis	N0	M0
Stade I	T1	N0	M0
Stade II	T2	N0	M0
	T3	N0	M0
Stade III	T4	N0	M0
	Tout T	N1	M0
Stade IV	Tout T	Tout N	M1

Tableau 8 : Stades TNM de la classification de l'AJCC 7th des CEC.

T : tumeur, N : ganglion(s), M : métastase(s)

D'après : [5] 2011 Farasat et al : A new American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous squamous cell carcinoma : Creation and rationale for inclusion of tumor (T) characteristics

L'analyse de la littérature montre que le meilleur indice pronostique est l'indice de Breslow. Un CEC dont l'indice de Breslow est >2mm est de mauvais pronostic

avec un risque accru de récurrence locale et de métastases ganglionnaires et à distance.[2,8,5](Accord professionnel).

Au total, dans le cadre spécifique des patients immunodéprimés, les facteurs de risques cliniques et histologiques les plus pertinents relevés dans la littérature quant à l'évaluation du risque et utiles pour guider la prise en charge sont résumés dans le tableau 9.

#### **Recommandation**

Les carcinomes épidermoïdes cutanés du sujet immunodéprimé étant plus agressifs que ceux de l'immunocompétent (Groupe 2 (INCa-HAS 2009): à risque significatif de récurrence et/ou de métastases) tout cas de carcinome épidermoïde cutané survenant chez un immunodéprimé doit être discuté en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP).

La prise en charge discutée en RCP tiendra compte des autres facteurs de risque cliniques ou histologiques présentés par le patient résumés dans le tableau 9 (Accord professionnel)

### **4.2.3.3 Bilan initial d'un carcinome épidermoïde sans ganglion palpable**

#### *4.2.3.3.1 Bilan clinique*

Un examen clinique complet devant tout carcinome épidermoïde cutané suspecté ou prouvé chez un patient immunodéprimé doit être réalisé, [9,2,3](Accord professionnel).

Il comprendra une mesure du diamètre de la lésion, l'évaluation de l'adhérence aux plans profonds, un examen du tégument autour de la lésion primitive à la recherche de métastases en transit et un examen régional à la recherche d'adénopathies périphériques. Le bilan clinique comportera également l'évaluation des comorbidités et de l'état général, un examen général à la recherche d'autres tumeurs cutanées, puisque les tumeurs cutanées sont volontiers multiples chez l'immunodéprimé. L'interrogatoire essaiera aussi de préciser la cinétique d'évolution de la tumeur, rapide ou lente.

Critères	<b>CEC de Faible risque</b>	<b>CEC de Haut risque</b>
<b>Cliniques</b> Primitif vs récidive [1,2,3,9] Evolutivité [1,9] Degré d'infiltration clinique [2] Symptômes neurologiques d'envahissement Taille (diamètre) en fonction de la localisation [1, 2, 9] Métastases cutanées en transit[1,3,9] Localisation [1,2,9]	Primitif Croissance lente, Absence Non <1 cm zones du masque* de la face <2 cm joues, front, nuque, scalp Absence Autres localisations tête et cou hors haut risque	Récidive Croissance rapide, Adhérence au plan profond Oui ≥ 1 cm zones du masque * de la face ≥ 2 cm joues, front, nuque, scalp Présence Localisation aux zones du masque de la face, scalp, plans de fusion anatomique, sur zone cicatricielle, d'inflammation chronique ou radiodermite
<b>Anatomo-pathologiques</b> Envahissement périnerveux [2] Degré de différenciation [2] Formes histologiques [2] Profondeur (Niveau de Clark) et Epaisseur tumorale [2,5]	Non Bon CEC commun, verruqueux, fusiforme, mixte ou métatypique Niveau < ou = III Epaisseur < 2mm	Oui Moyen à indifférencié CEC desmoplastique > mucoépidermoïde > acantholytique Niveau > ou = IV Epaisseur > 2mm

Tableau 9 : Facteurs cliniques et histologiques estimant le risque d'évolution agressive, de récurrence et de métastases locorégionales et à distance du CEC invasif de l'extrémité céphalique de l'immunodéprimé [1,2,3,5,9](Accord professionnel).

\* La zone du masque comprend la zone centrale de la face : les paupières, les sourcils, le nez, les lèvres, le menton, la mandibule, les zones périorbitaire, pré-auriculaire, rétroauriculaire, les tempes et les oreilles CEC : carcinome épidermoïde cutané

#### 4.2.3.3.2 Bilan paraclinique

Pour les tumeurs à risque élevé, un bilan d'imagerie pourra être proposé afin de préciser l'invasion en profondeur, la présence de métastases ganglionnaires et /ou à distance.

D'après les Recommandations Françaises de 2009 [2](Accord professionnel) les patients immunodéprimés ayant un CEC peuvent bénéficier d'un bilan d'imagerie. En effet un envahissement profond et/ou un neurotropisme, sont plus fréquents chez les transplantés [10](Niveau de preuve 3). Les récurrences sont plus fréquentes également chez les transplantés et surviennent comme chez l'immunocompétent soit localement, soit en transit (entre la lésion primitive et l'aire ganglionnaire de drainage) soit dans l'aires ganglionnaire de drainage et plus rarement à distance [11](Niveau de preuve 4). Dans l'étude comparative de Lott et al la fréquence de l'atteinte ganglionnaire initiale ne différait pas significativement chez les

immunocompétents et les transplantés mais dans la série rétrospective de tumeurs cutanées du transplanté de Martinez et al. comportant 85% de carcinomes épidermoïdes des récives étaient observées chez presque la moitié des patients transplantés [11](Niveau de preuve 4).

Un TDM, une échographie ou une IRM peuvent être proposés afin d'évaluer l'extension en profondeur ainsi que l'envahissement ganglionnaire. [3](Accord professionnel) [12](Niveau de preuve 3). Le TEP scanner peut permettre la détection de localisations métastatiques ganglionnaires ou à distance [13](Niveau de preuve 4). Cependant il n'existe pas d'étude démontrant le bénéfice d'une évaluation radiologique ; et très peu d'études ont comparé les différents types d'imagerie. [14](Niveau de preuve 3) Il n'existe pas d'étude spécifique aux immunodéprimés pour le bilan d'imagerie.

La procédure du ganglion sentinelle a montré récemment sa valeur pronostique pour les carcinomes épidermoïdes ORL [15, 17](Niveau de preuve 4 à 3) mais elle est en cours d'évaluation pour les carcinomes épidermoïdes cutanés [18](Niveau de preuve 4) et n'a jamais été évaluée chez les immunodéprimés.

#### **Recommandation**

Il est recommandé que l'examen clinique comporte l'inspection de la peau péri-tumorale (recherche de métastase en transit) et de la totalité du tégument (recherche d'un deuxième cancer cutané), la palpation des aires ganglionnaires de drainage et l'évaluation des comorbidités. Un bilan d'imagerie de référence (radio de thorax et échographie hépatique, voir un scanner, une IRM ou un TEP-scanner adapté au stade AJCC initial, à la localisation de la tumeur et à l'état général du patient ainsi qu'aux comorbidités sera discuté en fonction du cas en RCP. L'intérêt de la procédure du ganglion sentinelle n'est pas établi pour la prise en charge des carcinomes épidermoïdes cutanés. (Accord professionnel)

#### **4.2.3.4 Traitement d'une la tumeur primitive sans ganglion palpable**

**Le traitement chirurgical est le traitement à privilégier pour la prise en charge d'un carcinome épidermoïde cutané chez un sujet immunodéprimé.**

Les kérato-acanthomes, qui histologiquement sont difficiles à distinguer des carcinomes épidermoïdes bien différenciés, doivent être pris en charge chirurgicalement [1](Accord professionnel).

##### **4.2.3.4.1 Tumeur opérable**

- Marges : une marge élargie,  $\geq 6$  mm, voire 10mm ou plus, englobant l'érythème péri-tumoral, avec une marge profonde dans la graisse sous cutanée, respectant les structures sous-jacentes (aponévrose, périoste, périchondre), si celles-ci ne sont pas au contact ni envahies par la tumeur est proposée en particulier lorsqu'il existe plusieurs facteurs de risque associés. [2, 3, 9](Accord professionnel), [19](Niveau de preuve 2)
- Modalités d'exérèse : On proposera une chirurgie en un temps pour les lésions accessibles à une résection simple, type exérèse en fuseau avec suture immédiate. En cas de nécessité de reconstruction par greffe ou

lambeau on privilégiera une reconstruction en deux temps. (Accord professionnel)

- La chirurgie palpébrale étant difficile en deux temps il faudra recourir à un examen extemporané. [20, 21](Accord professionnel) et [22](Niveau de preuve 4)
- Chirurgie de Mohs : En l'absence d'étude comparative, la supériorité du Mohs (CMM) [23](Niveau de preuve 4) par rapport à la chirurgie classique, n'a pas été démontrée. Sa pratique en France reste extrêmement limitée. Une étude rétrospective américaine récente a montré la faisabilité du Mohs chez les transplantés ; cependant le taux de récurrence n'est pas présenté. [24](Niveau de preuve 3)

Le Mohs offre l'avantage d'un contrôle complet des marges et pourrait être particulièrement utile pour des sites anatomiques où une conservation des tissus est souhaitée, notamment, les zones péri-orales et périorbitaires [3](Accord professionnel) La chirurgie de Mohs peut être pratiquée selon deux modalités :

Exérèse + contrôle de 100% des berges péri-tumorales :

- en extemporané, sur recoups congelées = Chirurgie micrographique de Mohs (CMM)
- en différé, avec inclusion en paraffine = Slow Mohs

**Histologie tridimensionnelle** : L'autre possibilité recommandée dans la littérature est la chirurgie d'exérèse avec contrôle histologique circonférentiel complet des marges périphériques et contrôle histologique des marges profondes ou histologie tridimensionnelle (histologie 3D) effectuée par examen extemporané ou différé, méthode conseillée par le National Comprehension Cancer Network 2010 [25](Accord professionnel) pour les tumeurs de haut risque [19](Niveau de preuve 2) [23](Niveau de preuve 4)

### Recommandation

Pour la reconstruction il est recommandé de procéder par sous parties selon les localisations avec :

- Reconstruction en un temps
- Cicatrisation dirigée
- Greffes de peau fines ou totales
- Lambeaux locaux et loco-régionaux
- Lambeaux libres

(Accord professionnel)

### Recommandation

En cas d'exérèse incomplète après analyse histologique, une reprise chirurgicale doit être privilégiée (Accord professionnel).

Si la reprise n'est pas envisageable, une radiothérapie complémentaire pourra être discutée afin de réduire le risque de récurrence évalué dans ce cas précis à 33-50% chez le greffé d'organe (Accord professionnel).

### **Recommandation**

Une radiothérapie adjuvante sur le lit d'exérèse en post opératoire sera également discutée en présence de signes histologiques de gravité en particulier :

- d'une invasion périneurale [27](Accord professionnel)
- d'une invasion osseuse, ou d'autres structures profondes [9](Accord professionnel)

#### Topiques

Un traitement topique du « champ de cancérisation » doit être proposé lorsque le patient présente des kératoses actiniques en périphérie de la tumeur. Ce traitement peut consister comme chez l'immunocompétent, en l'administration topique de 5-FU, d'imiquimod, ou en une thérapie photodynamique [3, 9](Accord professionnel)

### **Immunomodulation**

En cas de carcinomes épidermoïdes cutanés multiples ou répétés, la réduction de l'immunodépression ainsi qu'un switch vers les inhibiteurs de mTOR devront être discuté. [28](Niveau de preuve 2).

Il existe actuellement peu de données et pas de consensus concernant le curage ganglionnaire en tant que traitement adjuvant dans le cas de ces patients sans ganglion palpable. Bien que cette approche permette de préciser le stade de l'atteinte ganglionnaire, l'intérêt du curage systématique en terme de survie n'est pas démontré. [3, 8] Un curage systématique ne bénéficie qu'à une petite proportion avec des risques de morbidité/mortalité non négligeables pour les autres patients. [29](Niveau de preuve 4). Le curage systématique entraîne davantage de morbidité que la procédure du ganglion sentinelle [30](Niveau de preuve 3). Cette pratique ne peut être recommandée dans l'état actuel des connaissances. (Accord professionnel).

Le traitement par radiothérapie adjuvante des aires ganglionnaires de drainage ne peut également être recommandé en l'absence d'étude démontrant l'intérêt de cette approche.

Dans tous les cas une surveillance clinique médicale des aires ganglionnaires sera réalisée dans le cas du CEC de haut risque à intervalles réguliers au moins tous les 3 mois [2, 3](Accord professionnel)

#### *4.2.3.4.2 Tumeurs inopérables*

Les tumeurs non opérables peuvent l'être en raison de leur non résécabilité sur le plan chirurgical, car trop invasives, ou entraînant des séquelles fonctionnelles et/ou esthétiques inacceptables.

Elles peuvent également l'être en raison des comorbidités du patient. Dans ce cas, les alternatives thérapeutiques discutées en RCP sont :

- Radiothérapie :

Si une chirurgie d'exérèse ne peut être pratiquée, la radiothérapie (externe ou curiethérapie en fonction de la localisation) peut constituer une alternative de choix à la chirurgie. La tumeur doit être documentée histologiquement. [1, 2, 3, 9](Accord professionnel)

- Radiochimiothérapie :

Bien que pour les tumeurs ORL, la radiochimiothérapie ait fait l'objet de plusieurs essais [31](Niveau de preuve 2), aucune étude n'a évalué l'intérêt de la radiochimiothérapie pour les carcinomes épidermoïdes cutanés. [32](Niveau de preuve 4).

### **Chimiothérapie :**

En cas de tumeur localement évoluée inopérable, peuvent être discutés comme chez l'immunocompétent une chimiothérapie néoadjuvante à base de cisplatine ou de taxanes et l'administration d'inhibiteurs d'EGFR. [33, 38](Niveau de preuve 4 à 3). L'administration intratumorale de 5-fluorouracile peut également être proposée à visée palliative. [39, 40](Niveau de preuve 4). Considérer les thérapeutiques ciblées [3, 9](Accord professionnel) Inhibiteurs de l'Epithelial Growth Factor (EGF).

Des cas cliniques de réponse complète ou partielle ont été rapportés après administration de cetuximab des carcinomes épidermoïdes non résecables.

Une étude de phase II menée par Maubec et al en 2011 a évalué l'efficacité et la tolérance du cetuximab en première ligne de traitement chez 36 patients atteints de CEC inopérables localement évolués ou métastatiques. Le taux de contrôle de la maladie était de 69% à 6 semaines [36](Niveau de preuve 4).

Cette molécule est relativement bien tolérée, avec pour effets secondaires notables: de rares réactions d'hypersensibilité médicamenteuse, une éruption acnéiforme de grade faible ou modéré corrélée à l'efficacité, et des diarrhées de grade faible ou modéré [26](Niveau de preuve 1).

A noter cependant la survenue de deux cas de toxicité pulmonaire mortelle chez deux transplantés d'organes. [41](Niveau de preuve 4).

L'étude de Bonner et al., comparant radiothérapie à hautes doses versus radiothérapie à hautes doses + cetuximab chez des patients ayant des tumeurs ORL, met en évidence une amélioration du contrôle locorégional et une réduction de la mortalité sans augmentation des effets secondaires communément associés à la radiothérapie [42, 43](Niveau de preuve 1). Cependant il n'y avait aucun CEC et cette étude ne portait pas sur les sujets immunodéprimés.

### **Interféron et rétinoïdes**

L'association IFN  $\alpha$  2a 3 MU/jour et rétinoïde 1mg/kg/jour pendant 2 mois a été évaluée dans un essai de phase II chez des sujets immunocompétents avec un taux de réponse de 68% et de 93% chez les 13 patients ayant une tumeur localement évoluée. [44](Niveau de preuve 4)

### **Immunomodulation**

Il est recommandé au sein de la littérature de considérer également une réduction de l'immunosuppression [3, 9](Accord professionnel) [4](Niveau de preuve 4).



### **Recommandation**

Le CEC de l'immunodéprimé est considéré comme étant à haut risque. Il est recommandé, quel que soit la localisation d'en réaliser l'exérèse avec des marges minimales de 6 mm. (GRADE B)

Ces marges doivent être élargies à 10mm s'il existe des facteurs de risque supplémentaires cliniques ou histologiques. (GRADE B)

Une exérèse avec fermeture en un temps est préférée lorsqu'elle est techniquement réalisable. (Accord professionnel)

Une exérèse en deux temps est recommandée si on envisage une reconstruction complexe par greffe ou lambeau. (Accord professionnel)

En cas d'exérèse incomplète après analyse histologique, une reprise chirurgicale doit être privilégiée. (Accord professionnel).

La chirurgie palpébrale étant difficile en deux temps, il faudra recourir à un examen extemporané. (GRADE C)

La supériorité de la chirurgie de Mohs par rapport à la chirurgie classique n'est pas établie. Elle est une option essentiellement pour les tumeurs de la paupière et la région péri-orale. (Accord professionnel)

En cas de carcinomes épidermoïdes cutanés multiples ou répétés, la réduction de l'immunodépression ainsi qu'un switch vers les inhibiteurs de mTOR devront être discuté. (GRADE B)

Un traitement topique du « champ de cancérisation » par 5-fluoro-uracile, imiquimod, ou thérapie photodynamique doit être proposé lorsque le patient présente des kératoses actiniques en périphérie de la tumeur (traitement du champ de cancérisation). (Accord professionnel)

Si une chirurgie d'exérèse ne peut être pratiquée, la radiothérapie (externe ou curiethérapie en fonction de la localisation) peut constituer une alternative à la chirurgie. La tumeur doit être documentée histologiquement. (Accord professionnel)

En cas de tumeur localement évoluée inopérable les autres alternatives en dehors de la radiothérapie sont: la chimiothérapie (néo-adjuvante, essentiellement à base de cisplatine ou de taxanes), les inhibiteurs d'EGFR, l'administration d'une immunothérapie ainsi que la modulation de l'immunosuppression. (GRADE C)

### **4.2.3.5 Prise en charge d'un carcinome épidermoïde métastatique avec atteinte ganglionnaire régionale**

#### **4.2.3.5.1 Pronostic**

Les métastases ganglionnaires surviennent en général dans les deux années qui suivent l'exérèse de la tumeur primitive mais elles peuvent être présentes d'emblée. Chez l'immunodéprimé, l'atteinte ganglionnaire constitue un facteur péjoratif pour la survie. [7, 23, 45, 46, 47](Niveau de preuve 4 à 2).

Après une prise en charge adéquate associant chirurgie et radiothérapie adjuvante, chez l'immunocompétent, le risque de récurrence est estimé à environ 30% avec essentiellement des récurrences régionales et une minorité de récurrences à distance. Le taux de survie à 5 ans est estimé à environ 75% et est moins bon

chez les patients qui présentent une rechute [11, 45, 48](Niveau de preuve 4 à 2).

Le taux de survie à 3 ans après évolution métastatique d'un carcinome épidermoïde cutané n'était que de 65% dans une série de transplantés. [11](Niveau de preuve 4) La rupture capsulaire ganglionnaire est un facteur de risque significatif de récurrence [49](Accord professionnel)

#### 4.2.3.5.2 *Bilan*

L'aire ganglionnaire la plus souvent atteinte dans les CEC de la tête et du cou est la parotide. La glande parotide est atteinte essentiellement en cas de lésion primitive du scalp, de la région fronto-temporale, mais également de la région auriculaire, jugale et faciale. [3, 50](Accord professionnel) ; [45](Niveau de preuve 2).

Ainsi dans une étude incluant 135 patients avec atteinte ganglionnaire, la glande parotide était atteinte dans 48% des cas alors que les aires ganglionnaires cervicales étaient atteintes chez 34% des patients et que plusieurs aires ganglionnaires étaient atteintes chez 18% des patients [45](Niveau de preuve 2) Une autre étude multicentrique confirme la prédominance des localisations ganglionnaires parotidiennes : chez 322 patients avec atteinte ganglionnaire régionale d'un carcinome épidermoïde cutané de l'extrémité céphalique, un envahissement parotidien était présent chez 67 % des patients, une atteinte cervicale était observée chez 19% des patients, et une atteinte à la fois cervicale et parotidienne était identifiée chez 13% des patients. [48](Niveau de preuve 4)

En cas d'atteinte ganglionnaire régionale palpable, il peut y avoir une atteinte ganglionnaire infra-clinique d'une autre aire de drainage. Ainsi, chez un patient ayant un carcinome épidermoïde de l'extrémité céphalique avec un ganglion cervical palpable, une atteinte parotidienne après parotidectomie systématique était identifiée histologiquement chez 54% des patients. De même, chez un patient ayant une masse parotidienne mais sans ganglion cervical palpable, une atteinte ganglionnaire cervicale était identifiée à l'examen histologique après curage cervical sélectif chez 20% des patients. [7](Niveau de preuve 4).

Pour un envahissement parotidien connu, un cou N0 clinique a un taux de métastases occultes de 35 à 50 % [50](Accord professionnel).

Cela suggère que l'examen clinique seul n'est pas suffisant dans la détection des métastases régionales, d'où l'apport, à considérer, de l'imagerie locorégionale TDM/IRM, de la ponction guidée par imagerie [3](Accord professionnel).

En cas d'atteinte ganglionnaire régionale palpable, on proposera si possible un bilan d'imagerie cervico facial TDM ou IRM, et un bilan d'extension à distance TDM ou PETScan. [2](Accord professionnel)

#### 4.2.3.5.3 *Traitement chirurgical*

En cas d'atteinte ganglionnaire N+, le curage ganglionnaire cervical complet, fonctionnel s'il est possible, sinon radical, est recommandé dans la littérature [3](Accord professionnel) [7,51](Niveau de preuve 4)

#### **Cas particulier de l'envahissement de la glande parotide :**

Toute ADP parotidienne suspecte nécessite une parotidectomie + curage ganglionnaire cervical homolatéral [3, 8, 50](Accord professionnel) [45](Niveau de preuve 2) [7, 52](Niveau de preuve 4).

## Radiothérapie adjuvante post opératoire

La chirurgie doit être associée à une radiothérapie post opératoire adjuvante. La radiothérapie améliore en effet le taux de contrôle locorégional et la survie spécifique en cas d'atteinte cervicale [3, 53](Accord professionnel) [7, 51](Niveau de preuve 4) Une radiothérapie adjuvante en cas d'atteinte parotidienne permet un meilleur taux de contrôle locorégional et améliore la survie sans récurrence à 5 ans [3, 8, 50, 54]( Accord professionnel) [45](Niveau de preuve 2) [7, 52](Niveau de preuve 4).

Il n'existe pas d'étude prospective évaluant l'intérêt de la radiothérapie.

La radiothérapie est recommandée sur les aires de drainage ganglionnaire :

1. après curage ganglionnaire cervical pour une atteinte ganglionnaire palpable [3](Accord professionnel) [45](Niveau de preuve 2) [7, 51](Niveau de preuve 4)
2. l'intérêt de la radiothérapie en cas d'atteinte ganglionnaire microscopique (procédure du ganglion sentinelle) limitée (1 ganglion atteint, absence de rupture capsulaire) n'est pas démontrée [2, 3](Accord professionnel)
3. après parotidectomie positive [9](Accord professionnel)[45](Niveau de preuve 2) [7, 52](Niveau de preuve 4).

La radiothérapie adjuvante est donc recommandée dans la littérature afin d'améliorer le contrôle locorégional, elle est préconisée large autour du lit d'exérèse afin d'éradiquer toute maladie infraclinique [3, 53](Accord professionnel) [7](Niveau de preuve 4). La dose habituellement recommandée est une cinquantaine de Gy par fractions de 2,5 à 3 Gy.

D'après les données de la littérature, en cas de métastases régionales ou à distance, une réduction de l'immunosuppression est recommandée, un suivi régulier au moins trimestriel adapté doit être instauré [3, 8, 9](Accord professionnel).

### **Recommandation**

En cas d'atteinte ganglionnaire régionale palpable, on proposera un bilan d'imagerie cervico facial TDM ou IRM, et un bilan d'extension à distance TDM ou PETScan. (Accord professionnel) D'autres examens d'imagerie peuvent être pratiqués selon la localisation concernée (par exemple IRM à proximité de la glande parotide) (Accord professionnel).

Toute ADP parotidienne suspecte nécessite une parotidectomie + curage ganglionnaire cervical homolatéral (GRADE B).

Tout envahissement ganglionnaire prouvé nécessite une radiothérapie adjuvante post opératoire de l'aire ganglionnaire (GRADE B).

### **4.2.3.6 Traitement d'un carcinome épidermoïde avec métastases à distance**

Les métastases à distance sont plus rares que les métastases régionales dans le CEC. L'incidence des métastases à distance est globalement inférieure à 20% en tant que premier site de récurrence. Le pronostic est péjoratif avec une survie à 5 ans évaluée à 22% en cas de métastases à distance [56](Accord professionnel) [45](Niveau de preuve 2) [23, 47](Niveau de preuve 4).

Toute métastase à distance doit faire l'objet d'un bilan, sa présence le plus souvent inscrit le patient dans une prise en charge palliative qui devra être discutée en RCP avec les intervenants concernés.

Cette prise en charge pourra discuter chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie, radiochimiothérapie, thérapies ciblées type cetuximab et l'introduction de rétinoïdes systémiques doit être discutée.

Une réduction de l'immunosuppression peut être instaurée si elle est réalisable [2 ,9](Accord professionnel).

Il n'existe que peu de publications concernant la prise en charge des métastases à distance des CEC et encore moins concernant spécifiquement le cas des immunodéprimés.

Les quelques études disponibles montrent une activité de la chimiothérapie sur la maladie mais l'efficacité de la chimiothérapie est en général moins bonne que pour les stades localement évolués inopérables. Le traitement médical est le même que pour le sujet immunocompétent : chimiothérapie + inhibiteur de EGFR, association interféron + rétinoïdes, inhibiteur de EGFR en monothérapie, ou prise en charge palliative en cas de PS trop altéré Une radiothérapie palliative peut également être proposée si nécessaire. [57](Accord professionnel) [58](Niveau de preuve 2)

<b><u>Statut des aires ganglionnaires</u></b>	<b><u>Conduite à tenir</u></b>
Pas d'invasion parotidienne ni des aires ganglionnaires cervicales radio-clinique	Surveillance clinique des aires ganglionnaires Discuter ganglion sentinelle
Invasion parotidienne clinique ou radiologique + cou N0  Evaluation par imagerie appropriée avant traitement	Parotidectomie conservatrice du nerf facial si possible + curage ganglionnaire cervical +RTE adjuvante sur lit de parotidectomie si histologie positive +RTE adjuvante cervicale si envahissement cervical N+ après curage <u>Si non opérable,</u> Chimiothérapie d'induction / radiothérapie palliative <u>Considérer</u> Réduction d'immunosuppression
Invasion parotidienne + aires ganglionnaires cervicales envahies clinique ou radiologique  Evaluation par imagerie appropriée avant traitement	Parotidectomie conservatrice du nerf facial si non envahi (sinon sacrifice du nerf facial) + curage ganglionnaire cervical complet +RTE adjuvante sur lit de parotidectomie et cervicale si confirmation d'envahissement histologique <u>Si non opérable</u> Chimiothérapie d'induction / radiothérapie palliative <u>Considérer</u> Réduction de l'immunosuppression
Aires ganglionnaires cervicales envahies clinique ou radiologique sans atteinte parotidienne clinique  Evaluation par imagerie appropriée avant traitement	Statut parotidien+++ à préciser Curage ganglionnaire cervical RTE adjuvante <u>Si non opérable</u> Chimiothérapie d'induction / radiothérapie palliative <u>Considérer</u> Réduction d'immunosuppression

Tableau 10 : Résumé de prise en charge : Aires ganglionnaires cervicales/ glande parotide dans le cas des CEC de la tête et du cou chez l'immunodéprimé [3, 9, 50, 53, 55](Accord professionnel) [45](Niveau de preuve 2). RTE : radiothérapie externe

### **Recommandation**

Ainsi chez les patients immunodéprimés atteints de CEC métastatique à distance, un traitement chirurgical doit être envisagé en cas de métastase unique. La décision de traitement chirurgical ne sera prise qu'après avoir pratiqué un bilan d'extension par scanner ou TEP scanner. (Accord professionnel)

Un traitement médical palliatif doit être considéré si le performans status le permet en cas d'inopérabilité. Une radiothérapie palliative peut également être proposée si nécessaire. (Accord professionnel)

Le traitement médical est le même que pour le sujet immunocompétent : chimiothérapie + / - inhibiteur de EGFR, association interféron + rétinoïdes, inhibiteur de EGFR en monothérapie, ou prise en charge palliative en cas de PS trop altéré. (GRADE C)

Afin de guider la prise en charge thérapeutique, les éléments devant figurer dans le compte rendu anatomopathologique sont les suivants (ils sont inspirés des critères retrouvés dans différentes recommandations). [2, 3, 9, 27](Accord professionnel).

### **Recommandation**

Doivent figurer sur le compte rendu anatomopathologique après exérèse tumorale / curage ganglionnaire/ parotidectomie :

– Tumeur :

Localisation de la tumeur primitive

Niveau de Clark/épaisseur tumorale (indice de Breslow)

Taille tumorale

Taille des marges latérales et marge profonde

Engainements périnerveux

Embols vasculaires Différenciation Ulcération

Type histologique : desmoplastique, muco-épidermoïde, acantholytique, sur maladie de Bowen, commun, verruqueux, fusiforme, mixte, métatypique

– Résultat ganglion sentinelle :

Aire de drainage

Nombre de ganglions prélevés/ Nombre de ganglions envahis

En cas de ganglion atteint, taille du ganglion, taille de(s) métastase(s) + localisation ganglionnaire

Rupture capsulaire

– Résultat curage ganglionnaire / parotidectomie :

Nombre de ganglions prélevés/ Nombre de ganglions envahis Taille des N+

Rupture capsulaire

(Accord professionnel)

### **Références :**

1. Hofbauer GF, Anliker M, Arnold A, Binet I, Hunger R, Kempf W, et al. Swiss clinical practice guidelines for skin cancer in organ transplant recipients. Swiss Med Wkly. 2009. pp. 407-15.

2. Martin L, Bonerandi J-J. [Guidelines for the diagnosis and treatment of cutaneous squamous cell carcinoma and precursor lesions]. *Ann Dermatol Venereol*. 2009 Sep;136 Suppl 5:S163-4.
3. O'Reilly Zwald F, Brown M. Skin cancer in solid organ transplant recipients: Advances in therapy and management: Part II. Management of skin cancer in solid organ transplant recipients. *J. Am. Acad. Dermatol. Elsevier*; 2011;65(2):263-79.
4. Metchnikoff C, Mully T, Singer JP, Golden JA, Arron ST. The 7th edition AJCC staging system for cutaneous squamous cell carcinoma accurately predicts risk of recurrence for heart and lung transplant recipients. *J. Am. Acad. Dermatol*. 2012 Jan 27.
5. BS SF, MD SSY, PhD VANM, MD KSN, BSc TL, MD MCM, et al. A new American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous squamous cell carcinoma: Creation and rationale for inclusion of tumor (T) characteristics. *J. Am. Acad. Dermatol. Elsevier Inc*; 2011 Jun 1;64(6):1051-9.
6. O'Brien CJ, McNeil EB, McMahon JD, Pathak I, Lauer CS, Jackson MA. Significance of clinical stage, extent of surgery, and pathologic findings in metastatic cutaneous squamous carcinoma of the parotid gland. *Head Neck*. 2002 Apr 25;24(5):417-22.
7. Ch'ng S, Maitra A, Allison RS, Chaplin JM, Gregor RT, Lea R, et al. Parotid and cervical nodal status predict prognosis for patients with head and neck metastatic cutaneous squamous cell carcinoma. *J.Surg.Oncol.[Internet]*.2008;98(2):101-5.Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jso.21092/abstract>
8. Singh MK, Brewer JD. Current Approaches to Skin Cancer Management in Organ Transplant Recipients. *YSDER. Elsevier Inc*; 2011 Mar 1;30(1):35-47.
9. Stasko T, Brown MD, Carucci JA, Euvrard S, Johnson TM, Sengelmann RD, et al. Guidelines for the management of squamous cell carcinoma in organ transplant recipients. *Dermatol Surg*. 2004. pp. 642-50.
10. Lott DG, Manz R, Koch C, Lorenz RR. Aggressive Behavior of Nonmelanotic Skin Cancers in Solid Organ Transplant Recipients. *Transplantation*. 2010 Sep;90(6):683-7.
11. Martinez J-C, Otley CC, Stasko T, Euvrard S, Brown C, Schanbacher CF, et al. Defining the clinical course of metastatic skin cancer in organ transplant recipients: a multicenter collaborative study. *Arch Dermatol*. 2003 Mar;139(3):301-6.
12. Cousen P, Chow K, Colver G. What is the role of ultrasound evaluation of lymph nodes in patients with high-grade squamous cell carcinoma of the head and neck? *Br. J. Dermatol*. 2010 May;162(5):1146-7.
13. Bin Cho S, Chung WG, Yun M, Lee JD, Lee MG, Chung KY. Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography in Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: Retrospective Analysis of 12 Patients. *Dermatologic Surgery*. 2006 Mar 21;31(4):442-7.
14. Heinritz H, Benzel W, Hoffmann K, Iro H. [Imaging superficial skin tumors of the ENT area. High frequency ultrasound in comparison with computerized tomography and magnetic resonance tomography]. *HNO*. 1995 Jan;43(1):6-11.
15. Broglie MA, Haerle SK, Huber GF, Haile SR, Stoeckli SJ. Occult metastases detected by sentinel node biopsy in patients with early oral and oropharyngeal squamous cell carcinomas: Impact on survival. *Head Neck*. 2012 May 18;35(5):660-6.

16. Melkane AE, Mamelle G, Wycisk G, Temam S, Janot F, Casiraghi O, et al. Sentinel node biopsy in early oral squamous cell carcinomas: A 10-year experience. *Laryngoscope*. 2012 Jul 2;122(8):1782–8.
17. Pezier T, Nixon IJ, Gurney B, Schilling C, Hussain K, Lyons AJ, et al. Sentinel lymph node biopsy for T1/T2 oral cavity squamous cell carcinoma--a prospective case series. *Ann. Surg. Oncol.* 2012 Oct;19(11):3528–33.
18. Kwon S, Dong ZM, Wu PC. Sentinel lymph node biopsy for high-risk cutaneous squamous cell carcinoma: clinical experience and review of literature. *World J Surg Oncol.* 2011;9:80.
19. Brodland DG, Zitelli JA. Surgical margins for excision of primary cutaneous squamous cell carcinoma. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1992 Aug;27(2 Pt 1):241–8.
20. Limawararut V, Leibovitch I, Sullivan T, Selva D. Periocular squamous cell carcinoma. *Clinical & Experimental Ophthalmology.* 2007 Mar 14;35(2):174–85.
21. Cook BE, Bartley GB. Treatment options and future prospects for the management of eyelid malignancies: an evidence-based update. *Ophthalmology.* 2001 Nov;108(11):2088–98–quiz2099– 100–2121.
22. Donaldson MJ, Sullivan TJ, Whitehead KJ, Williamson RM. Squamous cell carcinoma of the eyelids. *Br J Ophthalmol.* 2002 Oct;86(10):1161–5.
23. Rowe DE, Carroll RJ, Day CL. Prognostic factors for local recurrence, metastasis, and survival rates in squamous cell carcinoma of the skin, ear, and lip. Implications for treatment modality selection. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1992 Jun;26(6):976–90.
24. Upjohn E, Bhore R, Taylor RS. Solid Organ Transplant Recipients Presenting for Mohs Micrographic Surgery: A Retrospective Case-Control Study. *Dermatol Surg.* 2012 May 15;38(9):1448–55.
25. LeBoeuf NR, Schmults CD. Update on the Management of High-Risk Squamous Cell Carcinoma. *YSDER.* Elsevier Inc; 2011 Mar 1;30(1):26–34.
26. Huang CC, Boyce SM. Surgical margins of excision for basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma. *Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery.* 2004 Sep;23(3):167–73.
27. Kovach BT, Stasko T. Skin cancer after transplantation. *Transplantation Reviews.* Elsevier Inc; 2009 Jul 1;23(3):178–89.
28. Salgo R, Gossmann J, Schöfer H, Kachel HG, Kuck J, Geiger H, et al. Switch to a Sirolimus–Based Immunosuppression in Long-Term Renal Transplant Recipients: Reduced Rate of (Pre-) Malignancies and Nonmelanoma Skin Cancer in a Prospective, Randomized, Assessor-Blinded, Controlled Clinical Trial. *American Journal of Transplantation.* 2010 Feb 1;10(6):1385–93.
29. Martinez J-C, COOK JL. High-Risk Cutaneous Squamous Cell Carcinoma without Palpable Lymphadenopathy: Is There a Therapeutic Role for Elective Neck Dissection? *Dermatol Surg.* 2007 Apr;33(4):410–20.
30. Murer K, Huber GF, Haile SR, Stoeckli SJ. Comparison of morbidity between sentinel node biopsy and elective neck dissection for treatment of the n0 neck in patients with oral squamous cell carcinoma. *Head Neck.* 2011 Sep;33(9):1260–4.

31. Denis F, Garaud P, Bardet E, Alfonsi M, Sire C, Germain T, et al. Final results of the 94-01 French Head and Neck Oncology and Radiotherapy Group randomized trial comparing radiotherapy alone with concomitant radiochemotherapy in advanced-stage oropharynx carcinoma. *J. Clin. Oncol.* 2004 Jan 1;22(1):69-76.
32. Mikawa T, Koyama T, Gomi D, Nagura K, Matsuda M, Seki R, et al. [Locally advanced squamous cell carcinoma of the buttocks, which had complete remission induced by chemo-radiotherapy with carboplatin]. *Gan To Kagaku Ryoho.* 2013 Mar;40(3):401-3.
33. Sadek H, Azli N, Wendling JL, Cvitkovic E, Rahal M, Mamelle G, et al. Treatment of advanced squamous cell carcinoma of the skin with cisplatin, 5-fluorouracil, and bleomycin. *Cancer.* 1990 Oct 15;66(8):1692-6.
34. Khansur T, Kennedy A. Cisplatin and 5-fluorouracil for advanced locoregional and metastatic squamous cell carcinoma of the skin. *Cancer.* 1991 Apr 15;67(8):2030-2.
35. Guthrie TH, Porubsky ES, Luxenberg MN, Shah KJ, Wurtz KL, Watson PR. Cisplatin-based chemotherapy in advanced basal and squamous cell carcinomas of the skin: results in 28 patients including 13 patients receiving multimodality therapy. *J. Clin. Oncol.* 1990 Feb;8(2):342-6.
36. Maubec E, Petrow P, Scheer-Senjarich 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 Sep 1;29(25):3419-26.
37. Denic S. Preoperative treatment of advanced skin carcinoma with cisplatin and bleomycin. *Am. J. Clin. Oncol.* 1999 Feb;22(1):32-4.
38. Shin DM, Glisson BS, Khuri FR, Clifford JL, Clayman G, Benner SE, et al. Phase II and biologic study of interferon alfa, retinoic acid, and cisplatin in advanced squamous skin cancer. *J. Clin. Oncol.* 2002 Jan 15;20(2):364-70.
39. Morse LG, Kendrick C, Hooper D, Ward H, Parry E. Treatment of Squamous Cell Carcinoma With Intralesional 5-Fluorouracil. *Dermatol Surg.* 2003 Nov;29(11):1150-3.
40. Kraus S, Miller BH, Swinehart JM, Shavin JS, Georgouras KE, Jenner DA, et al. Intratumoral chemotherapy with fluorouracil/ epinephrine injectable gel: A nonsurgical treatment of cutaneous squamous cell carcinoma. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1998 Mar;38(3):438-42.
41. Leard LE, Cho BK, Jones KD, Hays SR, Tope WD, Golden JA, et al. Fatal diffuse alveolar damage in two lung transplant patients treated with cetuximab. *J. Heart Lung Transplant.* 2007 Dec;26(12):1340-4.
42. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Azarnia N, Shin DM, Cohen RB, et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE.* 2006 Feb 9;354(6):567-78.
43. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Cohen RB, Jones CU, Sur RK, et al. Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival. *The Lancet Oncology.* 2010 Jan;11(1):21-8.
44. Lippman SM, Parkinson DR, Itri LM, Weber RS, Schantz SP, Ota DM, et al. 13-cis-Retinoic Acid and Interferon -2a: Effective Combination. Therapy for Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Skin. *JNCI Journal of the National Cancer Institute.* 1992 Feb 19;84(4):235-41.



45. Oddone N, Morgan GJ, Palme CE, Perera L, Shannon J, Wong E, et al. Metastatic cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer*. 2009 May 1;115(9):1883–91.
46. Southwell KE, Chaplin JM, Eisenberg RL, McIvor NP, Morton RP. Effect of immunocompromise on metastatic cutaneous squamous cell carcinoma in the parotid and neck. *Head Neck*. 2006 Mar;28(3):244–8.
47. Dinehart SM, Peterson S. Evaluation of the American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous squamous cell carcinoma and proposal of a new staging system. *Dermatol Surg*. 2005 Nov;31(11 Pt 1):1379–84.
48. Andruchow JL, Veness MJ, Morgan GJ, Gao K, Clifford A, Shannon KF, et al. Implications for clinical staging of metastatic cutaneous squamous carcinoma of the head and neck based on a multicenter study of treatment outcomes. *Cancer*. 2006;106(5):1078–83.
49. Veness MJ, Palme CE, Smith M, Cakir B, Morgan GJ, Kalnins I. Cutaneous head and neck squamous cell carcinoma metastatic to cervical lymph nodes (nonparotid): a better outcome with surgery and adjuvant radiotherapy. *Laryngoscope*. Wiley Online Library; 2003;113(10):1827–33.
50. O'Hara J, Ferlito A, Takes RP, Rinaldo A, Strojan P, Shaha AR, et al. Cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck metastasizing to the parotid gland-A review of current recommendations. Eisele DW, editor. *Head Neck*. 2010 Nov 10;33(12):1789–95.
51. Veness MJ, Morgan GJ, Palme CE, Gebiski V. Surgery and Adjuvant Radiotherapy in Patients with Cutaneous Head and Neck Squamous Cell Carcinoma Metastatic to Lymph Nodes: Combined Treatment Should be Considered Best Practice. *Laryngoscope*. 2005 May;115(5):870–5.
52. Hinerman RW, Indelicato DJ, Amdur RJ, Morris CG, Werning JW, Vaysberg M, et al. Cutaneous Squamous Cell Carcinoma Metastatic to Parotid-Area Lymph Nodes. *Laryngoscope*. 2008 Nov;118(11):1989–96.
53. Veness MJ, Harris D. Role of radiotherapy in the management of organ transplant recipients diagnosed with non-melanoma skin cancers. *Australas Radiol*. 2007 Feb;51(1):12–20.
54. Chen AM, Grekin RC, Garcia J, Bucci MK, Margolis LW. Radiation therapy for cutaneous squamous cell carcinoma involving the parotid area lymph nodes: dose and volume considerations. *Radiation Oncology Biology*. 2007 Dec 1;69(5):1377–80.
55. Neubauer KE, Goldstein GD, Plumb SJ. Squamous Cell Carcinoma of the Scalp in Organ Transplant Recipients: Exploring Mechanisms for Recurrence and Treatment Guidelines. *Dermatologic Surgery*. 2010 Feb;36(2):185–93.
56. Weinberg AS, Ogle CA, Shim EK. Metastatic Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: An Update. *Dermatol Surg*. 2007 Aug;33(8):885–99.
57. Cranmer LD, Engelhardt C, Morgan SS. Treatment of Unresectable and Metastatic Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. *The Oncologist*. 2010 Dec 28;15(12):1320–8.
58. Brewster AM, Lee JJ, Clayman GL, Clifford JL, Reyes MJTN, Zhou X, et al. Randomized trial of adjuvant 13-cis-retinoic acid and interferon alfa for patients with aggressive skin squamous cell carcinoma. *J. Clin. Oncol*. 2007 May 20;25(15):1974–8.

#### 4.2.4 Carcinomes basocellulaires

Les carcinomes basocellulaires (CBC) sont les cancers les plus fréquents chez l'adulte et les cancers cutanés les plus fréquents [1, 2](Niveau de preuve 2) . L'immunosuppression (IS) telle qu'elle est observée chez les transplantés d'organe (TO) augmente le risque de CBC mais de façon beaucoup moins prononcée que pour les carcinomes épidermoïdes (CE). En effet chez ces malades le rapport CBC/CE est inversé par rapport à la population générale (4/1) et se situe autour de 1/8. Le risque de développement d'un CBC chez un TO est environ multiplié par 10 alors que le risque de développer un CE est multiplié par 100. Il n'y a pas de sous type histologique prédominant et on peut observer des CBC nodulaires, superficiels, infiltrants ou sclérodermiformes. Cependant, il a été montré que les CBC des TO avaient tendance à être plus fins et plus souvent ulcérés mais ces différences n'étaient pas significatives [3](Niveau de preuve 2). Les CBC sont aussi plus souvent observés chez les hommes, avec une moyenne d'âge plus jeune surtout chez les greffés rénaux (54,6 versus 69,6 dans la population générale,  $p < 0,001$ ). Le temps moyen de développement d'un CBC est de 6,9 ans post transplantation. Ce temps est plus court chez les greffés de cœur que chez les greffés rénaux (5,7 ans vs 8,1 ans,  $p < 0,01$ ). La plupart des lésions se localisent sur les zones photo-exposées comme dans la population générale. Il y a cependant une plus grande fréquence de patients TO qui ont des CBC sur des sites extra céphaliques (conduit auditif externe, main, poignet, organes génitaux, creux axillaire) [3](Niveau de preuve 2). En effet, l'exposition solaire est le facteur carcinogène majeur [4](Niveau de preuve 2). Le rôle des papilloma virus n'est pas démontré de manière aussi évidente que dans les cancers génitaux ou extra génitaux mais ils pourraient jouer un rôle de co-facteur. [5](Niveau de preuve 2). **Comme pour les CBC du sujet immunocompétent (IC), ces CBC seront classés selon les recommandations [6](Niveau de preuve 1) et en fonction de leur taille, de leur sous type histologique, de leur localisation et de leur caractère primitif ou récidivant en CBC de bon, de mauvais ou de pronostic intermédiaire, ce qui aide à leur prise en charge.**

**Le traitement de ces tumeurs est le plus souvent chirurgical. Cependant pour les formes superficielles l'utilisation d'alternatives à la chirurgie comme l'imiquimod [7](Niveau de preuve 1) ou la PDT est possible et à priori sans danger pour le greffon de ces patients [8,9](Niveau de preuve 2)**

Le risque cumulatif de développer de nouveaux carcinomes cutanés chez un TO est élevé et autour de 50%, encore plus marqué par ordre décroissant chez les transplantés cardiaques, hépatiques et rénaux [10-13](Niveau de preuve 2). Ce risque est plus élevé pour les CE que pour les CBC. Dans le travail de Tessari [14](Niveau de preuve 2), il a été montré que le risque cumulé de 2eme carcinome cutané était à 5 ans de 49,5% et que le type histologique du premier carcinome (CE ou BCC) permettait de prédire que le deuxième carcinome serait du même type.

Il n'y a pas actuellement d'évidence du plus mauvais pronostic des CBC chez les TO. En effet, récemment a été publiée [15](Niveau de preuve 3) l'évolution comparative d'une sous forme histologique de mauvais pronostic de CBC, le CBC basosquameux, qui associe des aspects de CBC et de CE. Dans ce travail il a été montré qu'il n'y avait pas d'évolution plus péjorative de ce type de carcinome

chez les TO par rapport à la population générale contrairement à ce qui est généralement évoqué.

La plus grande fréquence des carcinomes cutanés, l'éducation des patients et leur suivi régulier permet sans doute de prendre en charge les lésions le plus précocement possible. Dans notre pratique c'est le risque de développement des CE et pas des CBC qui va imposer de discuter avec les néphrologues et les transplantateurs d'un changement de régime des immunosuppresseurs.

L'utilisation d'écrans solaires pour prévenir le risque de développement de carcinomes cutanés chez les TO a été évaluée. Cette prévention semble plus efficace vis-à-vis des kératoses actiniques et des CE que pour les CBC ce qui est aussi le cas pour la population générale [16](Niveau de preuve 2).

Ainsi, il existe une légère augmentation de l'incidence des CBC chez les TO. Leur prise en charge ne diffère pas des CBC des sujets immunocompétents. L'éducation des patients, la prévention solaire et le suivi régulier des patients sont des éléments clés de la prise en charge de ces patients.

## Références :

1. DePinho RA. The age of cancer. *Nature*. 2000 Nov 9;408(6809):248-54.
2. Rubin AI, Chen EH, Ratner D. Basal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2005; 353:2262-9.
3. Kanitakis J, Alhaj-Ibrahim L, Euvrard S, Claudy A. Basal cell carcinomas developing in solid organ transplant recipients: clinicopathologic study of 176 cases. *Arch Dermatol*. 2003 Sep;139(9):1133-7.
4. Ulrich C, Kanitakis J, Stockfleth E, Euvrard S. Skin cancer in organ transplant recipients – where do we stand today? *Am J Transplantation* 2008;8(11):2192–8.
5. Lebwohl MG, Rosen T, Stockfleth E. The role of human papillomavirus in common skin conditions: current viewpoints and therapeutic options. *Cutis*. 2010 Nov;86(5):suppl1–11.
6. Dandurand M, Petit T, Martel P, Guillot B; ANAES. Management of basal cell carcinoma in adults: Clinical practice guidelines. *Eur J Dermatol* 2006; 16:394-401.
7. Ulrich C, Bichel J, Euvrard S, Guidi B, Proby CM, van de Kerkhof PC, Amerio P, Rønnevig J, Slade HB, Stockfleth E. Topical immunomodulation under systemic immunosuppression: results of a multicentre, randomized, placebo-controlled safety and efficacy study of imiquimod 5% cream for the treatment of actinic keratoses in kidney, heart, and liver transplant patients. *Br J Dermatol*. 2007 Dec;157(Suppl 2):25-31.
8. Basset-Seguín N, Baumann Conzett K, Gerritsen MJ, Gonzalez H, Haedersdal M, Hofbauer GF, Aguado L, Kerob D, Lear JT, Piaserico S, Ulrich C. Photodynamic therapy for actinic keratosis in organ transplant patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013 Jan;27(1):57-66.
9. Guleng GE, Helsing P. Photodynamic therapy for basal cell carcinomas in organ-transplant recipients. *Clin Exp Dermatol*. 2012 Jun;37(4):367-9.
10. Brewer JD, Colegio OR, Phillips PK, Roenigk RK, Jacobs MA, Van de Beek D, Dierkhising RA, Kremers WK, McGregor CG, Otley CC. Incidence of and risk factors for skin cancer after heart transplant. *Arch Dermatol*. 2009 Dec;145(12):1391-6.

11. Jensen P, Hansen S, Møller B et al. Skin cancer in kidney and heart transplant recipients and different long-term immunosuppressive therapy regimens. *J Am Acad Dermatol* 1999;40:177-86.
12. Wisgerhof HC, Edelbroek JR, de Fijter JW et al. Subsequent squamous- and basal-cell carcinomas in kidney-transplant recipients after the first skin cancer: cumulative incidence and risk factors. *Transplantation* 2010; 89:1231-8.
13. Euvrard S, Kanitakis J, Decullier E et al. Subsequent skin cancers in kidney and heart transplant recipients after the first squamous cell carcinoma. *Transplantation* 2006; 81:1093-100.
14. Tessari G, Naldi L, Boschiero L, Nacchia F, Fior F, Forni A, Rugiu C, Faggian G, Sassi F, Gotti E, Fiocchi R, Talamini G, Girolomoni G. Incidence and clinical predictors of a subsequent nonmelanoma skin cancer in solid organ transplant recipients with a first nonmelanoma skin cancer: a multicenter cohort study. *Dermatol*. 2010 Mar;146(3):294-9.
15. Mougel F, Kanitakis J, Faure M, Euvrard S. Basosquamous cell carcinoma in organ transplant patients: a clinicopathologic study. *J Am Acad Dermatol*. 2012 May;66(5):e151-7. doi: 10.1016/j.jaad.2010.11.045. Epub 2011 Jun 22.
16. Ulrich C, Jürgensen JS, Degen A, Hackethal M, Ulrich M, Patel MJ, Eberle J, Terhorst D, Sterry W, Stockfleth E. Prevention of non-melanoma skin cancer in organ transplant patients by regular use of a sunscreen: a 24 months, prospective, case-control study. *Br J Dermatol*. 2009 Nov;161 Suppl3:78-84.

#### **4.2.5 Tumeur neuro endocrine Carcinome de Merkel**

### **Introduction**

Le carcinome de Merkel est une tumeur neuro-endocrine cutanée rare (incidence estimée à 0,2 à 0,4 /100 000 personnes) développée à partir des cellules de Merkel. Ces cellules situées physiologiquement dans la couche basale de l'épiderme ont une fonction sensorielle de mécanorécepteurs et expriment des marqueurs neuroendocrines et épithéliaux.

Bien que rare l'incidence de cette tumeur a considérablement augmenté ces dernières décennies [1](Niveau de preuve 2) Le carcinome de Merkel survient volontiers chez le sujet âgé et immunodéprimé. Ainsi le risque de développer un carcinome de Merkel est multiplié par un facteur cinq chez le transplanté d'organes et par un facteur 11 chez le patient séropositif pour le VIH. [2-3](Niveau de preuve 2) La découverte en 2008 du polyomavirus à cellules de Merkel a conduit à montrer qu'en Europe une majorité de ces tumeurs sont associées à la présence de ce virus. [4-5](Niveau de preuve 3 à 1) Cette tumeur se développe volontiers sur les zones photo-exposées. Ainsi elle est localisée au niveau de la face ou de la tête dans environ 44 % des cas d'après l'analyse de 3814 cas de carcinomes de Merkel du registre américain SEER entre 1973 et 2000 [6].

Parmi les tumeurs cutanées, le carcinome de Merkel est une des tumeurs les plus agressives. L'immunodépression constitue un facteur pronostique péjoratif en termes de survie. [7, 8](Niveau de preuve 3 à 2) La nouvelle classification AJCC établie en 2010 tient compte pour la première fois de l'atteinte ganglionnaire microscopique. La prise en charge thérapeutique repose sur la chirurgie et la radiothérapie pour les formes localisées ou avec atteinte

ganglionnaire régionale. Une surveillance attentive doit être proposée dans les deux années qui suivent la prise en charge thérapeutique en raison d'un risque de récurrence élevé. Le traitement repose sur la chimiothérapie pour les formes métastatiques inopérables.

#### **4.2.6 Présentation clinique et diagnostic**

La présentation clinique habituelle est celle d'un nodule cutané érythémateux ou violine souvent unique et évolutif. Le nodule peut être invisible et seulement palpable ; il peut être associé d'emblée à des métastases en transit.

#### **4.2.7 Bilan initial**

##### **4.2.7.1 L'examen clinique**

Il doit évaluer le diamètre de la lésion primitive ; il doit rechercher la présence de lésions en transit et doit comporter la palpation de l'aire ganglionnaire régionale.

##### **4.2.7.2 Le bilan paraclinique**

En général le bilan paraclinique comporte un bilan d'imagerie bien qu'il n'existe actuellement pas de consensus sur ce bilan.

Lors du diagnostic, d'après les données du registre américain comportant 3870 tumeurs, il existe une atteinte ganglionnaire dans 31% des cas et des métastases à distance dans 8% des cas.

Plusieurs études ont suggéré l'intérêt de l'octréoscan, du scanner, de l'IRM et plus récemment du TEP TDM. [9, 17](Niveau de preuve 4 à 3) Récemment, Colgan et al ont évalué 33 TEP TDM chez 33 patients et ont montré que le TEP TDM était plus sensible que l'examen clinique, le TDM et l'IRM pour la détection d'une atteinte ganglionnaire régionale au diagnostic. [18](Niveau de preuve 3) De plus une étude a également récemment montré que le TEP TDM détectait des métastases non identifiées au scanner chez 16% des patients lors du bilan initial. Le TEP TDM semble particulièrement sensible pour la détection des métastases osseuses. [9](Niveau de preuve 3).

Le bilan initial peut également contribuer au diagnostic de cancer associé au carcinome de Merkel. Plusieurs études montrent en effet que les patients atteints de carcinome de Merkel ont un risque accru de second cancer par rapport à la population générale. [19, 20](Niveau de preuve 3 à 2).

Par ailleurs, un bilan biologique avec un dosage pré-opératoire de la NSE sérique peut être proposé. Si ce marqueur est supérieur à la normale, il pourra être utilisé dans le suivi. (Accord professionnel).

##### **4.2.7.3 Classification pronostique des carcinomes de Merkel**

La classification utilisée actuellement est la classification AJCC 2010.

Stade T	Description
TX	Tumeur primitive non évaluable.
T0	Absence de tumeur primitive (présentation métastatique primitive sans tumeur primitive associée).
Tis	Tumeur primitive <i>in situ</i>
T1	Diamètre de la tumeur $\leq 2$ cm.
T2	Diamètre de la tumeur $> 2$ cm mais $\leq 5$ cm.
T3	Diamètre de la tumeur $> 5$ cm
T4	Tumeur primitive envahissant l'os, le muscle, le fascia ou le cartilage

Stade N	Description
NX	Ganglions régionaux non évaluables.
N0	Absence d'atteinte ganglionnaire régionale.
cN0	Absence d'atteinte ganglionnaire clinique (absence d'analyse histologique).
pN0	Ganglion négatif à l'examen histologique.
N1	Métastase(s) ganglionnaire(s) régionale(s).
N1a	Micrométastase
N1b	Macrométastase.
N2	Métastase en transit.

Stade M	Description
M0	Absence de métastase à distance.
M1	Métastases à distance
M1a	Métastases cutanées, sous cutanées, ou ganglionnaires à distance
M1b	Métastases pulmonaires
M1c	Métastases à distance autres.

Classification	T	N	M
0	Tis	N0	M0
IA	T1	pN0	M0
IB	T1	cN0	M0
IIA	T2/T3	pN0	M0
IIB	T2/T3	cN0	M0
IIC	T4	N0	M0
IIIA	T1-4	N1a	M0
IIIB	T1-4	N1b/N2	M0
IV	T1-4	N1-2	M1

En résumé, au stade I, la tumeur a un diamètre inférieur à 2 cm et au stade II un diamètre supérieur ou égal à 2 cm. Au stade III, il existe une atteinte régionale ganglionnaire et au stade IV, il existe une atteinte métastatique à distance. D'après l'étude d'Allen, au stade III, la survie à 5 ans est d'environ 50%. Au stade IV, la survie médiane est de 9 mois. [21](Niveau de preuve 2)

La présence du poliovirus à cellules de Merkel pourrait avoir une valeur pronostique d'après une étude finlandaise incluant 114 patients. [22](Niveau de preuve 2) Les patients pour lesquels la présence de virus est identifiée présentent une survie prolongée par rapport aux patients pour lesquels la présence de virus n'est pas identifiée. La présence du virus quantifiée en nombre de copies par cellule tumorale semble corrélée à l'expression de l'Antigène grand T et à l'expression du rétinoblastome en immunohistochimie. [23, 24](Niveau de preuve 3 à 2)

#### 4.2.7.4 Traitement de la tumeur primitive

##### 4.2.7.4.1 Chirurgie

Tous stades confondus, une exérèse élargie de la lésion primitive avec des marges de 2 à 3cm doit être réalisée à chaque fois que cela est possible. Il est important pour tous les patients sans adénopathie clinique de réaliser une exérèse du ganglion sentinelle afin de détecter une métastase ganglionnaire infraclinique. Une étude histochimique de l'expression de la cytokératine 20 (CK20) sera systématiquement pratiquée lors de l'étude histochimique du ganglion.

L'exérèse chirurgicale élargie avec marges de 2 cm selon l'étude de Senshevkov et al en 2007 [25](Niveau de preuve 4) comparée à la technique de Mohs ne montre pas de différence significative en termes de traitement local. L'intérêt de la technique de Mohs qui est cependant peu utilisée en France est, dans certaines localisations de la face, de conserver au maximum les tissus sains.

#### Traitement complémentaire local :

En l'absence de traitement complémentaire, selon Bajetta, sur 95 patients, le taux de récurrence locale et locorégionale est de 47%. [26](Niveau de preuve 4)

Selon Longo, la radiothérapie complémentaire sur le lit tumoral et sur les aires ganglionnaires de drainage ferait passer le taux de récurrence locale de 25% à 3 % et de récurrence ganglionnaire de 42% à 22%. [27](Niveau de preuve 4)

### **Traitement des aires ganglionnaires :**

Selon Jayme, la lymphadénectomie prophylactique n'est pas recommandée pour des tumeurs en dessous de 1 cm. [28](Niveau de preuve 3) Elle permettrait de diminuer le nombre de récurrences locales tous stades confondus mais sans amélioration de la durée de survie. [21](Niveau de preuve 2)

Procédure du ganglion sentinelle (stade 1 et 2)

Cette procédure peut être proposée quand un patient présente un carcinome de Merkel sans atteinte ganglionnaire régionale palpable.

Le ganglion sentinelle est atteint dans 20 à 30% des cas d'après les études effectuées. Deux études suggèrent que le diamètre de la tumeur ne constitue pas un facteur prédictif d'atteinte du ganglion sentinelle et suggèrent de proposer la procédure du ganglion sentinelle à la fois au stade T2 et T1.

Les facteurs prédictifs d'atteinte du ganglion sentinelle dans une étude rétrospective de 156 cas en analyse multivariée sont l'épaisseur de la tumeur à l'examen histologique, la présence d'une architecture infiltrante et la présence d'embols lymphatiques ou vasculaires. [9](Niveau de preuve 3)

L'atteinte du ganglion sentinelle a une valeur pronostique en termes de survie.

Type d'atteinte ganglionnaire (Allen et al)	Survie à 5 ans (%)
Absence de ganglion palpable à l'examen clinique	75%
Ganglion palpable à l'examen clinique	49%
Ganglion sentinelle envahi à l'examen histologique	62%
Ganglion sentinelle indemne à l'examen histologique	95%

La survie à 5 ans est en effet significativement meilleure chez les sujets ayant un ganglion sentinelle indemne à l'examen histologique que chez les sujets n'ayant pas de ganglion palpable cliniquement.

En cas de positivité du ganglion sentinelle, le curage ganglionnaire doit être complété avec parotidectomie si nécessaire en cas de ganglion sentinelle intraparotidien positif.



### **Recommandation**

La prise en charge thérapeutique d'un carcinome de Merkel primitif de la tête et du cou est fondée sur la chirurgie. Une exérèse élargie de la tumeur avec des marges de 2 à 3 cm constitue le traitement de référence.

Si la localisation de la tumeur ne permet pas de respecter ces marges, une exérèse plus limitée avec des marges d'au moins un cm sera discutée et une chirurgie de Mohs pourra être proposée.

La technique du ganglion sentinelle sera proposée quel que soit la taille de la tumeur primitive. L'étude histologique du ganglion sentinelle comportera une étude immunohistochimique de CK20.

En cas d'exérèse incomplète une reprise chirurgicale sera proposée; si cette reprise n'est pas envisageable une radiothérapie complémentaire sera proposée.

En cas d'atteinte du ganglion sentinelle, un curage ganglionnaire régional est proposé, emportant si nécessaire la parotide.

(Accord professionnel)

#### *4.2.7.4.2 Radiothérapie adjuvante*

Deux Meta analyses démontrent que la radiothérapie adjuvante améliore le contrôle loco régional par rapport à la chirurgie seule.[30, 31](Niveau de preuve 1)

Lorsque l'exérèse élargie n'est pas possible une étude suggère que la radiothérapie seule peut être aussi efficace que l'association chirurgie radiothérapie [32](Niveau de preuve 4)

### **Recommandation**

Une radiothérapie adjuvante doit être proposée sur le lit tumoral voire sur l'aire ganglionnaire si elle est atteinte. (Grade B)

#### *4.2.7.4.3 Surveillance clinique*

### **Recommandation**

La surveillance dermatologique vise à détecter de façon précoce une éventuelle rechute qui survient chez environ un tiers des patients essentiellement dans les deux années qui suivent le diagnostic. [33](Accord professionnel)

La surveillance clinique est trimestrielle pendant 2 ans puis semestrielle jusqu'à 5ans. Une surveillance dermatologique annuelle est ensuite recommandée en raison du risque de second cancer cutané. (Accord professionnel)

Il n'existe pas de consensus sur la surveillance paraclinique. On peut proposer une surveillance par imagerie semestrielle ainsi qu'un dosage semestriel de la NSE sérique. (Accord professionnel)

#### 4.2.7.5 Traitement d'un carcinome de Merkel avec atteinte ganglionnaire régionale (stade 3)

##### **Recommandation**

En cas de carcinome de Merkel avec d'emblée une atteinte ganglionnaire palpable, une chirurgie d'exérèse de la tumeur, lorsqu'elle est extirpable et un curage ganglionnaire suivis de radiothérapie sur le lit tumoral et l'aire ganglionnaire régionale sont recommandées. [33 Recommandation de la Société Française de Dermatologie 2011](Accord professionnel)

#### 4.2.7.6 Traitement d'un carcinome de Merkel métastatique à distance (stade 4)

##### 4.2.7.6.1 Chimiothérapie

En l'absence de métastases à distance, la chimiothérapie adjuvante n'améliore pas la survie des patients. [34](Niveau de preuve 1). Ainsi, la chimiothérapie trouve-t-elle sa place à l'heure actuelle uniquement en cas de métastases à distance, bien qu'il n'existe pas de données montrant une amélioration du pronostic à ce stade. Les deux protocoles, habituellement utilisés, reposent sur l'association carboplatine-étoposide ou cyclophosphamide-doxorubicine-vincristine. L'étoposide, seul, per os peut avoir un intérêt chez des patients agés.

À noter qu'à ce stade de la maladie, une prise en charge palliative exclusive peut être discutée.

#### 4.2.7.7 Etude anatomopathologique des prélèvements

Le diagnostic est histologique. L'examen histologique standard montre une prolifération de petites cellules rondes. On distingue différents types histologiques en fonction de l'aspect morphologique. Le diagnostic est affirmé par l'étude immunohistochimique qui montre dans environ 90% des cas une expression du marqueur kératinocytaire CK 20. Les autres marqueurs utilisés sont CK7, pancytokératine, synaptophysine, neurofilament, chromogranine A. La négativité du marqueur thyroid transcription factor 1 (TTF1) permet d'écarter si nécessaire le diagnostic différentiel de carcinome à petites cellules pulmonaires. [35](Niveau de preuve 3)

#### **Références :**

1. Hodgson NC. Merkel cell carcinoma: changing incidence trends. *Journal of surgical oncology* 2005;89:1-4.
2. Engels EA, Frisch M, Goedert JJ, Biggar RJ, Miller RW. Merkel cell carcinoma and HIV infection. *Lancet* 2002;359:497-8.
3. Lanoy E, Dores GM, Madeleine MM, Toro JR, Fraumeni JF, Jr., Engels EA. Epidemiology of nonkeratinocytic skin cancers among persons with AIDS in the United States. *AIDS* 2009;23:385-93.
4. Feng H, Shuda M, Chang Y, Moore PS. Clonal integration of a polyomavirus in human Merkel cell carcinoma. *Science* 2008;319:1096-100.

5. Buck CB, Lowy DR. Immune readouts may have prognostic value for the course of merkel cell carcinoma, a virally associated disease. *J Clin Oncol* 2011;29:1506-8.
6. Albores-Saavedra J, Batich K, Chable-Montero F, Sagy N, Schwartz AM, Henson DE. Merkel cell carcinoma demographics, morphology, and survival based on 3870 cases: a population based study. *Journal of cutaneous pathology* 2010;37:20-7.
7. Tarantola TI, Vallow LA, Halyard MY, Weenig RH, Warschaw KE, Grotz TE et al. Prognostic factors in Merkel cell carcinoma: Analysis of 240 cases. *J Am Acad Dermatol* 2012.
8. Penn I, First MR. Merkel's cell carcinoma in organ recipients: report of 41 cases. *Transplantation* 1999;68:1717-21.
9. Hawryluk EB, O'Regan KN, Sheehy N, Guo Y, Dorosario A, Sakellis CG et al. Positron emission tomography/computed tomography imaging in Merkel cell carcinoma: A study of 270 scans in 97 patients at the Dana-Farber/Brigham and Women's Cancer Center. *J Am Acad Dermatol* 2012.
10. Guitera-Rovel P, Lumbroso J, Gautier-Gougis MS, Spatz A, Mercier S, Margulis A et al. Indium-111 octreotide scintigraphy of Merkel cell carcinomas and their metastases. *Ann Oncol* 2001;12:807-11.
11. Gollub MJ, Gruen DR, Dershaw DD. Merkel cell carcinoma: CT findings in 12 patients. *AJR American journal of roentgenology* 1996;167:617-20.
12. Eftekhari F, Wallace S, Silva EG, Lenzi R. Merkel cell carcinoma of the skin: imaging and clinical features in 93 cases. *The British journal of radiology* 1996;69:226-33.
13. Anderson SE, Beer KT, Banic A, Steinbach LS, Martin M, Friedrich EE et al. MRI of merkel cell carcinoma: histologic correlation and review of the literature. *AJR American journal of roentgenology* 2005;185:1441-8.
14. Concannon R, Larcos GS, Veness M. The impact of (18)F-FDG PET-CT scanning for staging and management of Merkel cell carcinoma: results from Westmead Hospital, Sydney, Australia. *J Am Acad Dermatol* 2010;62:76-84.
15. Lampreave JL, Benard F, Alavi A, Jimenez-Hoyuela J, Fraker D. PET evaluation of therapeutic limb perfusion in Merkel's cell carcinoma. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine* 1998;39:2087-90.
16. Nguyen BD. Positron emission tomographic imaging of Merkel cell carcinoma. *Clinical nuclear medicine* 2002;27:922-3.
17. Wong CO, Pham AN, Dworkin HJ. F-18 FDG Accumulation in an Octreotide Negative Merkel Cell Tumor. *Clinical positron imaging : official journal of the Institute for Clinical PET* 2000;3:71-3.
18. Colgan MB, Tarantola TI, Weaver AL, Wiseman GA, Roenigk RK, Brewer JD et al. The predictive value of imaging studies in evaluating regional lymph node involvement in Merkel cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 2012;67:1250-6.
19. Howard RA, Dores GM, Curtis RE, Anderson WF, Travis LB. Merkel cell carcinoma and multiple primary cancers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15:1545-9.
20. Bzhalava D, Bray F, Storm H, Dillner J. Risk of second cancers after the diagnosis of Merkel cell carcinoma in Scandinavia. *Br J Cancer* 2011;104:178-80.

21. Allen PJ, Bowne WB, Jaques DP, Brennan MF, Busam K, Coit DG. Merkel cell carcinoma: prognosis and treatment of patients from a single institution. *J Clin Oncol* 2005;23:2300-9.
22. Sihto H, Kukko H, Koljonen V, Sankila R, Bohling T, Joensuu H. Clinical factors associated with Merkel cell polyomavirus infection in Merkel cell carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2009;101:938-45.
23. Sihto H, Kukko H, Koljonen V, Sankila R, Bohling T, Joensuu H. Merkel cell polyomavirus infection, large T antigen, retinoblastoma protein and outcome in Merkel cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 2011;17:4806-13.
24. Harms PW, Patel RM, Verhaegen ME, Giordano TJ, Nash KT, Johnson CN et al. Distinct Gene Expression Profiles of Viral- and Nonviral-Associated Merkel Cell Carcinoma Revealed by Transcriptome Analysis. *J Invest Dermatol* 2012.
25. Senchenkov A, Barnes SA, Moran SL. Predictors of survival and recurrence in the surgical treatment of merkel cell carcinoma of the extremities. *J Surg Oncol*. 2007 Mar 1;95(3):229-34.
26. Bajetta E, Celio L, Platania M, Lo Vullo S, Patuzzo R, Maurichi A, Santinami M. Single-institution series of early-stage Merkel cell carcinoma: long-term outcomes in 95 patients managed with surgery alone. *Ann Surg Oncol*. 2009 Nov;16(11):2985-93.
27. Longo MI, Nghiem P. Merkel cell carcinoma treatment with radiation: a good case despite no prospective studies. *Arch Dermatol*. 2003 Dec;139(12):1641-3.
28. Jayme B. Stokes, Katherine S. Graw, Lynn T. Dengel, Brian R. Swenson, Todd W. Bauer, Craig L. Slingluff, Jr, and Elihu J. Ledesma. Patients With Merkel Cell Carcinoma Tumors  $\leq 1.0$  cm in Diameter Are Unlikely to Harbor Regional Lymph Node Metastasis. *JCO* Aug 10, 2009:3772-3777.
29. Andea AA, Coit DG, Amin B, Busam KJ. Merkel cell carcinoma: histologic features and prognosis. *Cancer* 2008;113:2549-58.
30. Lewis KG, Weinstock MA, Weaver AL, Otley CC. Adjuvant local irradiation for Merkel cell carcinoma. *Arch Dermatol*. 2006 Jun;142(6):693-700.
31. Medina-Franco H, Urist MM, Fiveash J, Heslin MJ, Bland KI, Beenken SW. Multimodality treatment of Merkel cell carcinoma: case series and literature review of 1024 cases. *Ann Surg Oncol*. 2001 Apr;8(3):204-8.
32. Pape E, Rezvoy N, Penel N, Salleron J, Martinot V, Guerreschi P, Dziwniel V, Darras S, Mirabel X, Mortier L. Radiotherapy alone for Merkel cell carcinoma: a comparative and retrospective study of 25 patients. *J Am Acad Dermatol*. 2011 Nov;65(5):983-90.
33. Guillot B, Boccara O, Mortier L, Bens G, Girard C, Saiag P; le groupe d'experts. Expert consensus on the management of Merkel cell carcinoma. *Ann Dermatol Venereol*. 2011 Jun-Jul;138(6-7):469-74.
34. Garneski K M, Nghiem P. Merkel cell carcinoma adjuvant therapy: Current data support radiation but not chemotherapy. *J Am Acad Dermatol*. 2007 July; 57(1): 166–169.
35. Gruber S, Wilson L. Merkel cell carcinoma. In: Miller SJ, Maloney ME, editors. *Cutaneous oncology: pathophysiology, diagnosis, and management*. Malden, MA: Blackwell Science; 1998. p. 710–21.

#### 4.2.8 Maladie de Kaposi

La maladie de Kaposi (MK) correspond à une prolifération tumorale opportuniste, multicentrique, de cellules dérivées de l'endothélium lymphatique, infectées par le virus herpes humain 8 (HHV-8). L'infection HHV-8 et l'immunodépression, plus ou moins sélective, sont indispensables à son développement [1, 2](Niveau de preuve 1). On distingue 4 formes clinico-épidémiologiques de MK: la **forme classique**, initialement décrite par Moritz Kaposi, affectant typiquement les hommes âgés du bassin méditerranéen, la forme endémique présente en Afrique sub-saharienne, la **forme épidémique** chez les patients infectés par le VIH et enfin la **MK compliquant une immunosuppression iatrogène notamment après transplantation d'organe** [3](Niveau de preuve 2).

##### 4.2.8.1 Epidémiologie du virus HHV-8 et de la MK

HHV-8 est un gamma herpes virus (rhadinovirus) proche du virus Epstein-Barr virus (EBV) et de divers rhadinovirus infectant les macaques et les singes verts africains. Comme tous les herpesvirus, HHV-8 possède deux cycles de réplication; un cycle latent et une phase de réplication lytique. In vitro et in vivo, l'infection HHV-8 persiste essentiellement sous un mode latent, mais la minorité de cellules hébergeant du virus lytique joue probablement un rôle physiopathologique important pour la propagation de l'infection virale [4](Niveau de preuve 1). In vivo, le réservoir majoritaire de HHV-8 est représenté par les lymphocytes B CD19 ; néanmoins HHV-8 peut aussi infecter les cellules endothéliales, les cellules fusiformes des lésions kaposiennes, ainsi que les cellules de l'oropharynx par lesquelles se propagent probablement l'infection [1, 5](Niveau de preuve 1).

La distribution géographique d'HHV-8 est assez hétérogène dans le monde. Dans les zones de forte prévalence HHV-8 (Afrique sub-saharienne), plus de 50% de la population est contaminée, le plus souvent asymptomatique. Dans les zones d'endémicité moyenne comme l'Italie du sud, les pays du bassin méditerranéen et l'Amérique du sud, la séroprévalence est de 10 à 20%, alors qu'elle est faible dans les pays d'Europe du Nord ou les USA (moins de 5%) [6](Niveau de preuve 2).

##### 4.2.8.2 MK post greffe

La prévalence de la MK après transplantation d'organe (tableau 1) varie en fonction de la séroprévalence HHV-8 des receveurs et beaucoup moins en fonction de celle des donneurs [3](Niveau de preuve 2). En effet, dans la large majorité des cas, la MK fait suite à la réactivation d'une infection HHV-8 acquise précédemment à la greffe. Une étude française a récemment estimé à 13%, 3 ans après la transplantation, l'incidence cumulative de développer une MK chez les receveurs préalablement infectés par HHV-8 [7](Niveau de preuve 2). Les facteurs statistiquement associés à la MK sont la peau noire et l'âge à la transplantation [7](Niveau de preuve 2).

Origine	Rein % (n de pt)	Cœur % (n de pt)	Foie % (n de pt)	Tout organe % (n de pt)
France (6)	0,45 (6229)	0,41 (967)	1,24 (727)	0,52 (7923)
Espagne (7,8)	0.5 (1230)		4 (528)	
Italie (9)	1.5 (2119)	1,9 (1447)	0,8 (957)	1,5 (4767)
Arabie Saoudite (10)	0,45 (2211)			
Iran (11)	0,7 (7939)			
Brésil (12)	0,3 (1300)			
USA (13)				0.02 (316 607)
Canada (Toronto) (14)	0.54 (1300)	0.54 (189)	0.94 (426)	0.57 (2099)

%: pourcentage; n: nombre; pt: patient

Beaucoup moins fréquemment la MK se développe suite à une primo-infection HHV-8 transmise par le donneur. Alors que la séroconversion HHV-8 à partir d'un donneur positif semble fréquente (estimé à 31% dans une étude nationale française récente), celle-ci est le plus souvent asymptomatique (95%) [7](Niveau de preuve 2). Quel que soit le mode de contamination de l'HHV-8, les hommes sont plus souvent atteints de MK avec des ratio H/F variant de 2 à 40 [3](Niveau de preuve 2).

Le risque de MK est maximal dans les 2 ans qui suivent la greffe [8](Niveau de preuve 2) ; le délai médian de survenue de la MK étant de 13 mois après la greffe avec des extrêmes compris entre quelques semaines et 18 ans [9, 10](Niveau de preuve 3). Les études comparant la prévalence de la MK postgreffe selon l'organe transplanté sont contradictoires mais suggèrent des taux comparables en transplantation rénale et cardiaque mais plus important, dans certaines séries, en transplantation hépatique [3].(Niveau de preuve 2)

La MK post-transplantation a été décrite avec la plupart des régimes immunosupresseurs notamment les corticoïdes, les inhibiteurs de la synthèse des bases puriques et les inhibiteurs de calcineurine (CNI) [3, 11](Niveau de preuve 2). Les CNI ont généralement été associés à un risque plus élevé et plus précoce de cancers par opposition aux régimes comportant l'azathioprine seule [12, 13](Niveau de preuve 3). Il est difficile d'évaluer plus précisément le rôle du mycophénolate mofétil qui est généralement utilisé en association avec les CNI. Notons quelques cas anecdotiques de régression de la MK après conversion des CNI pour du mycophénolate mofétil [14, 15](Niveau de preuve 4). Le sérum antilymphocytaire est clairement un facteur de risque [16](Niveau de preuve 3). Enfin, les inhibiteurs de mTOR ont probablement un rôle préventif comme pour les autres cancers post-greffe d'organe [17](Niveau de preuve 4), [7](Niveau de preuve 2).

#### 4.2.8.2.1 La MK épidémique

La MK épidémique peut survenir chez tous les groupes à risque pour le HIV, mais elle affecte plus souvent les hommes, homosexuels ou bisexuels [18](Niveau de preuve 2). Le ratio homme/femme est d'autant plus important qu'il s'agit de pays

aux ressources économiques élevées. Le facteur de risque le plus important est le taux de CD4.

La MK épidémique a vu son incidence considérablement réduite après l'introduction des associations anti rétrovirales puissantes (ART) avec une diminution du SIR (Standardized Incidence Ratio) d'un facteur 10, sans modification de la séroprévalence du virus HHV-8 [19](Niveau de preuve 2), [20](Niveau de preuve 2), [21](Niveau de preuve 2).

La séroprévalence du virus HHV-8 dans les pays occidentaux chez des patients homosexuels est plus élevée que chez des hétérosexuels (jusqu'à 38%) et la probabilité de développer à 10 ans une MK chez des patients homosexuels co-infectés par HIV et HHV-8 a pu être estimée à 50% dans une étude effectuée avant l'introduction des ART, ce risque étant diminué sous ART [22](Niveau de preuve 2).

#### 4.2.8.2.2 *Caractéristiques cliniques*

Des lésions cutanées, et/ou muqueuses sont présentes dans plus de 80% des cas. Les lésions élémentaires sont des macules réalisant des plaques érythémateuses et violines s'infiltrant progressivement. Leur reconnaissance est aisée sur peau blanche du fait de leur couleur, plus difficile sur peau noire, la couleur violine apparaissant alors plus foncée que la peau saine. La localisation des lésions sur les zones traumatisées (phénomène de Koebner) explique leur localisation possible sur les cicatrices. Ces lésions ne disparaissent pas à la vitropression et prennent volontiers un aspect ecchymotique, hémorragique ou pigmenté. Peuvent s'y associer ou s'observer de façon isolée, des nodules angiomateux de consistance dure ou plus rarement des nodules lymphangiectasiques de consistance mollasse. Un lymphoedème peut accompagner les lésions voire les précéder et être au premier plan [23](Niveau de preuve 4). Aussi un œdème uni- ou bilatéral doit systématiquement faire évoquer chez un transplanté ou un patient infecté par le HIV, par ailleurs HHV-8 +, l'apparition d'une MK. La muqueuse buccale est plus fréquemment atteinte dans les MK des immunodéprimés que dans les autres formes (environ 1/3 des MK épidémique), c'est dans 15% des MK épidémiques la localisation révélatrice de la maladie. Les lésions, parfois ulcérées et douloureuses, prédominent au palais tout en étant ubiquitaires, parfois à l'origine d'hypertrophie gingivale [24](Niveau de preuve 4). Les lésions génitales sont moins fréquentes.

En dehors du revêtement cutané-muqueux, la MK atteint fréquemment le tractus digestif (essentiellement estomac et duodenum), les ganglions et les poumons [25](Niveau de preuve 4) [23](Niveau de preuve 4), mais tous les organes peuvent être atteints.

Les atteintes digestives et pulmonaires peuvent menacer le pronostic vital, lorsqu'elles sont symptomatiques. La fréquence de ces atteintes viscérales a diminué de 50 à 30% depuis l'introduction des ART [26], (Niveau de preuve 2).

#### 4.2.8.2.3 *Diagnostic*

Quelle que soit la localisation, le diagnostic de MK doit être confirmé histologiquement. Plusieurs formes histologiques sont décrites :

- MK inflammatoire avec présence de fentes vasculaires associées à un petit infiltrat inflammatoire et à un dépôt d'hémosidérine (témoin de l'extravasation de globules rouges) dans le derme superficiel ;

- MK à cellularité mixte avec en plus des fentes vasculaires irrégulières et des dépôts d'hémosidérine, un infiltrat de cellules fusiformes dans l'ensemble du derme ;
- MK sarcomateuse avec une prolifération conjonctive d'architecture fasciculée composée de cellules fusiformes aux noyaux augmentés de volumes, irréguliers, souvent en mitoses;

Les cellules fusiformes kaposiennes sont positives en immunohistochimie pour les marqueurs de cellules endothéliales tels que le CD31 et le CD34 et leur origine endothéliale lymphatique est hautement probable comme en témoigne l'expression du VEGFR3 et de la podoplanine. Ces cellules kaposiennes fusiformes ou entourant les pseudofentes vasculaires expriment l'antigène de latence du virus HHV-8 (LANA). Cette expression varie en fonction de la « masse tumorale » de cellules kaposiennes, présente dans moins de 10% des cellules des formes inflammatoires et dans plus de 90% des cellules des formes sarcomateuses. [3](Niveau de preuve 2)

#### 4.2.8.2.4 Bilan initial/classifications pronostique

##### **Recommandation**

L'examen clinique initial devant un transplanté suspect de MK doit naturellement être complet incluant l'examen de tout le revêtement cutané-muqueux avec un examen ORL et des conjonctives.(Accord professionnel)

Des photographies ou des schémas des lésions cliniques permettront le suivi des lésions.

##### **Recommandation**

Le bilan d'extension demeure assez exhaustif et systématique chez les greffés. Il comporte un scanner thoraco-abdominopelvien et une exploration endoscopique digestive haute. La bronchoscopie avec lavage n'est proposée qu'en présence d'anomalies au scanner thoracique. La colonoscopie sera faite en fonction de la symptomatologie d'appel (Accord professionnel).

Dans la MK épidémique, la recherche d'atteinte viscérale est basée sur un interrogatoire et un examen clinique rigoureux ainsi que sur les données d'examen biologiques simples (recherche de sang dans les selles, recherche d'une anémie). L'évaluation du taux de lymphocytes CD4 et la quantification de la charge virale sont bien sûr indispensables. La radiographie pulmonaire est systématique sans scanner thoraco-abdominopelvien de première intention, ni d'investigations endoscopiques, (Accord professionnel).

Il est indispensable de rechercher systématiquement une infection opportuniste associée à la MK, car son traitement peut faire disparaître la MK, surtout en cas de tuberculose.

L'association à un lymphome des séreuses sera évoquée devant des épanchements pleuraux récidivants avec une virémie très élevée dans le liquide pleural. Les autres associations de maladies liées à l'infection HHV-8 sont plus rares : maladie de Castleman multicentrique, lymphomes plasmoblastiques, hypoplasie médullaire et/ou syndrome d'activation macrophagique.



#### 4.2.8.2.5 *Classifications MK post greffe*

##### MK post greffe

L'extension de la MK post greffe pourra être graduée selon la classification de Khader et al 1988 [27](Niveau de preuve 4). Au stade 1, l'atteinte cutanée est limitée à un seul membre; au stade 2 atteinte cutanée isolée de plus d'un membre; stade 3 atteinte viscérale ou ganglionnaire unique ou multiple ; stage 4 n'importe quelle atteinte précédente associée à une infection menaçant le pronostic vital ou à une autre tumeur maligne comme un lymphome. Cette classification est simple, d'intérêt cependant limité car le pronostic de la MK post greffe est indépendant de l'extension de l'atteinte cutanée. Elle ne prend pas en compte la gêne fonctionnelle ou vitale occasionnée par les lésions cutanées ou viscérales, qui seule justifiera la mise en route d'un traitement spécifique.

Dans la MK épidémique la classification TIS (tableau 2) développée par le AIDS Clinical Trial Group (ACTG) of the National Institute of Health a une véritable signification pronostique [28](Niveau de preuve 2). Des études récentes post ART montrent que cette classification reste d'actualité; la valeur pronostique de la virémie HHV-8 initiale, suggérée par certaines études, reste à démontrer [29](Niveau de preuve 4).

#### 4.2.8.2.6 *Intérêt des examens virologiques [5](Niveau de preuve 3)*

##### Sérologie

La sérologie HHV-8 est le plus souvent (mais non pas constamment) positive au cours d'une MK par au moins l'une des nombreuses techniques disponibles.

<b>Classification TIS</b>	<b>Meilleur risque 0</b>	<b>Mauvais risque 1</b>
<b>T : Tumeur</b>	Restreinte à - peau et/ou - ganglions et/ou - lésion plane du palais	Associée à - œdème et/ou ulcération cutanée - lésions buccales non planes - autres localisations viscérales
<b>I : Système Immunitaire</b>	CD4 > 200/mm <sup>3</sup>	CD4 < 200/mm <sup>3</sup>
<b>S : Symptômes systémiques</b>	- pas d'antécédent d'IO - pas d'antécédent de candidose oro-pharyngée - pas de fièvre ou d'amaigrissement - indice de Karnovsky > 70*	- antécédents d'infection opportuniste - fièvre, amaigrissement, - indice de Karnovsky < 70* - atteinte neurologique, lymphome .

Tableau 2 : La classification TIS.

Les tests sérologiques utilisent des techniques d'immunofluorescence, de Western Blot ou d'ELISA pour détecter des anticorps dirigés contre des antigènes latents ou lytiques d'HHV-8.

Les tests d'immunofluorescence sont effectués en utilisant des cellules dérivées de lymphome des séreuses en culture mise en contact avec le serum des patients, à différentes dilutions. Ces lignées expriment majoritairement des antigènes de latence. La réactivité est caractérisée par un marquage nucléaire moucheté. Une réactivation virale peut être induite dans ces lignées conduisant à l'expression d'antigènes lytiques. L'immunofluorescence lytique est caractérisée

par une fluorescence homogène cytoplasmique. Les tests d'IF lytiques sont plus sensibles mais moins spécifiques que les tests d'IF latent.

Des tests ELISA ont été développés ; certains utilisent des antigènes d'HHV-8 purifiés tels que les produits des ORFs26, 65,73 ou K8.1, d'autres utilisent des lysats viraux.

La détection et éventuellement la quantification de séquences nucléiques spécifiques d'HHV-8 par PCR dans les tissus est parfois utile pour le diagnostic de MK cutanée ou viscérale. La quantification de la virémie HHV-8 dans le sang circulant n'a pas d'intérêt individuel pour le suivi d'une MK. En revanche, des virémies élevées sont statistiquement associées aux MK évolutives. La virémie HHV-8 fait partie du bilan d'exploration d'une fièvre, d'une cytopénie, d'une cytolyse ou d'un syndrome d'activation macrophagique inexpliqués, surtout chez les transplantés préalablement séropositifs avant greffe ou transplanté avec un donneur séropositif pour HHV-8 [3](Niveau de preuve 4).

#### 4.2.8.2.7 *Traitement de la maladie de Kaposi*

Dans les MK des immunodéprimés, la stabilisation voire la guérison de la maladie peut être obtenue par la simple levée même partielle de l'immunosuppression.

#### MK post greffe

La pierre angulaire du traitement de la MK après transplantation d'organe repose sur la minimisation de l'immunosuppression permettant le contrôle de la prolifération kaposienne et le maintien de la fonctionnalité du greffon. Toute infection opportuniste concomitante, pouvant majorer l'immunosuppression, sera systématiquement traitée. (Accord professionnel).

S'il n'y a pas de parallélisme entre l'extension de l'atteinte cutanée et la sévérité des atteintes viscérales, leur évolution est généralement corrélée d'où l'intérêt d'une évaluation objective de la progression ou de la régression des lésions dermatologiques. L'objectif n'est pas d'obtenir la rémission complète mais le contrôle de la maladie. En effet la stabilisation de la MK chez un patient ne présentant pas ou peu de gêne fonctionnelle nous semble préférable à une rémission complète au prix d'un rejet de l'organe transplanté. La contention mécanique des membres inférieurs limite l'importance des œdèmes; son rôle préventif dans leur apparition n'a jamais été démontré.

Le pourcentage de rémission après simple levée des immunosuppresseurs a été estimé dans le registre de Cincinatti aux alentours de 17% des 213 patients avec atteinte cutanée isolée et 16% des 343 avec atteinte viscérale associée [30](Niveau de preuve 3). Cette estimation est probablement sous-évaluée, notamment en cas d'atteinte viscérale, du fait du délai long observé avant la stabilisation (3,6 mois) et la rémission (11 mois) de cette maladie après minimisation de l'immunosuppression. [23](Niveau de preuve 4).

**Plus récemment le sirolimus et apparentés ont fait la démonstration de leurs propriétés à la fois immunosuppressives mais aussi anti-néoplasiques et anti-angiogénique. [31](Niveau de preuve 4). Sans attendre la stabilisation voire la régression des lésions kaposiennes après simple diminution des immunosuppresseurs, les anticalcineurines sont souvent remplacés après greffe rénale ou cardiaque par un inhibiteur de mTOR.** Des résultats spectaculaires ont été

observés avec des échappements possibles de la MK après un délai variable [32](Niveau de preuve 4).

**Les traitements spécifiques de la MK ne sont justifiés en complément de ces mesures qu'en présence d'une gêne esthétique ou fonctionnelle et d'un risque vital [3](Niveau de preuve 4). Les traitements locaux tels que la cryothérapie, la cryochirurgie, la destruction par les lasers CO2 ou à colorants, la radiothérapie peuvent être utiles pour des lésions limitées, esthétiquement ou fonctionnellement gênantes, ne modifiant pas l'évolutivité générale de la MK. Dans les formes sévères, évolutives, deux familles de chimiothérapies sont prescrites avec un bon rapport bénéfice risque: les taxanes (paclitaxel ou docetaxel) ou les anthracyclines liposomales (doxorubicine ou daunorubicine liposomale).** Cette attitude est fondée sur l'expérience de ces molécules dans la MK épidémique (cf infra).

Les études concernant l'efficacité des agents antiherpétiques (foscavir, cidofovir, ganciclovir) sont anecdotiques et décevantes. Leur effet prophylactique n'est pas démontré [7](Niveau de preuve 2).

Des espoirs sont suscités par l'arrivée de thérapies ciblées (agents antiangiogénique, agents inhibant la voie NF $\kappa$ B, anti-IL6, anti-STAT3).

Dans l'avenir la modulation fine de l'immunosuppression associée éventuellement à des thérapies ciblées devrait permettre d'améliorer encore le pronostic de la MK après transplantation d'organe.

#### MK épidémique

**L'introduction d'un ART est recommandée en cas de diagnostic de maladie épidémique, et ce traitement seul peut suffire** (rapport ANRS 2010)

L'introduction des ART (avec ou sans inhibiteur protéase) a non seulement l'effet préventif déjà décrit plus haut mais également un effet thérapeutique sur une maladie de Kaposi avérée, qu'il s'agisse du taux de réponse (jusqu'à 80%), de la survie sans progression ou de la survie globale (HR 0,24, survie à 1 an 59% préART versus 79% sous ART, médiane de survie non atteinte) [33](Niveau de preuve 3). Il demeure environ 7% de patients chez qui la MK reste active malgré un traitement par ART et un bon contrôle immunovirologique [34](Niveau de preuve 3), [35](Niveau de preuve 2).

**Un traitement spécifique peut être nécessaire, local ou systémique compte tenu du délai (3 à 6 mois) d'action des ART dans la MK épidémique ou dans certains cas pour prévenir ou traiter un syndrome de restauration immunitaire qui survient chez environ 7% des patients.[36](Niveau de preuve 2).**

Parmi les traitements locaux, citons, la chirurgie, la radiothérapie, les lasers, cryothérapie, chimiothérapie intralésionnelle par vinblastine ou bléomycine, l'alitretinoïne gel [37](Niveau de preuve 4).

**Dans le cas de MK évolué, notamment en présence de lésions viscérales (en particulier pulmonaires) ou devant une poussée sévère contemporaine d'une reconstitution immunitaire, il est recommandé «d'initier», après discussion en RCP, une chimiothérapie systémique, parallèlement au traitement**

**antirétroviral. Celle-ci peut également être proposée en cas de survenue de MK chez un patient échappant aux antirétroviraux.** La doxorubicine liposomale administrée à la dose de 20 mg/m<sup>2</sup> toutes les deux à trois semaines doit être préférée à la classique association adriamycine-vincristine-bléomycine, compte tenu d'une plus grande efficacité et d'une meilleure tolérance en particulier sur le plan cardiaque. Une molécule voisine, la daunorubicine liposomale (Daunoxome®), peut être proposée en alternative à la dose de 40 à 60 mg/m<sup>2</sup> toutes les deux semaines.

En cas d'échec des anthracyclines (environ 50 % des patients), on peut proposer des taxanes, paclitaxel (Taxol®) et docetaxel (Taxotère®), qui ont montré une efficacité de l'ordre de 60 % dans cette situation. En Europe, seul le paclitaxel, à la dose de 100 mg/m<sup>2</sup> tous les 15 jours, a l'AMM dans cette indication.

Les nouvelles thérapeutiques ciblées, en particulier sur l'angiogénèse, sont en cours d'évaluation dans des essais thérapeutiques » (rapport ANRS 2010).

### Références :

1. Antman K, Chang Y. Kaposi's sarcoma. The New England journal of medicine. 2000;342(14):1027-38.
2. Chang Y, Cesarman E, Pessin MS, Lee F, Culpepper J, Knowles DM, et al. Identification of herpesvirus-like DNA sequences in AIDS-associated Kaposi's sarcoma. Science. 1994;266(5192):1865-9.
3. Lebbe C, Legendre C, Frances C. Kaposi sarcoma in transplantation. Transplant Rev (Orlando). 2008;22(4):252-61. Epub 2008/07/29.
4. Grundhoff A, Ganem D. Inefficient establishment of KSHV latency suggests an additional role for continued lytic replication in Kaposi sarcoma pathogenesis. J Clin Invest. 2004;113(1):124-36.
5. Schulz TF. The pleiotropic effects of Kaposi's sarcoma herpesvirus. J Pathol. 2006;208(2):187-98.
6. Schulz TF. Epidemiology of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus/human herpesvirus 8. Advances in cancer research. 1999;76:121-60. Epub 1999/04/28.
7. Frances C, Marcelin AG, Legendre C, Chevret S, Dussaix E, Lejeune J, et al. The impact of preexisting or acquired Kaposi sarcoma herpesvirus infection in kidney transplant recipients on morbidity and survival. American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons. 2009;9(11):2580-6. Epub 2009/09/25.
8. Mbulaiteye SM, Engels EA. Kaposi's sarcoma risk among transplant recipients in the United States (1993-2003). International journal of cancer Journal international du cancer. 2006;119(11):2685-91.
9. Euvrard S, Kanitakis J, Claudy A. Skin cancers after organ transplantation. The New England journal of medicine. 2003;348(17):1681-91.

10. Woodle ES, Hanaway M, Buell J, Gross T, First MR, Trofe J, et al. Kaposi sarcoma: an analysis of the US and international experiences from the Israel Penn International Transplant Tumor Registry. *Transplant Proc.* 2001;33(7-8):3660-1.
11. Guba M, Graeb C, Jauch KW, Geissler EK. Pro- and anti-cancer effects of immunosuppressive agents used in organ transplantation. *Transplantation.* 2004;77(12):1777-82.
12. Farge D. Kaposi's sarcoma in organ transplant recipients. The Collaborative Transplantation Research Group of Ile de France. *Eur J Med.* 1993;2(6):339-43.
13. Montagnino G, Lorca E, Tarantino A, Bencini P, Aroldi A, Cesana B, et al. Cancer incidence in 854 kidney transplant recipients from a single institution: comparison with normal population and with patients under dialytic treatment. *Clin Transplant.* 1996;10(5):461-9.
14. Hussein MM, Mooij JM, Roujouleh HM. Regression of post-transplant Kaposi sarcoma after discontinuing cyclosporin and giving mycophenolate mofetil instead. *Nephrol Dial Transplant.* 2000;15(7):1103-4.
15. Vella JP, Sayegh MH. Maintenance pharmacological immunosuppressive strategies in renal transplantation. *Postgrad Med J.* 1997;73(861):386-90.
16. Farge D, Lebbe C, Marjanovic Z, Tuppin P, Mouquet C, Peraldi MN, et al. Human herpes virus-8 and other risk factors for Kaposi's sarcoma in kidney transplant recipients. Groupe Cooperatif de Transplantation d' Ile de France (GCIF). *Transplantation.* 1999;67(9):1236-42.
17. Campistol JM, Gutierrez-Dalmau A, Torregrosa JV. Conversion to sirolimus: a successful treatment for posttransplantation Kaposi's sarcoma. *Transplantation.* 2004;77(5):760-2.
18. Beral V, Peterman TA, Berkelman RL, Jaffe HW. Kaposi's sarcoma among persons with AIDS: a sexually transmitted infection? *Lancet.* 1990;335(8682):123-8. Epub 1990/01/20.
19. Lodi S, Guiguet M, Costagliola D, Fisher M, de Luca A, Porter K. Kaposi sarcoma incidence and survival among HIV-infected homosexual men after HIV seroconversion. *Journal of the National Cancer Institute.* 2010;102(11):784-92. Epub 2010/05/06.
20. Engels EA, Pfeiffer RM, Goedert JJ, Virgo P, McNeel TS, Scoppa SM, et al. Trends in cancer risk among people with AIDS in the United States 1980-2002. *AIDS.* 2006;20(12):1645-54. Epub 2006/07/27.
21. Osmond DH, Buchbinder S, Cheng A, Graves A, Vittinghoff E, Cossen CK, et al. Prevalence of Kaposi sarcoma-associated herpesvirus infection in homosexual men at beginning of and during the HIV epidemic. *JAMA : the journal of the American Medical Association.* 2002;287(2):221-5. Epub 2002/01/12.
22. Martin JN, Ganem DE, Osmond DH, Page-Shafer KA, Macrae D, Kedes DH. Sexual transmission and the natural history of human herpesvirus 8 infection. *The New England journal of medicine.* 1998;338(14):948-54. Epub 1998/04/02.
23. Barete S, Calvez V, Mouquet C, Barrou B, Kreis H, Dantal J, et al. Clinical features and contribution of virological findings to the management of Kaposi sarcoma in organ-allograft recipients. *Archives of dermatology.* 2000;136(12):1452-8.
24. Nichols CM, Flaitz CM, Hicks MJ. Treating Kaposi's lesions in the HIV-infected patient. *J Am Dent Assoc.* 1993;124(11):78-84. Epub 1993/11/01.

25. Nasti G, Martellotta F, Berretta M, Mena M, Fasan M, Di Perri G, et al. Impact of highly active antiretroviral therapy on the presenting features and outcome of patients with acquired immunodeficiency syndrome-related Kaposi sarcoma. *Cancer*. 2003;98(11):2440-6. Epub 2003/11/25.
26. Grabar S, Abraham B, Mahamat A, Del Giudice P, Rosenthal E, Costagliola D. Differential impact of combination antiretroviral therapy in preventing Kaposi's sarcoma with and without visceral involvement. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2006;24(21):3408-14. Epub 2006/07/20.
27. Al-Khader AA, Suleiman M, Al-Hasani M, Haleem A. Posttransplant Kaposi sarcoma: staging as a guide to therapy and prognosis. *Nephron*. 1988;48(2):165. Epub 1988/01/01.
28. Krown SE, Metroka C, Wernz JC. Kaposi's sarcoma in the acquired immune deficiency syndrome: a proposal for uniform evaluation, response, and staging criteria. AIDS Clinical Trials Group Oncology Committee. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1989;7(9):1201-7. Epub 1989/09/01.
29. El Amari EB, Toutous-Trellu L, Gayet-Ageron A, Baumann M, Cathomas G, Steffen I, et al. Predicting the evolution of Kaposi sarcoma, in the highly active antiretroviral therapy era. *AIDS*. 2008;22(9):1019-28. Epub 2008/06/04.
30. Penn I. Kaposi's sarcoma in transplant recipients. *Transplantation*. 1997;64(5):669-73.
31. Stallone G, Schena A, Infante B, Di Paolo S, Loverre A, Maggio G, et al. Sirolimus for Kaposi's sarcoma in renal-transplant recipients. *The New England journal of medicine*. 2005;352(13):1317-23.
32. Lebbe C, Euvrard S, Barrou B, Pouteil-Noble C, Garnier JL, Glotz D, et al. Sirolimus conversion for patients with posttransplant Kaposi's sarcoma. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2006;6(9):2164-8.
33. Gallafent JH, Buskin SE, De Turk PB, Aboulafia DM. Profile of patients with Kaposi's sarcoma in the era of highly active antiretroviral therapy. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005;23(6):1253-60. Epub 2005/02/19.
34. Krown SE, Lee JY, Dittmer DP. More on HIV-associated Kaposi's sarcoma. *The New England journal of medicine*. 2008;358(5):535-6; author reply 6. Epub 2008/02/01.
35. Bower M, Weir J, Francis N, Newsom-Davis T, Powles S, Crook T, et al. The effect of HAART in 254 consecutive patients with AIDS-related Kaposi's sarcoma. *AIDS*. 2009;23(13):1701-6. Epub 2009/06/25.
36. Bower M, Nelson M, Young AM, Thirlwell C, Newsom-Davis T, Mandalia S, et al. Immune re constitution inflammatory syndrome associated with Kaposi's sarcoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005;23(22):5224-8. Epub 2005/07/30.
37. Boue F, Lebbe C. [Kaposi's sarcoma]. *Bulletin du cancer*. 2003;90(5):393-8. Epub 2003/07/10. Le sarcome de Kaposi.

#### 4.2.9 Mélanomes

Alors qu'il est bien établi que le risque de mélanome est multiplié par un facteur 1.6 à 8 chez les transplantés, [1, 5](Niveau de preuve 4 à 3) il ne semble y avoir

qu'un risque discrètement accru chez les patients séropositifs pour le VIH.[3](Niveau de preuve 2 à 1). Le pronostic est moins bon que chez le sujet immunocompétent, ce qui justifie des mesures de surveillance et de prévention.

#### 4.2.9.1 Mélanome cutané chez le transplanté

##### 4.2.9.1.1 Mélanome du transplanté transmis par un donneur atteint de mélanome

Ces cas sont rares. En effet si le mélanome développé à partir d'un organe transplanté représente 28% des tumeurs acquises lors de la transplantation[6](Niveau de preuve 3) ce qui en fait la tumeur acquise lors de la transplantation la plus fréquente, le risque de prélever un donneur ayant un cancer non détecté est évalué à 1.3% et le risque de transmettre ce cancer est évalué à 0.2%.[7](Niveau de preuve 2) Les décès secondaires à la progression du mélanome sont fréquents dans ce contexte.[6, 8, 13](Niveau de preuve 4 à 3) La prise en charge chirurgicale comporte l'ablation de l'organe transplanté et de toutes les localisations secondaires opérables. On propose également l'arrêt ou la diminution du traitement immunosuppresseur. Chez les receveurs de greffes non rénales, le pronostic est particulièrement sombre avec des taux de transmission et de mortalité de l'ordre de 100%. En cas de rémission, une surveillance clinique et par imagerie (TEP scanner, IRM cérébrale...) attentive doit être proposée les années suivantes afin de dépister une éventuelle récurrence. La pratique d'une éventuelle seconde transplantation reste controversée chez ces patients.

Dans la procédure de transplantation, afin d'éviter de prélever des donneurs atteints de mélanome, il est important de rechercher un éventuel antécédent de mélanome chez les donneurs décédés d'hémorragie cérébrale de cause indéterminée ou de l'évolution d'une tumeur cérébrale primitive en particulier si le donneur présente de nombreux naevi ou des nævi atypiques.

##### 4.2.9.1.2 Mélanome survenant avant la transplantation

Les mélanomes survenus avant la transplantation représentaient 7.7% des cas de mélanomes chez le sujet transplanté ayant un mélanome dans l'étude de Brewer. [14](Niveau de preuve 2). L'indice de Breslow de ces mélanomes était moins épais que celui des mélanomes survenus après la transplantation. [14](Niveau de preuve 2). Dans une série de 31 cas le taux de récurrence était de l'ordre de 20%. [6](Niveau de preuve 3) La revue de 17 cas de mélanomes invasifs publiés plus récemment était marquée par l'absence de récurrence. Le Breslow médian était de 1 mm (0.35-18 mm), le suivi médian de 5 ans et demi et le délai médian entre la survenue du mélanome et la transplantation était de 7.8 ans (4.8 mois à 32.5 mois). [15, 17](Niveau de preuve 3).

En pratique, chez ces patients, la discussion d'une éventuelle transplantation se fera au cas par cas en fonction du stade AJCC du mélanome. [18](Accord professionnel). En cas de mélanome in situ il n'y a pas de contre-indication à la transplantation ; en cas de mélanome de stade I (mélanome de moins de 1 mm non ulcéré), une transplantation est autorisée en général après quelques années de surveillance ; pour les patients ayant un mélanome de stade II ou III, la transplantation est en général proposée seulement 5 à 10 ans après le diagnostic du mélanome ; la transplantation n'est pas proposée en cas de mélanome avec des métastases à distance. [15, 18](Accord professionnel) La procédure du ganglion sentinelle permettant de préciser le stade AJCC peut être proposée dans

le bilan de ces mélanomes lorsque le Breslow est supérieur à 1 mm et qu'il n'y a pas de ganglion palpable. [15](Accord professionnel)

#### 4.2.9.1.3 *Mélanome survenant après une transplantation*

Il s'agit de la situation la plus fréquente. Il existe un risque accru de mélanome cutané chez le transplanté d'organe, confirmé dans la méta-analyse de Grulich. [3](Niveau de preuve 1). Dans l'étude d'un registre américain de cancers du transplanté, les mélanomes cutanés représentent 5.2% des cancers cutanés versus 2.7% dans la population générale. [6](Niveau de preuve 3) Douze pour cent des tumeurs cutanées de l'enfant sont des mélanomes dans une cohorte d'enfants américains transplantés. Ainsi le risque de mélanome cutané serait plus important chez les enfants transplantés que chez les adultes transplantés d'après cette étude. [19](Niveau de preuve 2).

##### 4.2.9.1.3.1 *Caractéristiques cliniques et histologiques*

Les études les plus anciennes ont montré un délai moyen variable entre la transplantation et le diagnostic du mélanome (40 à 132 mois). Le mélanome est diagnostiqué vers 50 ans [5, 6](Niveau de preuve 4 à 3) et il siège souvent sur le tronc [5, 6](Niveau de preuve 4 à 3) soulignant la nécessité d'un examen dermatologique des zones couvertes. Les antécédents d'autres cancers cutanés sont fréquents chez ces patients variant de 30 à 100% suivant les études [5, 6, 20](Niveau de preuve 4 à 3). Dans une étude rétrospective cas témoins européenne incluant 89 cas de mélanomes survenus après la transplantation, l'âge moyen à la transplantation était de 45,3 ans, l'âge moyen au moment du diagnostic de mélanome était de 54,0 ans, le délai moyen entre la première transplantation et le développement du mélanome était de 8,7 ans. Il y avait un antécédent de carcinome épidermoïde cutané et de carcinome basocellulaire chez respectivement 28% et 26% des sujets. La distribution de la localisation du mélanome ne différait pas significativement chez les transplantés entre les hommes et les femmes contrairement à ce qui est habituellement observé chez le sujet immunocompétent. [17](Niveau de preuve 2). Vingt-huit pour cent des mélanomes étaient des mélanomes in situ et le type histologique le plus fréquent est le mélanome à extension superficielle (71%) comme dans la population générale. L'indice de Breslow moyen était de 1,1 mm et de 1,5 mm pour les lésions invasives.

Plusieurs publications se sont intéressées à l'évolution des patients transplantés atteints de mélanome. Dans les séries les plus anciennes la mortalité était de l'ordre de 20 à 50%. [6, 20, 22](Niveau de preuve 4 à 3).

Dans une étude anglaise plus récente [5](Niveau de preuve 4 à 3) un seul patient sur les 11 transplantés rénaux ayant développé un mélanome décédait de l'évolution du mélanome. Le suivi médian était de 3,7 ans. Ce patient était le seul de la série qui avait un mélanome de Breslow supérieur à 1 mm, et les auteurs soulignent l'intérêt d'un dépistage précoce. Dans la cohorte de Matin, la mortalité était estimée à 27% et la fréquence des décès spécifiques liés au mélanome était de 13%. [17](Niveau de preuve 2) Au moins deux des patients décédés de l'évolution de leur mélanome avait un mélanome avec un indice de Breslow inférieur à 1 mm. L'appariement de 53 de ces cas pour l'âge, le sexe, l'indice de Breslow et le statut ulcéré ou non avec des témoins (sujets atteints d'un mélanome cutané issus d'un registre américain) montre que la survie globale est moins bonne chez les patients transplantés que chez les patients non transplantés (54% vs 82%). Le pronostic était similaire pour les patients transplantés au stade



T1 ou T2 (Breslow  $\leq$  2 mm) à celui des patients témoins mais moins bons pour les patients transplantés de stade T3 ou T4 par rapport à la population générale. [17](Niveau de preuve 2)

Une étude cas-témoin américaine incluant 638 patients transplantés atteints de mélanome a confirmé que les mélanomes de faible épaisseur ont un pronostic similaire chez les sujets immunocompétents et chez les transplantés d'organe. Elle a également montré que les mélanomes dont l'indice de Breslow était compris entre 1,5 mm et 3 mm et les mélanomes de niveau de Clark III ou IV étaient de moins bon pronostic chez les transplantés d'organes que chez les sujets issus de la population générale. Des études prospectives seraient souhaitables afin de confirmer le pronostic favorable des mélanomes de stade AJCC T1. [14](Niveau de preuve 2).

#### **Recommandation**

Les mélanomes cutanés chez les sujets transplantés d'organe ont globalement un moins bon pronostic que chez les sujets immunocompétents. Le pronostic des mélanomes peu épais est similaire chez les transplantés que dans la population générale. Le pronostic du mélanome est moins bon chez les transplantés par rapport à la population générale quand il s'agit de mélanome de stade IIA, IIB, IIC (T3 ou T4) ou de Breslow supérieur à 1,5 mm ou avec un niveau de Clark  $\geq$  à II (Grade B).

#### 4.2.9.1.3.2 Bilan : intérêt de la procédure du ganglion sentinelle

Cette procédure est proposée en option selon les recommandations françaises aux patients immunocompétents ayant un mélanome de Breslow supérieur à 1 mm sans ganglion palpable. Cette procédure du ganglion sentinelle a un intérêt essentiellement pronostique. Certains suggèrent d'étendre la procédure du ganglion sentinelle chez les patients transplantés également pour les mélanomes de stade IB (indice de Breslow compris entre 0.76–1.0 mm, mais présentent au moins une mitose ou une ulcération).[15](Accord professionnel) En effet, la procédure du ganglion sentinelle pourrait permettre d'identifier les patients devant bénéficier d'une réduction de l'immunosuppression ou d'éventuels traitements adjuvants dans le cadre de protocoles

#### **Recommandation**

La procédure du ganglion sentinelle est une option chez les patients transplantés atteints de mélanome qui doit être discutée en réunion de concertation pluridisciplinaire (Accord professionnel).

#### 4.2.9.1.3.3 Prise en charge thérapeutique

##### 4.2.9.1.3.3.1 Réduction de l'immunosuppression

#### **Recommandation**

Le traitement du mélanome chez les transplantés d'organes doit être discuté en réunion de concertation pluridisciplinaire par un dermatologue et un chirurgien spécialisés en oncologie et un médecin de l'équipe de transplantation. (Accord professionnel)

#### 4.2.9.1.3.3.2 Marges d'exérèse

##### **Recommandation**

Les marges d'exérèse recommandées sont les mêmes que chez le sujet immuno-compétent. (Accord professionnel)

Une conférence de consensus récente réunissant des experts de l'International Transplant Skin Cancer Collaborative (ITSCC) et de la « Skin Care in Organ Transplant Patients Europe » (SCOPE), a établi en 2006 une stratégie de réduction de l'immunodépression chez les transplantés atteints de mélanomes ou de carcinomes cutanés multiples ou mettant en jeu le pronostic vital.[23](Accord professionnel) Les études observationnelles ont en effet montré que le développement des cancers chez le transplanté est lié à la durée et à l'intensité de l'immunodépression. La réduction de l'immunodépression proposée par ce consensus d'expert comporte quatre niveaux (aucune, faible, modérée, importante) et le type de transplantation est également pris en compte. Une réduction de l'immunodépression au plus bas niveau compatible avec le bon fonctionnement de la greffe est envisagée chez tous les patients transplantés atteints de mélanome.

La diminution de l'immunodépression peut être envisagée de plusieurs façons : réduction de posologie d'un traitement en cours, arrêt d'un produit (en particulier l'azathioprine) pour les patients sous trithérapie, conversion d'inhibiteurs de la calcineurine pour un inhibiteur de mTOR (sirolimus ou everolimus).

	Réduction du niveau d'immunodépression		
	Type de transplantation		
Stade AJCC du mélanome	Transplanté rénal	Transplanté cardiaque	Transplanté hépatique
Stade 1A	Faible	Aucune	Faible
Stade 1B	Faible	Faible	Faible
Stade IIA	Modérée	Faible	Modérée
Stade IIB	Modérée	Faible	Modérée
Stade IIC/III	Importante	Modérée	Modérée
Stade IV	Importante	Importante	Importante

Tableau 1 : Réduction de l'immunosuppression chez les transplantés lors du diagnostic de mélanome. (D'après Ottey et al. [23](Accord professionnel)).

Il a été montré chez la souris que les inhibiteurs de mTOR inhibent la croissance tumorale du mélanome, tout en protégeant l'allogreffe. Les modifications du traitement immunosuppresseur relèvent de l'équipe de transplantation, le dermatologue évaluant le risque associé à chaque cas de mélanome. Une réduction plus importante, voire l'arrêt de l'immunodépression, peuvent être envisagées en cas de risque évolutif grave du mélanome. Ainsi pour certains patients transplantés rénaux un retour à la dialyse est envisageable. Dans cette situation, le bénéfice attendu en termes de survie doit être évalué en tenant compte de la morbidité, de la mortalité et de l'altération de la qualité de vie associée à la dialyse chronique. Chez un patient atteint de mélanome de stade III

ou de stade IV, associés à un pronostic péjoratif, on doit considérer les risques d'échec de la greffe liés à la réduction de l'immunosuppression.

L'intérêt de ce schéma de réduction de l'immunodépression n'a actuellement pas été vérifié. Dans la petite série de Le Mire le traitement immunosuppresseur n'a pas été réduit et cependant aucune récurrence n'a été observée.[5](Niveau de preuve 4) Dans l'étude de Matin et al l'immunosuppression était réduite chez 43% des patients au diagnostic du mélanome et il n'y avait pas de différence en termes de survie entre les deux groupes (patients dont l'immunodépression était réduite ou non).[17](Niveau de preuve 2) Les pratiques variaient de façon importante selon les centres. Il n'y avait pas de données disponibles sur la réduction de l'immunodépression dans l'étude de Brewer et al.[14](Niveau de preuve 2).

#### **Recommandation**

L'intérêt ou non d'une réduction de l'immunodépression reste à démontrer en cas de survenue d'un mélanome chez un transplanté d'organe par des études prospectives mais l'attitude actuelle est plutôt de proposer une réduction de l'immunosuppression, en particulier en cas de mélanome de stade supérieur ou égal à II. (Accord professionnel).

#### 4.2.9.1.3.3.3 Surveillance

Comme vu dans ce chapitre, l'étude de Brewer et al. [14](Niveau de preuve 2) et celle de Matin [17](Niveau de preuve 2) ont montré que le pronostic des patients transplantés atteints de mélanomes de stade I est identique à celui de la population générale. Le pronostic des sujets transplantés est moins bon que celui des sujets immunocompétents, dans les stades initiaux IIA, IIB, IIC et chez les transplantés dont l'indice de Breslow est supérieur à 1.5 mm. Dans ce contexte, une surveillance très attentive doit être proposée à ces derniers patients. [14, 17](Niveau de preuve 2)

#### **Recommandation**

La surveillance clinique des transplantés atteints de mélanome de stade I est la même que celle des patients immunocompétents : surveillance semestrielle pendant 5 ans puis annuelle ensuite.

Les transplantés atteints de mélanome de stade IIA, IIB, IIC (Breslow > 2 mm), doivent bénéficier d'une surveillance dermatologique tous les 3 mois pendant les deux premières années et au moins tous les 6 mois par la suite.

(Accord professionnel).

#### 4.2.9.1.3.3.4 Prévention et dépistage

L'interrogatoire des transplantés doit rechercher un antécédent personnel ou familial de mélanome et des antécédents d'exposition au soleil. Le transplanté doit être éduqué au dépistage précoce du mélanome. Cette éducation doit débiter avant la transplantation. On peut remettre au patient une fiche de conseils dermatologiques pour les transplantés d'organe rédigée par la Société Française de Dermatologie disponibles en ligne sur le site [www.fnair.asso.fr/dermato.htm](http://www.fnair.asso.fr/dermato.htm). Ce document explique le risque accru de développer des cancers cutanés. Il explique comment identifier un cancer cutané,

quelle est la fréquence de survenue des cancers cutanés après transplantation d'organe, quels sont les transplantés qui ont le risque le plus élevé, que faire pour diminuer ces risques. Des conseils de protection solaire (éviter le soleil, protection vestimentaire, produits antisolaires), d'auto-surveillance devant conduire à une consultation rapide en cas de lésion suspecte et de surveillance dermatologique doivent être prodigués. Les patients devraient être encouragés à éviter le bronzage artificiel. Un examen clinique dermatologique devrait être proposé de façon régulière à tout patient transplanté à haut risque et une vigilance particulière doit être accordée aux lésions pigmentées. Les naevi atypiques étant associés à un risque accru de mélanome, les transplantés ayant des naevi atypiques doivent être examinés régulièrement et les lésions suspectes doivent être opérées à partir du bilan pré-greffe.

#### 4.2.9.1.3.3.5 Mélanome du patient séropositif pour le VIH

Il ne semble pas y avoir d'association entre l'indice de Breslow et le taux de CD4 chez les patients séropositifs pour le VIH [25](Niveau de preuve 3). Dans une étude cas témoins, pour un indice de Breslow équivalent, le délai sans rechute (16 mois vs 42 mois) et la survie globale (2,8 ans vs 6,4 ans) sont moins bons chez les patients séropositifs pour le VIH que chez les sujets immunocompétents [25](Niveau de preuve 3). Ceci suggère que les patients séropositifs pour le VIH, ayant un antécédent de mélanome cutané, doivent être surveillés attentivement et bénéficier de mesures de prévention pour cette pathologie. Si l'administration d'un traitement antirétroviral semble réduire le nombre de cancers non classant pour le VIH, on ne sait pas actuellement si l'administration d'un traitement antirétroviral module le risque de mélanome cutané [26](Niveau de preuve 2). En cas de mélanome évolué nécessitant un traitement médical, le traitement antirétroviral doit être poursuivi.

#### Références :

1. Hartevelt MM, Bavinck JN, Kootte AM, Vermeer BJ, Vandenbroucke JP. Incidence of skin cancer after renal transplantation in The Netherlands. *Transplantation*. 1990;49(3):506-9. Epub 1990/03/01.
2. Jensen P, Hansen S, Moller B, Leivestad T, Pfeffer P, Geiran O, et al. Skin cancer in kidney and heart transplant recipients and different long-term immunosuppressive therapy regimens. *J Am Acad Dermatol*. 1999;40(2 Pt 1):177-86. Epub 1999/02/20.
3. Grulich AE, van Leeuwen MT, Falster MO, Vajdic CM. Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis. *Lancet*. 2007;370(9581):59-67. Epub 2007/07/10.
4. Hollenbeak CS, Todd MM, Billingsley EM, Harper G, Dyer AM, Lengerich EJ. Increased incidence of melanoma in renal transplantation recipients. *Cancer*. 2005;104(9):1962-7. Epub 2005/09/28.
5. Le Mire L, Hollowood K, Gray D, Bordea C, Wojnarowska F. Melanomas in renal transplant recipients. *The British journal of dermatology*. 2006;154(3):472-7. Epub 2006/02/01.
6. Penn I. Malignant melanoma in organ allograft recipients. *Transplantation*. 1996;61(2):274-8. Epub 1996/01/27.

7. Grulich AE, Bataille V, Swerdlow AJ, Newton-Bishop JA, Cuzick J, Hersey P, et al. Naevi and pigmentary characteristics as risk factors for melanoma in a high-risk population: a case-control study in New South Wales, Australia. *International journal of cancer Journal international du cancer*. 1996;67(4):485-91. Epub 1996/08/07.
8. Penn I. Transmission of cancer from organ donors. *Annals of transplantation : quarterly of the Polish Transplantation Society*. 1997;2(4):7-12. Epub 1997/01/01.
9. Stephens JK, Everson GT, Elliott CL, Kam I, Wachs M, Haney J, et al. Fatal transfer of malignant melanoma from multiorgan donor to four allograft recipients. *Transplantation*. 2000;70(1):232-6. Epub 2000/08/05.
10. Birkeland SA, Storm HH. Risk for tumor and other disease transmission by transplantation: a population-based study of unrecognized malignancies and other diseases in organ donors. *Transplantation*. 2002;74(10):1409-13. Epub 2002/11/27.
11. Morris-Stiff G, Steel A, Savage P, Devlin J, Griffiths D, Portman B, et al. Transmission of donor melanoma to multiple organ transplant recipients. *Am J Transplant*. 2004;4(3):444-6. Epub 2004/02/14.
12. Elder GJ, Hersey P, Branley P. Remission of transplanted melanoma--clinical course and tumour cell characterisation. *Clinical transplantation*. 1997;11(6):565-8. Epub 1997/12/31.
13. MacKie RM, Reid R, Junor B. Fatal melanoma transferred in a donated kidney 16 years after melanoma surgery. *N Engl J Med*. 2003;348(6):567-8. Epub 2003/02/07.
14. Brewer JD, Christenson LJ, Weaver AL, Dapprich DC, Weenig RH, Lim KK, et al. Malignant melanoma in solid transplant recipients: collection of database cases and comparison with surveillance, epidemiology, and end results data for outcome analysis. *Archives of dermatology*. 2011;147(7):790-6. Epub 2011/07/20.
15. 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. Epub 2010/04/01.
16. Dapprich DC, Weenig RH, Rohlinger AL, Weaver AL, Quan KK, Keeling JH, et al. Outcomes of melanoma in recipients of solid organ transplant. *J Am Acad Dermatol*. 2008;59(3):405-17. Epub 2008/06/17.
17. 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. Epub 2008/09/13.
18. Otley CC, Hirose R, Salasche SJ. Skin cancer as a contraindication to organ transplantation. *Am J Transplant*. 2005;5(9):2079-84. Epub 2005/08/13.
19. Penn I. De novo malignancies in pediatric organ transplant recipients. *Pediatric transplantation*. 1998;2(1):56-63. Epub 1999/03/20.
20. Bouwes Bavinck JN, Hardie DR, Green A, Cutmore S, MacNaught A, O'Sullivan B, et al. The risk of skin cancer in renal transplant recipients in Queensland, Australia. A follow-up study. *Transplantation*. 1996;61(5):715-21. Epub 1996/03/15.
21. Leveque L, Dalac S, Domp Martin A, Louvet S, Euvrard S, Catteau B, et al. [Melanoma in organ transplant patients]. *Ann Dermatol Vénéréol*. 2000;127(2):160-5. Epub 2000/03/31. Melanome chez le transplanté.

22. Greene MH, Young TI, Clark WH, Jr. Malignant melanoma in renal-transplant recipients. *Lancet*. 1981;1(8231):1196-9. Epub 1981/05/30.
23. Otle CC, Berg D, Ulrich C, Stasko T, Murphy GM, Salasche SJ, et al. Reduction of immunosuppression for transplant-associated skin cancer: expert consensus survey. *The British journal of dermatology*. 2006;154(3):395-400. Epub 2006/02/01.
24. Koehl GE, Andrassy J, Guba M, Richter S, Kroemer A, Scherer MN, et al. Rapamycin protects allografts from rejection while simultaneously attacking tumors in immunosuppressed mice. *Transplantation*. 2004;77(9):1319-26. Epub 2004/05/29.
25. Burgi A, Brodine S, Wegner S, Milazzo M, Wallace MR, Spooner K, Blazes DL, Agan BK, Armstrong A, Fraser S, Crum NF. Incidence and risk factors for the occurrence of non-AIDS-defining cancers among human immunodeficiency virus-infected individuals. *Cancer*. 2005;104:1505-11.
26. Rodrigues LK, Klencke BJ, Vin-Christian K, Berger TG, Crawford RI, Miller JR 3rd, Ferreira CM, Nosrati M, Kashani-Sabet M. Altered clinical course of malignant melanoma in HIV-positive patients. *Arch Dermatol*. 2002;138:765-70.

#### 4.2.10 Lymphomes

Les sujets immunodéprimés ont un risque accru de développer un lymphome. Il s'agit d'une majorité de lymphomes B souvent associés à l'EBV et moins souvent de lymphomes T. La prise en charge thérapeutique de ces lymphomes n'est pas standardisée mais elle repose sur l'amélioration de l'état immunitaire et l'administration d'un traitement spécifique du lymphome. La place des anticorps monoclonaux anti CD20 est actuellement en cours d'évaluation chez le sujet VIH. Les lymphomes des transplantés et du patient séropositif pour le VIH seront abordés dans ce chapitre. Les lymphomes cutanés de l'immunodéprimé sont rares et les localisations au niveau de la sphère ORL exceptionnelles.

##### 4.2.10.1 Lymphomes cutanés chez les transplantés

L'incidence des lymphoproliférations chez les transplantés d'organe varie de 0.2 à environ 3% chez les adultes. [1, 2](Niveau de preuve 2) Elle est plus élevée dans la population pédiatrique. [3, 4](Niveau de preuve 2) Le risque de lymphoprolifération est 20 à 120 fois plus élevé chez les transplantés que dans la population générale [2, 5](Niveau de preuve 2). La fréquence des lymphomes est plus élevée pendant la première année qui suit la transplantation et diminue ensuite [2](Niveau de preuve 2). Les transplantés pulmonaires, cardiaques et hépatiques ont davantage de risque de développer un lymphome que les transplantés rénaux en raison du traitement immunosuppresseur plus lourd. [6, 8](Niveau de preuve 2).

Les lymphomes du transplanté se distinguent de ceux du sujets immunocompétent par leurs localisations : ils sont associés à un risque d'atteinte extra-ganglionnaire et de l'organe greffé. [9](Niveau de preuve 2) En effet, une atteinte du système nerveux central est observée dans 28% des lymphomes du transplanté versus moins de 1% des lymphomes des sujets immunocompétents. De même une atteinte digestive est plus fréquente (69% vs 24-48%). [9](Niveau de preuve 2). Ils se différencient également des lymphomes du sujet immunocompétent par leur caractère souvent viro-induit. L'incidence plus élevée des lymphomes dans la population pédiatrique est liée à la prévalence

plus importante de la séronégativité EBV et du risque de primo-infection après transplantation. Dans l'étude de Knight, 75% des tumeurs sont CD20 positive et 62% sont EBV positives. Les tumeurs EBV positives surviennent plus rapidement après la transplantation que les tumeurs EBV négatives. [10](Niveau de preuve 2)

Des séries de patients atteints de lymphome du transplanté sont disponibles et la plus grande comporte 107 patients. [11-22](Niveau de preuve 2 à 3) On dispose également des données moins détaillées de registres de transplantés. [23, 24](Niveau de preuve 2) Ces études montrent que les deux principaux facteurs de risque pour les lymphomes des transplantés sont le degré d'immunodépression et le statut sérologique EBV négatif du receveur. Les patients non infectés par l'EBV qui reçoivent un organe d'un donneur infecté par l'EBV ont un risque particulièrement élevé de développer un lymphome. [25, 26](Niveau de preuve 3).

La masse tumorale au diagnostic, le nombre d'organes atteints, le taux de LDH constituent les facteurs prédictifs essentiels de survie. Les autres facteurs pronostiques identifiés sont le performance status, une atteinte du système nerveux central et la sérologie EBV négative.[14](Niveau de preuve 2) Le traitement des lymphomes du transplanté peut inclure une réduction de l'immunodépression, de la chirurgie, de la radiothérapie ou de la chimiothérapie ainsi que l'administration d'anticorps antilymphocytaires B, l'administration de lymphocytes cytotoxiques spécifiques de l'EBV et de peptides anti-EBV.[27, 32](Niveau de preuve 3)

Dans une étude menée à partir d'un registre de 7040 transplantés l'évolution en termes de réponse à la polychimiothérapie et de survie médiane de 78 patients ayant une lympho-prolifération post-transplantation a été comparée par rapport à celle de sujets immunocompétents du registre américain SEER. Deux tiers des transplantés étaient en réponse complète après une polychimiothérapie de type cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine et prednisone (avec ou sans rituximab). La survie médiane était de 8.23 ans (IC à 95%, 2.28 à 30.0 ans) ce qui est comparable aux données disponibles chez les immunocompétents. [10](Niveau de preuve 2)

Les localisations ORL sont rares mais sont rapportées en particulier au niveau de la cavité buccale. [33, 36](Niveau de preuve 4) La grande majorité des lymphomes des transplantés sont des lymphomes B non hodgkiniens.[9, 10](Niveau de preuve 2, 3) Ces lymphomes B, souvent associés à une infection par l'EBV, surviennent généralement peu de temps après la transplantation, au cours de la première année. Cependant, les lymphomes B des transplantés peuvent également avoir un début tardif.(37) Les lymphomes T représentent moins de 15% des lymphomes du transplanté.[1, 9](Niveau de preuve 3) La majorité des cas sont observés après une transplantation rénale. Dans la revue de Ward et al. incluant 33 cas le délai moyen entre la transplantation et la survenue du lymphome était de 6,3 ans (extrêmes: 1 mois-26 ans).[38](Niveau de preuve 4) Une atteinte extra-ganglionnaire est fréquente. Le rôle des virus comme l'EBV, le VIH, l'HTLV-1 paraît moindre que pour les lymphomes B des transplantés. Les lymphomes T des transplantés sont des tumeurs agressives. [39](Niveau de preuve 4)

Les lymphomes cutanés du transplanté sont très rares. Environ 5% des lymphomes des transplantés sont localisés au niveau cutané.[40, 41](Niveau de preuve 2) Il s'agit essentiellement de lymphomes B et très rarement de

lymphomes T. Dans un article les caractéristiques de 4 patients transplantés rénaux étaient étudiées. Le délai moyen entre la transplantation et la survenue du lymphome était de 8 ans. La survie médiane était de 18 mois. Il s'agissait de 3 cas de lymphome B et d'un cas de lymphome T anaplasique. [42](Niveau de preuve 5).

En 2006 une revue de la littérature identifiait 23 cas de lymphome T du transplanté incluant 5 patients érythrodermiques, 8 lymphomes T anaplasiques, 2 mycosis fongoïde, 1 panniculite T, 1 cas de papulose lymphomatoïde CD30+ et 6 cas de localisations cutanées de lymphome T (dont 3 étaient des lymphomes T anaplasiques à grandes cellules). Dix-sept de ces patients étaient des transplantés rénaux. Il n'y avait pas d'infection virale identifiée chez ces 17 patients. L'âge moyen de survenue du lymphome était de 53 ans. Le délai moyen entre la transplantation et la survenue du lymphome était de 6.4 ans et la survie médiane de 14, 5 mois. [43](Accord professionnel)

#### **4.2.10.2 Lymphomes cutanés associés à l'infection par le VIH**

Un lymphome peut inaugurer le stade sida ou survenir au cours de son évolution. [44, 45](Niveau de preuve 3) Actuellement 1/3 des décès des patients infectés par le VIH sont liés à un cancer et les cancers le plus fréquemment impliqués sont les lymphomes. [46](Niveau de preuve 2) On observe une prédominance des lymphomes B par rapport aux lymphomes T comme chez le transplanté. On observe une fréquence accrue de maladies de Hodgkin mais surtout de lymphomes non-hodgkiniens (lymphome immunoblastique, lymphome de Burkitt et lymphome primitif du système nerveux central). Le risque de lymphome non hodgkinien est 150 à 250 fois plus élevé chez les patients infectés par le VIH que dans la population générale. Les patients atteints de lymphome associés à une infection par le VIH ont en général un lymphome à un stade plus évolué et ont plus souvent des symptômes B (sueurs nocturnes, fièvre et amaigrissement) et une atteinte extra-ganglionnaire (cavité buccale, tube digestif et système nerveux central).[47, 50](Niveau de preuve 2) Depuis l'introduction de la trithérapie, le risque de lymphome, en particulier de lymphomes cérébraux, a diminué.[51, 54](Niveau de preuve 1 à 2) Les lymphomes les plus fréquents sont les lymphomes de Burkitt et les lymphomes diffus à grandes cellules. Les mécanismes physiopathologiques des proliférations lymphomateuses varient en fonction du type histologique et en fonction de la localisation du lymphome. Ces mécanismes comprennent des anomalies moléculaires et dépendent de la présence de l'EBV et du virus HHV-8. Ainsi par exemple, dans le lymphome de Burkitt lié à l'infection par le VIH, les anomalies moléculaires comportent une activation de c-MYC, l'inactivation de p53 et ce lymphome est également associé à une infection par le virus Epstein-Barr (EBV), (pour revue cf (55)).

Les facteurs pronostiques du lymphome non hodgkinien sont liés au statut immunitaire du patient : un taux de lymphocytes T CD4 < 100/mm<sup>3</sup>, un PS > 1, un sida antérieur au lymphome, constituent des facteurs de mauvais pronostic. A côté de ces facteurs liés à l'infection VIH, il existe aussi des facteurs pronostiques liés au lymphome comme l'âge, le taux de LDH, le stade évolutif du lymphome. [56, 58](Niveau de preuve 2)



Le traitement des lymphomes du patient séropositif pour le VIH vise à améliorer l'état immunitaire du patient par l'administration d'un traitement antirétroviral ; il peut également comporter une chimiothérapie.

Les polychimiothérapies de type CHOP (Cyclophosphamide, Adriamycine, Vincristine, Prednisone) ou EPOCH (etoposide, vincristine, doxorubicine, bolus cyclophosphamide, prednisone) sont utilisées. [59, 60](Niveau de preuve 2) Le statut VIH ne semble pas affecter le pronostic des patients lorsque les patients infectés par le VIH sont traités par les chimiothérapies classiques du sujet immunocompétent. [61, 63](Niveau de preuve 2) L'administration d'anticorps anti CD20 (rituximab) n'améliorerait pas la survie dans un essai randomisé de phase III chez des patients atteints de lymphomes non hodgkiniens traités par polychimiothérapie de type CHOP et son intérêt est discuté. [64, 65](Niveau de preuve 2) Le Rituximab doit être utilisé avec précaution en particulier chez les sujets ayant un taux de CD4 < 50/  $\mu$ L en raison du risque de complications infectieuses pouvant menacer le pronostic vital. [59, 64, 66](Niveau de preuve 1 à 2)

On ne dispose que de peu de données pour les lymphomes cutanés du patient séropositif. Des cas cliniques ont été rapportés [67, 83](Niveau de preuve 4) mais on ne dispose que de très peu de séries. Une première série américaine inclut 25 cas : 8 patients (38%) présentaient un lymphome T de type mycosis fongoïde ou syndrome de Sézary d'évolution plutôt indolente, les autres patients davantage immunodéprimés présentaient des lymphomes à grandes cellules caractérisés par une cinétique d'évolution rapide et comportant une proportion importante de lymphome T CD30+. [84](Niveau de preuve 4) Le Groupe Français d'Etude des Lymphomes Cutanés a mené une étude rétrospective multicentrique qui a permis d'identifier 21 cas de lymphomes cutanés de patients séropositifs pour le VIH (2.6%) parmi 752 cas enregistrés en France pendant une période de 13 ans [85](Niveau de preuve 2). Cette série de 21 cas incluait seulement 3 cas de mycosis fongoïde. Le mycosis fongoïde ne constitue pas le lymphome cutané le plus fréquent du sujet infecté par le VIH au contraire du sujet immunocompétent. Sur le plan histologique le mycosis fongoïde peut avoir la particularité d'être CD8+, contrairement à la plupart des lymphomes de type mycosis fongoïde. Cette série comportait également 8 cas (30%) de lymphomes T CD30+ ; cinq patients présentaient un nodule unique ; une régression spontanée des lésions cutanées était observée chez quatre patients; trois patients avaient des adénopathies régionales et 1 une atteinte viscérale ; la protéine ALK1 n'était exprimée par aucun de ces 8 lymphomes ; sept de ces patients sont décédés, en moyenne 11 mois après le diagnostic, de complications infectieuses et dans un cas, de la progression du lymphome. Il y avait enfin 10 cas de lymphomes B (7 immunoblastiques et 3 centroblastiques). L'atteinte était seulement cutanée dans 4 de ces 10 cas. Six patients avaient d'emblée une atteinte ganglionnaire et 3 une atteinte viscérale. Les traitements administrés étaient de la radiothérapie, de la chirurgie et le plus souvent de la chimiothérapie. Sept de ces patients décédaient en moyenne 10 mois après le diagnostic, le plus souvent de complications infectieuses et dans deux cas, de la progression du lymphome. Il serait certainement intéressant de pouvoir réévaluer ces données pronostiques car les patients dans cette étude ont été inclus pour certains avant la mise à disposition des antiprotéases.

Saggini et al ont publié une revue de la littérature de 16 cas de lymphomes T anaplasiques cutanés. Ces lymphomes étaient diagnostiqués à un âge moyen de 40 ans chez des sujets ayant le plus souvent moins de 200 CD4. L'analyse

histologique de ces cas a montré une extension en profondeur dans les tissus sous cutanés ou musculaires chez un quart des patients. Un décès était observé dans 12/16 cas, 3 liés au lymphome, 9 liés à l'immunodépression. La présence de l'EBV n'était identifiée que dans deux de ces cas en accord avec le fait que les virus ne semblent pas jouer un rôle prépondérant dans la physiopathologie des lymphomes T du sujet VIH. [86](Niveau de preuve 4)

### **Recommandation**

Les lymphomes cutanés chez les immunodéprimés sont rares. Il s'agit essentiellement de lymphomes B. Le bilan doit écarter un lymphome systémique, avec une localisation cutanée secondaire, relevant d'une prise en charge hématologique. La prise en charge thérapeutique d'un lymphome cutané chez un sujet immunodéprimé doit prendre en compte le niveau d'immunodépression. Elle doit faire discuter une éventuelle réduction de l'immunodépression chez les transplantés avec l'équipe des transplantateurs et une modification du traitement antirétroviral chez les sujets infectés par le VIH avec l'infectiologue. L'amélioration du statut immunitaire peut en effet contribuer à une régression du lymphome cutané. La tolérance hématologique de la chimiothérapie doit être particulièrement surveillée chez ces patients. Les chimiothérapies sont les mêmes que chez le sujet immunocompétent dans l'état actuel des connaissances. La place des anti-CD20 reste à définir. Il paraît important d'enregistrer les cas de lymphomes survenant chez les immunodéprimés dans les registres et en France dans la base du Groupe Français d'Etude des Lymphomes Cutanés afin d'améliorer la prise en charge de ces tumeurs. (Accord professionnel).

### **Références :**

1. Leblond V, Sutton L, Dorent R, Davi F, Bitker MO, Gabarre J, et al. Lymphoproliferative disorders after organ transplantation: a report of 24 cases observed in a single center. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1995 Apr;13(4):961-8.
2. Opelz G, Henderson R. Incidence of non-Hodgkin lymphoma in kidney and heart transplant recipients. *Lancet*. 1993 Dec 18-25;342(8886-8887):1514-6.
3. Cacciarelli TV, Green M, Jaffe R, Mazariegos GV, Jain A, Fung JJ, et al. Management of posttransplant lymphoproliferative disease in pediatric liver transplant recipients receiving primary tacrolimus (FK506) therapy. *Transplantation*. 1998 Oct 27;66(8):1047-52.
4. Shapiro R, Nalesnik M, McCauley J, Fedorek S, Jordan ML, Scantlebury VP, et al. Post-transplant lymphoproliferative disorders in adult and pediatric renal transplant patients receiving tacrolimus-based immunosuppression. *Transplantation*. 1999 Dec 27;68(12):1851-4.
5. Caillard S, Lachat V, Moulin B. Posttransplant lymphoproliferative disorders in renal allograft recipients: report of 53 cases of a French multicenter study. *PTLD French Working Group. Transpl Int*. 2000;13 Suppl 1:S388-93.
6. Gottschalk S, Rooney CM, Heslop HE. Post-transplant lymphoproliferative disorders. *Annu Rev Med*. 2005;56:29-44.
7. Opelz G, Dohler B. Lymphomas after solid organ transplantation: a collaborative transplant study report. *Am J Transplant*. 2004 Feb;4(2):222-30.

8. Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson DT, Wang C. Cancer after kidney transplantation in the United States. *Am J Transplant.* 2004 Jun;4(6):905-13.
9. Penn I. Cancers complicating organ transplantation. *N Engl J Med.* 1990 Dec 20;323(25):1767-9.
10. Knight JS, Tsodikov A, Cibrik DM, Ross CW, Kaminski MS, Blayney DW. Lymphoma after solid organ transplantation: risk, response to therapy, and survival at a transplantation center. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2009 Jul 10;27(20):3354-62.
11. Ghobrial IM, Habermann TM, Maurer MJ, Geyer SM, Ristow KM, Larson TS, et al. Prognostic analysis for survival in adult solid organ transplant recipients with post-transplantation lymphoproliferative disorders. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2005 Oct 20;23(30):7574-82.
12. Herzig KA, Juffs HG, Norris D, Brown AM, Gill D, Hawley CM, et al. A single-centre experience of post-renal transplant lymphoproliferative disorder. *Transpl Int.* 2003 Jul;16(7):529-36.
13. Muti G, Cantoni S, Oreste P, Klersy C, Gini G, Rossi V, et al. Post-transplant lymphoproliferative disorders: improved outcome after clinico-pathologically tailored treatment. *Haematologica.* 2002 Jan;87(1):67-77.
14. Leblond V, Dhedin N, Mamzer Bruneel MF, Choquet S, Hermine O, Porcher R, et al. Identification of prognostic factors in 61 patients with posttransplantation lymphoproliferative disorders. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2001 Feb 1;19(3):772-8.
15. Tsai DE, Hardy CL, Tomaszewski JE, Kotloff RM, Oltoff KM, Somer BG, et al. Reduction in immunosuppression as initial therapy for posttransplant lymphoproliferative disorder: analysis of prognostic variables and long-term follow-up of 42 adult patients. *Transplantation.* 2001 Apr 27;71(8):1076-88.
16. Molmenti EP, Nagata DE, Roden JS, Squires RH, Molmenti H, Fasola CG, et al. Post-transplant lymphoproliferative syndrome in the pediatric liver transplant population. *Am J Transplant.* 2001 Nov;1(4):356-9.
17. Hauke R, Smir B, Greiner T, Bierman P, Tarantolo S, Anderson J, et al. Clinical and pathological features of posttransplant lymphoproliferative disorders: influence on survival and response to treatment. *Ann Oncol.* 2001 Jun;12(6):831-4.
18. Dotti G, Fiocchi R, Motta T, Gamba A, Gotti E, Gridelli B, et al. Epstein-Barr virus-negative lymphoproliferative disorders in long-term survivors after heart, kidney, and liver transplant. *Transplantation.* 2000 Mar 15;69(5):827-33.
19. Younes BS, McDiarmid SV, Martin MG, Vargas JH, Goss JA, Busuttil RW, et al. The effect of immunosuppression on posttransplant lymphoproliferative disease in pediatric liver transplant patients. *Transplantation.* 2000 Jul 15;70(1):94-9.
20. Morrison VA, Dunn DL, Manivel JC, Gajl-Peczalska KJ, Peterson BA. Clinical characteristics of post-transplant lymphoproliferative disorders. *Am J Med.* 1994 Jul;97(1):14-24.
21. Armitage JM, Kormos RL, Stuart RS, Fricker FJ, Griffith BP, Nalesnik M, et al. Posttransplant lymphoproliferative disease in thoracic organ transplant patients: ten years of cyclosporine-based immunosuppression. *J Heart Lung Transplant.* 1991 Nov-Dec;10(6):877-86; discussion 86-7.

22. Hanto DW, Gajl-Peczalska KJ, Frizzera G, Arthur DC, Balfour HH, Jr., McClain K, et al. Epstein-Barr virus (EBV) induced polyclonal and monoclonal B-cell lymphoproliferative diseases occurring after renal transplantation. Clinical, pathologic, and virologic findings and implications for therapy. *Ann Surg.* 1983 Sep;198(3):356-69.
23. Bustami RT, Ojo AO, Wolfe RA, Merion RM, Bennett WM, McDiarmid SV, et al. Immunosuppression and the risk of post-transplant malignancy among cadaveric first kidney transplant recipients. *Am J Transplant.* 2004 Jan;4(1):87-93.
24. Webster AC, Craig JC, Simpson JM, Jones MP, Chapman JR. Identifying high risk groups and quantifying absolute risk of cancer after kidney transplantation: a cohort study of 15,183 recipients. *Am J Transplant.* 2007 Sep;7(9):2140-51.
25. Ho M, Miller G, Atchison RW, Breinig MK, Dummer JS, Andiman W, et al. Epstein-Barr virus infections and DNA hybridization studies in posttransplantation lymphoma and lymphoproliferative lesions: the role of primary infection. *J Infect Dis.* 1985 Nov;152(5):876-86.
26. Thomas JA, Hotchin NA, Allday MJ, Amlot P, Rose M, Yacoub M, et al. Immunohistology of Epstein-Barr virus-associated antigens in B cell disorders from immunocompromised individuals. *Transplantation.* 1990 May;49(5):944-53.
27. Svoboda J, Kotloff R, Tsai DE. Management of patients with post-transplant lymphoproliferative disorder: the role of rituximab. *Transpl Int.* 2006 Apr;19(4):259-69.
28. Swinnen LJ. Immune-cell treatment of Epstein-Barr-virus-associated lymphoproliferative disorders. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2006;19(4):839-47.
29. Haque T, Wilkie GM, Jones MM, Higgins CD, Urquhart G, Wingate P, et al. Allogeneic cytotoxic T-cell therapy for EBV-positive posttransplantation lymphoproliferative disease: results of a phase 2 multicenter clinical trial. *Blood.* 2007 Aug 15;110(4):1123-31.
30. Knight JS, Lan K, Bajaj B, Sharma N, Tsai DE, Robertson ES. A peptide-based inhibitor for prevention of B cell hyperproliferation induced by Epstein-Barr virus. *Virology.* 2006 Oct 10;354(1):207-14.
31. Farrell CJ, Lee JM, Shin EC, Cebrat M, Cole PA, Hayward SD. Inhibition of Epstein-Barr virus-induced growth proliferation by a nuclear antigen EBNA2-TAT peptide. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004 Mar 30;101(13):4625-30.
32. Choquet S, Leblond V, Herbrecht R, Socie G, Stoppa AM, Vandenberghe P, et al. Efficacy and safety of rituximab in B-cell post-transplantation lymphoproliferative disorders: results of a prospective multicenter phase 2 study. *Blood.* 2006 Apr 15;107(8):3053-7.
33. Ojha J, Islam N, Cohen DM, Marshal D, Reavis MR, Bhattacharyya I. Post-transplant lymphoproliferative disorders of oral cavity. Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics. [Case Reports Review]. 2008 May;105(5):589-96.
34. Vargas H, Nazeer T, Conti D, Parnes SM. Posttransplant lymphoproliferative disorder of the nasopharynx. *American journal of rhinology.* [Case Reports]. 2002 Jan-Feb;16(1):37-42.
35. Raut A, Huryn J, Pollack A, Zlotolow I. Unusual gingival presentation of post-transplantation lymphoproliferative disorder: a case report and review of the literature. Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics. [Case Reports Review]. 2000 Oct;90(4):436-41.

36. Hausdorff J, Davis E, Long G, Hoppe R, van der Pas M, Lassman C, et al. Non-Hodgkin's lymphoma of the paranasal sinuses: clinical and pathological features, and response to combined modality therapy. *The cancer journal from Scientific American*. 1997 Sep-Oct;3(5):303-11.
37. Leblond V, Davi F, Charlotte F, Dorent R, Bitker MO, Sutton L, et al. Posttransplant lymphoproliferative disorders not associated with Epstein-Barr virus: a distinct entity? *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1998 Jun;16(6):2052-9.
38. Ward HA, Russo GG, McBurney E, Millikan LE, Boh EE. Posttransplant primary cutaneous T-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol. [Case Reports]*. 2001 Apr;44(4):675-80.
39. Hanson MN, Morrison VA, Peterson BA, Stieglbauer KT, Kubic VL, McCormick SR, et al. Posttransplant T-cell lymphoproliferative disorders--an aggressive, late complication of solid-organ transplantation. *Blood*. 1996 Nov 1;88(9):3626-33.
40. Niaudet P. Posttransplant lymphoproliferative disease following renal transplantation: a multicenter retrospective study of 41 cases observed between 1992 and 1996. *French Speaking Transplantation Workshop. Transplant Proc*. 1998 Sep;30(6):2816-7.
41. Webb MC, Compton F, Andrews PA, Koffman CG. Skin tumours posttransplantation: a retrospective analysis of 28 years' experience at a single centre. *Transplant Proc*. 1997 Feb-Mar; 29(1-2):828-30.
42. Salama S, Todd S, Cina DP, Margetts P. Cutaneous presentation of post-renal transplant lymphoproliferative disorder: a series of four cases. *J Cutan Pathol*. 2010 Jun;37(6):641-53.
43. Ravat FE, Spittle MF, Russell-Jones R. Primary cutaneous T-cell lymphoma occurring after organ transplantation. *J Am Acad Dermatol*. 2006 Apr;54(4):668-75.
44. Ziegler JL, Beckstead JA, Volberding PA, Abrams DI, Levine AM, Lukes RJ, et al. Non-Hodgkin's lymphoma in 90 homosexual men. Relation to generalized lymphadenopathy and the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med*. 1984 Aug 30;311(9):565-70.
45. Revision of the case definition of acquired immunodeficiency syndrome for national reporting-- United States. Centers for Disease Control, Department of Health and Human Services. *Ann Intern Med*. 1985 Sep;103(3):402-3.
46. Bonnet F, Lewden C, May T, Heripret L, Jouglu E, Bevilacqua S, et al. Malignancy-related causes of death in human immunodeficiency virus-infected patients in the era of highly active anti-retroviral therapy. *Cancer*. 2004 Jul 15;101(2):317-24.
47. Thirlwell C, Sarker D, Stebbing J, Bower M. Acquired immunodeficiency syndrome-related lymphoma in the era of highly active antiretroviral therapy. *Clinical lymphoma. [Review]*. 2003 Sep;4(2):86-92.
48. Palmieri C, Treibel T, Large O, Bower M. AIDS-related non-Hodgkin's lymphoma in the first decade of highly active antiretroviral therapy. *QJM : monthly journal of the Association of Physicians. [Review]*. 2006 Dec;99(12):811-26.
49. Sarker D, Thirlwell C, Nelson M, Gazzard B, Bower M. Leptomeningeal disease in AIDS-related non-Hodgkin's lymphoma. *AIDS*. 2003 Apr 11;17(6):861-5.
50. Raphael M, Gentilhomme O, Tulliez M, Byron PA, Diebold J. Histopathologic features of high grade non-Hodgkin's lymphomas in acquired immunodeficiency syndrome. *The French Study*

Group of Pathology for Human Immunodeficiency Virus-Associated Tumors. Archives of pathology & laboratory medicine. 1991 Jan;115(1):15-20.

51. Ledergerber B, Telenti A, Egger M. Risk of HIV related Kaposi's sarcoma and non-Hodgkin's lymphoma with potent antiretroviral therapy: prospective cohort study. Swiss HIV Cohort Study. BMJ. 1999 Jul 3;319(7201):23-4.
52. Stebbing J, Gazzard B, Mandalia S, Teague A, Waterston A, Marvin V, et al. Antiretroviral treatment regimens and immune parameters in the prevention of systemic AIDS-related non-Hodgkin's lymphoma. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2004 Jun 1;22(11):2177-83.
53. Besson C, Goubar A, Gabarre J, Rozenbaum W, Pialoux G, Chatelet FP, et al. Changes in AIDS-related lymphoma since the era of highly active antiretroviral therapy. Blood. 2001 Oct 15;98(8):2339-44.
54. Highly active antiretroviral therapy and incidence of cancer in human immunodeficiency virus-infected adults. J Natl Cancer Inst. 2000 Nov 15;92(22):1823-30.
55. Carbone A. Emerging pathways in the development of AIDS-related lymphomas. The lancet oncology. [Review]. 2003 Jan;4(1):22-9.
56. Gisselbrecht C, Oksenhendler E, Tirelli U, Lepage E, Gabarre J, Farcet JP, et al. Human immunodeficiency virus-related lymphoma treatment with intensive combination chemotherapy. French-Italian Cooperative Group. Am J Med. [Clinical Trial Multicenter Study Research Support, Non-U.S. Gov't]. 1993 Aug;95(2):188-96.
57. Vaccher E, Tirelli U, Spina M, Talamini R, Errante D, Simonelli C, et al. Age and serum lactate dehydrogenase level are independent prognostic factors in human immunodeficiency virus-related non-Hodgkin's lymphomas: a single-institute study of 96 patients. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 1996 Aug;14(8):2217-23.
58. Straus DJ, Huang J, Testa MA, Levine AM, Kaplan LD. Prognostic factors in the treatment of human immunodeficiency virus-associated non-Hodgkin's lymphoma: analysis of AIDS Clinical Trials Group protocol 142--low-dose versus standard-dose m-BACOD plus granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. National Institute of Allergy and Infectious Diseases. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. [Clinical Trial Randomized Controlled Trial Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. 1998 Nov;16(11):3601-6.
59. Sparano JA, Lee JY, Kaplan LD, Levine AM, Ramos JC, Ambinder RF, et al. Rituximab plus concurrent infusional EPOCH chemotherapy is highly effective in HIV-associated B-cell non-Hodgkin lymphoma. Blood. 2010 Apr 15;115(15):3008-16.
60. Barta SK, Lee JY, Kaplan LD, Noy A, Sparano JA. Pooled analysis of AIDS malignancy consortium trials evaluating rituximab plus CHOP or infusional EPOCH chemotherapy in HIV-associated non-Hodgkin lymphoma. Cancer. 2012 Aug 15;118(16):3977-83.
61. Montoto S, Shaw K, Okosun J, Gandhi S, Fields P, Wilson A, et al. HIV status does not influence outcome in patients with classical Hodgkin lymphoma treated with chemotherapy using doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine in the highly active antiretroviral therapy era. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2012 Nov 20;30(33):4111-6.

62. Navarro JT, Lloveras N, Ribera JM, Oriol A, Mate JL, Feliu E. The prognosis of HIV-infected patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with chemotherapy and highly active anti-retroviral therapy is similar to that of HIV-negative patients receiving chemotherapy. *Haematologica*. 2005 May;90(5):704-6.
63. Oriol A, Ribera JM, Bergua J, Gimenez Mesa E, Grande C, Esteve J, et al. High-dose chemotherapy and immunotherapy in adult Burkitt lymphoma: comparison of results in human immunodeficiency virus-infected and noninfected patients. *Cancer*. 2008 Jul 1;113(1):117-25.
64. Kaplan LD, Lee JY, Ambinder RF, Sparano JA, Cesarman E, Chadburn A, et al. Rituximab does not improve clinical outcome in a randomized phase 3 trial of CHOP with or without rituximab in patients with HIV-associated non-Hodgkin lymphoma: AIDS-Malignancies Consortium Trial 010. *Blood*. [Clinical Trial Clinical Trial, Phase III Comparative Study Multicenter Study Randomized Controlled Trial Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. 2005 Sep 1;106(5):1538-43.
65. Castillo JJ, Echenique IA. Rituximab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone in HIV-associated non-Hodgkin lymphoma: a pooled analysis of 15 prospective studies. *Am J Hematol*. 2012 Mar;87(3):330-3.
66. Spina M, Jaeger U, Sparano JA, Talamini R, Simonelli C, Michieli M, et al. Rituximab plus infusional cyclophosphamide, doxorubicin, and etoposide in HIV-associated non-Hodgkin lymphoma: pooled results from 3 phase 2 trials. *Blood*. 2005 Mar 1;105(5):1891-7.
67. Berger TG, Kerschmann RL, Roth R, Schulze K, Zackheim HS. Sezary's syndrome and human immunodeficiency virus infection. *Archives of dermatology*. [Case Reports Letter]. 1995 Jun;131(6):739-41.
68. Burns MK, Kennard CD, Dubin HV. Nodular cutaneous B-cell lymphoma of the scalp in the acquired immunodeficiency syndrome. *J Am Acad Dermatol*. [Case Reports]. 1991 Nov;25 (5 Pt 2):933-6.
69. Burns MK, Cooper KD. Cutaneous T-cell lymphoma associated with HIV infection. *J Am Acad Dermatol*. [Case Reports Review]. 1993 Sep;29(3):394-9.
70. Castanet J, Lacour JP, Taillan B, Perrin C, Garnier G, Ortonne JP. Two cases of localized B-cell lymphoma in the acquired immunodeficiency syndrome. *Dermatology*. [Case Reports]. 1997;194(2):185-7.
71. Crane GA, Variakojis D, Rosen ST, Sands AM, Roenigk HH, Jr. Cutaneous T-cell lymphoma in patients with human immunodeficiency virus infection. *Archives of dermatology*. [Case Reports]. 1991 Jul;127(7):989-94.
72. Dreno B, Milpied-Homsi B, Moreau P, Bureau B, Litoux P. Cutaneous anaplastic T-cell lymphoma in a patient with human immunodeficiency virus infection: detection of Epstein-Barr virus DNA. *The British journal of dermatology*. [Case Reports]. 1993 Jul;129(1):77-81.
73. Dunphy CH. Primary cutaneous angiotropic large-cell lymphoma in a patient with acquired immunodeficiency syndrome. *Archives of pathology & laboratory medicine*. [Case Reports]. 1995 Aug;119(8):757-9.
74. Goldstein J, Becker N, DelRowe J, Davis L. Cutaneous T-cell lymphoma in a patient infected with human immunodeficiency virus type 1. Use of radiation therapy. *Cancer*. [Case Reports]. 1990 Sep 15;66(6):1130-2.

75. Myskowski PL. Cutaneous T-cell lymphoma and human immunodeficiency virus. The spectrum broadens. *Archives of dermatology*. [Comment Editorial Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. 1991 Jul;127(7):1045-7.
76. Nahass GT, Kraffert CA, Penneys NS. Cutaneous T-cell lymphoma associated with the acquired immunodeficiency syndrome. *Archives of dermatology*. [Case Reports]. 1991 Jul;127(7):1020-2.
77. Yates RA, Sabe K, Arzubigiaga C, Raffanti S, King L. Rapidly progressing nodule in a patient with the acquired immunodeficiency syndrome. Primary cutaneous B-cell lymphoma. *Archives of dermatology*. [Case Reports]. 1994 Dec;130(12):1553, 6.
78. Poiesz B, Dube D, Dube S, Love J, Papsidero L, Uner A, et al. HTLV-II-associated cutaneous T-cell lymphoma in a patient with HIV-1 infection. *N Engl J Med*. [Case Reports Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. 2000 Mar 30;342(13):930-6.
79. Bongiovanni M, Cappelletti A, D'Arminio Monforte A, Bini T. Cutaneous B-cells non-Hodgkin's lymphoma in a HIV-infected female. *Scandinavian journal of infectious diseases*. [Case Reports]. 2005;37(1):78-80.
80. Nakamura K, Katano H, Hoshino Y, Nakamura T, Hosono O, Masunaga A, et al. Human herpesvirus type 8 and epstein-barr virus-associated cutaneous lymphoma taking anaplastic large cell morphology in a man with HIV infection. *The British journal of dermatology*. [Case Reports]. 1999 Jul;141(1):141-5.
81. Zaragoza V, Martinez L, Perez-Ferriols A, Alegre V. [Cutaneous presentation of plasmablastic lymphoma in a patient with HIV Infection]. *Actas dermo-sifiliografi cas*. [Case Reports Letter]. 2008 Dec;99(10):820-1.
82. Hausermann P, Khanna N, Buess M, Itin PH, Battegay M, Dirnhofer S, et al. Cutaneous plasmablastic lymphoma in an HIV-positive male: an unrecognized cutaneous manifestation. *Dermatology*. [Case Reports]. 2004;208(3):287-90.
83. Hurtado-Cordovi J, Hanna L, Gotlieb V, Multz AS, Pigal A. A Case of an Unusually Aggressive Cutaneous Anaplastic Large T-Cell Lymphoma in an HIV Patient Treated with CHOP. *Case reports in oncological medicine*. 2011;2011:805893.
84. Kerschmann RL, Berger TG, Weiss LM, Herndier BG, Abrahms KM, Heon V, et al. Cutaneous presentations of lymphoma in human immunodeficiency virus disease. Predominance of T cell lineage. *Archives of dermatology*. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 1995 Nov;131(11):1281-8.
85. Beylot-Barry M, Vergier B, Masquelier B, Bagot M, Joly P, Souteyrand P, et al. The Spectrum of Cutaneous Lymphomas in HIV infection: a study of 21 cases. *Am J Surg Pathol*. 1999 Oct;23(10):1208-16.
86. Saggini A, Anemona L, Chimenti S, Sarmati L, Torti C, Di Stefani A, et al. HIV-associated primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma: a clinicopathological subset with more aggressive behavior? Case report and review of the literature. *J Cutan Pathol*. 2012 Dec;39(12):1100-9.



## 5 Prévention secondaire/ Surveillance

### 5.1 Modulation de l'immunosuppression chez le Transplanté

Au sein des équipes de transplantation, la modulation de l'immunosuppression est évoquée quasi-systématiquement :

- en cas de carcinome avec extension locale ou métastatique
- en cas de carcinomes cutanés récidivants
- mais aussi de plus en plus souvent dès la survenue d'un premier carcinome cutané.

Comme évoqué dans la partie 1.1.5.5., la diminution ou le changement du traitement immunosuppresseur s'accompagne d'une diminution des récurrences de carcinome cutané. Ainsi, lors de l'arrêt de toute immunosuppression en cas de retour en dialyse après transplantation rénale, il y a absence de récurrence [9](Niveau de preuve 4).

Un tel arrêt n'est bien sûr pas envisageable lorsque le greffon est fonctionnel. Deux attitudes se discutent alors :

- la minimisation du traitement
- et la conversion avec arrêt des anticalcineurines, remplacées par un inhibiteur de mTOR.

#### 5.1.1 La minimisation

De nombreuses équipes tendent à minimiser le traitement immunosuppresseur d'entretien pour prévenir non seulement la survenue de cancers, mais aussi les infections tardives et les complications métaboliques (diabète, dyslipidémie). La plupart des études se sont concentrées sur l'arrêt des stéroïdes, et aucune n'a montré une diminution de l'incidence des cancers cutanés. L'autre technique de minimisation est la diminution des anticalcineurines, souvent pour limiter ses effets néphrotoxiques. Dans l'étude prospective à 5 ans déjà citée, cette minimisation des anticalcineurines s'accompagne d'une diminution de la survenue de nouveaux carcinomes cutanés [30](Niveau de preuve 1). En diminuant la ciclosporine, on diminue le degré d'immunosuppression, mais on diminue aussi les concentrations d'une drogue qui favorise la croissance et la diffusion des tumeurs.

#### 5.1.2 La conversion pour un inhibiteur de mTOR

Plusieurs études non contrôlées ont signalé, chez des patients ayant déjà eu des carcinomes cutanés, une diminution du nombre de nouvelles tumeurs après arrêt de la ciclosporine, remplacée par du sirolimus ou de l'everolimus.

Cette diminution serait, au moins en partie, due à l'effet anti-angiogénique des inhibiteurs de mTOR. Deux études contrôlées sont venues renforcer ces données :

- l'étude CONVERT déjà citée (Cf 1.1.5.5.) [19](Niveau de preuve 1)
- et l'étude TUMORAPA.

Dans cette étude multicentrique randomisée incluant des transplantés rénaux qui ont développé au moins un carcinome épidermoïde cutané, la conversion à la rapamycine est associée à une diminution d'incidence de nouveaux carcinomes : 22% sous rapamycine versus 39% sous inhibiteurs de la calcineurine. De plus, ceux-ci surviennent plus tardivement [20](Niveau de preuve 1).

Malheureusement, dans cette étude comme dans de nombreuses autres, l'arrêt de la rapamycine a été rendue nécessaire chez 23% des patients du fait des effets indésirables liés à cette classe thérapeutique.

Ainsi, il semble bien que les inhibiteurs de mTOR soient supérieurs aux autres agents immunosuppresseurs, et donc à la minimisation, dans la prévention secondaire des récurrences de tumeurs cutanées. Cependant, les inhibiteurs de mTOR sont considérés comme des agents immunosuppresseurs moins puissants que les inhibiteurs de la calcineurine, et il est possible que la conversion corresponde en fait à une minimisation de l'immunosuppression.

### **Recommandation**

Il est recommandé lors de la survenue d'un carcinome épidermoïde chez le sujet immunodéprimé transplanté d'organe, de discuter l'attitude thérapeutique en RCP avec l'équipe de transplantation pour diminuer la posologie de la ciclosporine ou la remplacer par un inhibiteur de mTOR. (GRADE A)

### **Références :**

1. Andrés A. Cancer incidence after immunosuppressive treatment following kidney transplantation. *Crit Rec Oncol Hematol*, 2005,56 :71-85.
2. Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson DT et al. Cancer after kidney transplantation in the United States. *Am J Transplant*, 2004,4 :905-913.
3. Weir MR, Wali RK. Minimizing the risk of chronic allograft nephropathy. *Transplantation*, 2009,87:S14-S18.
4. Lunsford KE, Barbas AS, Brennan TV. Recent advances in immunosuppressive therapy for prevention of renal allograft rejection. *Curr Opin Organ Transplant*, 2011, 16(4):390-397.
5. Stegall MD, Raghavaiah S, Gloor JM. The (re)emergence of B cells in organ transplantation. *Curr Opin Organ Transplant*, 2010,15(4):451-455.
6. Qin Z, Blankenstein T. A cancer immunosurveillance controversy. *Nature*, 2004, 5: 3-4.
7. Hayakawa Y. Targeting NKG2D in tumor surveillance. *Expert Opin Ther Targets*, 2012, 16:587-599.
8. Siegal B, Levinton-Kriss S, Schiffer A, Sayar J, Engelberg I, Vonsover A, Ramon Y, Rubinstein E. Kaposi's sarcoma in immunosuppression. Possibly the result of a dual viral infection. *Cancer*, 1990, 65: 492-498.
9. Otley CC, Maragh SL. Reduction of immunosuppression for transplant-associated skin cancer: rationale and evidence of efficacy. *Dermatol Surg*. 2005, 31:163-168.
10. Taylor AM, Marcus R, Bradley JA. Post-Transplant Lymphoproliferative Disorders (PTLD) after solid organ transplantation. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2005, 56: 155-167.
11. O'Donovan P, Perrett CM, Zhang X et al. Azathioprine and UVA light generate mutagenic oxidative DNA damage. *Science*, 2005, 309: 1871-1874.
12. Basu A, Contreras A, Datta D et al. Overexpression of vascular endothelial growth factor and the development of post-transplantation cancer. *Cancer Res*, 2008, 68: 5689-5698.

13. Hojo M, Morimoto T, Maluccio U et al. Cyclosporin A induces cancer progression by a cell autonomous mechanism. *Nature*, 1999, 397: 530-534.
14. Vajdic C, McDonald S, McCredie M et al. Cancer incidence before and after kidney transplantation. *JAMA*, 2006, 296: 2823-2831.
15. Sampaio MS, Cho YW, Qazi Y et al. Posttransplant malignancy in solid organ adult recipients: an analysis of the US national transplant database. *Transplantation*, 2012, in press.
16. Webster A, Woodroffe R, Taylor R et al. Tacrolimus versus ciclosporine as primary immunosuppression for kidney transplant recipients: meta-analysis and meta-regression of randomized trial data. *BMJ*, 2005, 331: 810-815.
17. Kaufman H, Cherikh W, Cheng Y et al. Maintenance immunosuppression with target-of-rapamycin inhibitors is associated with a reduced incidence of de novo malignancies. *Transplantation*, 2005, 80: 883-889.
18. Campistol J, Eris J, Oberbauer R et al. Sirolimus therapy after early ciclosporine withdrawal reduces the risk for cancer in adult renal transplantation. *J Am Soc Nephrol*, 2006, 17: 581-589.
19. Schena F, Pascoe M, Alberu J et al. Conversion from calcineurin inhibitors to sirolimus maintenance therapy in renal allograft recipients: 24-month efficacy and safety results from the CONVERT trial. *Transplantation*, 2009, 87: 233-242.
20. Euvrard S, Morelon E, Rostaing L et al. TUMORAPA study group. Sirolimus and secondary skin cancer prevention in kidney transplantation. *New Engl J Med*, 2012, 367: 329-339.
21. Penn I. Occurrence of cancers in immunosuppressed organ transplant recipients. *Clin Transplant*, 1998, 1: 147-158.
22. Sheil AG. Cancer in dialysis and transplant patients. In : Morris PJ Editor. *Kidney Transplantation*. Philadelphia Saunders. 2001, p. 558-570.
23. Villeneuve PJ, Schaubel DE, Fenton SS et al. Cancer incidence among Canadian kidney transplant recipients. *Am J Transplant*, 2007, 7: 941-948.
24. Kessler M, Jay N, Molle R et al. Excess risk of cancer in renal transplant patients. *Tranpl Int*, 2006, 19: 908-914.
25. Zwald FO, Christenson LJ, Billingsley EM et al. Melanoma in solid organ organ transplant recipients. *Am J Transplant*, 2010, 10: 1297-1304.
26. Lanoy E, Costagliola D, Engels EA. Skin cancers associated with HIV infection and solid-organ transplantation among elderly adults. *Int J Cancer*, 2010, 126: 1724-1731.
27. Tan HA, Goh CL. Viral infections affecting the skin in organ transplant recipients: epidemiology and current management strategies. *Am J Clin Dermatol*, 2006, 7: 13-29.
28. De Koning MN, Weissenborn SJ, Abeni D et al. Prevalence and associated factors of beta-papillomaviruses infections in individuals without squamous cell carcinomas. *J Gen Virol*, 2009,90: 1611-1621.
29. Ulrich C, Kanitakis J, Stockfleth E et al. Skin cancer in organ transplant recipients- Where do we stand today? *Am J Transplant*, 2008, 8: 2192-2198.

30. Dantal J, Hourmant M, Cantarovitch D et al. Effect of long-term immunosuppression in kidneygraft recipients on cancer incidence: randomised comparison of two ciclosporin regimens. *Lancet*, 1998, 351: 623-628.

## 5.2 La prévention secondaire des carcinomes épidermoïdes cutanés

Prévention primaire	Eviter l'exposition au soleil Protection vestimentaire Application de crèmes de protection solaire
Prévention secondaire	Auto-examen cutané Surveillance dermatologique Traitement topique des kératoses actiniques En cas de tumeurs multiples ou récidivantes chez les transplantés Réduction de l'immunosuppression Rétinoïdes <i>per os</i>

La prévention secondaire correspond au dépistage précoce des tumeurs cutanées. Elle s'appuie à la fois sur l'auto-surveillance par le patient et sur le dépistage précoce par le dermatologue. La HAS a établi en 2007 des recommandations pour les patients transplantés. Elle peut également comporter la prescription de traitements topiques ou généraux visant à prévenir la survenue de lésions pré-cancéreuses ou cancéreuses.[1]

### 5.2.1 Auto-examen cutané

Cet auto-examen nécessite la participation active du patient ainsi qu'une formation par un dermatologue, un médecin ou une infirmière eux-mêmes formés à la prévention. La fréquence recommandée de l'auto-examen par la HAS est mensuelle.

Toute modification d'une lésion et toute lésion ne guérissant pas doit être signalée au médecin.

### 5.2.2 Examen dermatologique de dépistage précoce

Cet examen est mené par le dermatologue lors de visites régulières au moins annuelles. La première visite est réalisée de préférence avant la transplantation chez les transplantés d'organes. L'examen visera à identifier les facteurs de risque de cancer cutané, ainsi qu'à dépister et à traiter les lésions précancéreuses et les nouvelles lésions cancéreuses.

Les facteurs de risque de développer des cancers cutanés (détaillés dans le chapitre 2.3) sont essentiellement, les antécédents de cancers cutanés ou de lésions pré-cancéreuses, y compris les kératoses actiniques, un phototype I ou II, des antécédents de brûlures ou d'exposition chronique au soleil, des antécédents d'infection à papillomavirus, l'âge (plus élevé), la durée et l'intensité de l'immunosuppression (traitement, taux de CD4).

#### Recommandation

La fréquence des visites de surveillance dermatologique sera au moins annuelle et elle sera plus rapprochée si le patient présente des facteurs de risque. (Accord professionnel)

Le dermatologue doit examiner la peau et les muqueuses et rechercher des signes de dommages actiniques, des lésions verruqueuses, des lésions précancéreuses et cancéreuses. Il doit traiter les lésions précancéreuses et cancéreuses et proposer si nécessaire un traitement préventif des lésions précancéreuses et cancéreuses

### **5.2.3 Approches thérapeutiques pour la prévention des lésions pré-carcinomateuses et carcinomateuses chez les transplantés**

Ces traitements sont réservés aux patients transplantés ayant de nombreuses lésions précancéreuses ou ayant de nombreuses tumeurs cutanées. On distingue des traitements topiques et des traitements généraux.

#### **5.2.3.1 Traitements topiques**

Différents traitements topiques incluant les rétinoïdes topiques, l'imiquimod, le 5 Fluoro-uracile et la photothérapie dynamique, peuvent être proposés aux patients qui présentent de multiples kératoses actiniques pour les traiter et prévenir leur évolution vers des carcinomes épidermoïdes cutanés.

##### **5.2.3.1.1 Rétinoïdes topiques**

Une application quotidienne prophylactique de rétinoïde topique pendant 3 mois réduit significativement le nombre de lésions kératosiques par rapport au placebo (45% vs 23%). [2](Niveau de preuve 2)

##### **5.2.3.1.2 Imiquimod**

L'imiquimod topique dans une petite étude randomisée en double aveugle contre placebo (14 patients traités par imiquimod et 6 par placebo) diminue le nombre de lésions pré-cancéreuses et réduit la survenue de carcinomes épidermoïdes cutanés chez des transplantés rénaux.

L'imiquimod à 5% était appliqué 3 fois par semaine pendant 16 semaines sur le dos de la main ou sur l'avant-bras (<60 cm<sup>2</sup>); le suivi était de 8 mois. L'imiquimod réduisait le nombre de kératoses actiniques et de verrues. Il y avait moins de carcinomes épidermoïdes dans le bras imiquimod. [3](Niveau de preuve 2). Dans une seconde étude européenne incluant 43 transplantés (29 traités par imiquimod et 14 traités par le placebo), l'imiquimod appliquée selon le même schéma permettait de diminuer le nombre de kératoses actiniques de façon significative par rapport au placebo. [4](Niveau de preuve 2) Dans les deux études, la fonction rénale n'était pas altérée.

##### **5.2.3.1.3 le 5 Fluoro-uracile topique**

Dans la population générale le 5 Fluoro-uracile topique a l'AMM à la fois pour les kératoses actiniques et pour les maladies de Bowen. Ce produit prévient la survenue des kératoses actiniques 6 mois après la seconde application de 5 Fluoro-uracile topique à un an d'intervalle selon un schéma d'applications quotidiennes pendant 4 semaines les deux fois.[5](Niveau de preuve 2) Le 5 Fluoro-uracile topique à 5% semble supérieur en termes d'efficacité au 5 Fluoro-uracile topique à 0.5%. (revue de la littérature) et a l'AMM en France [6]

##### **5.2.3.1.4 Photothérapie dynamique**

Plusieurs études ont montré qu'un traitement par photothérapie dynamique permettait de réduire le nombre de kératoses actiniques chez les transplantés.

Ainsi dans une étude randomisée prospective en double aveugle contre placebo chez 17 transplantés rénaux présentant 129 kératoses actiniques essentiellement au niveau du visage deux zones lésionnelles différentes par malade étaient traitées à deux reprises à 7 jours d'intervalle l'une par photothérapie dynamique-Metvix et l'autre par photothérapie-placebo. Au 4ème mois, il y avait 13/17 réponses complètes dans le bras Metvix et aucune dans le bras placebo. La tolérance était correcte (érythème, œdème, croûtes). [7](Niveau de preuve 2) Dans une étude ouverte randomisée incluant 81 transplantés 476 lésions étaient traitées par photothérapie dynamique (J1, J8, M3, M9, M15) et une zone contrôle par d'autres traitements spécifiques (83% cryothérapie à J1, M3, M9, M15). A M3, la photothérapie dynamique diminuait significativement la survenue de nouvelles kératoses actiniques par rapport aux autres traitements. Mais cet effet n'était pas maintenu à M27. Il y avait moins d'hypo-pigmentation cutanée à M27 dans le bras photothérapie dynamique. [8](Niveau de preuve 2) Dans un essai contrôlé randomisé chez 40 transplantés la photothérapie dynamique ne prévient pas la survenue de nouveaux carcinomes épidermoïdes cutanés et à tendance à diminuer le nombre de kératoses actiniques sans que la différence soit significative. [9](Niveau de preuve 1) Chez 50 sujets issus de la population générale ayant une maladie de Bowen documentée histologiquement, le taux de réponse complète clinique sans rechute à 2 ans est évalué à 80%. [10](Niveau de preuve 3) Le taux de réponse clinique est estimé à 76% à 16 mois après 2 séances de photothérapie dynamique dans une étude rétrospective d'une cinquantaine de cas. [11](Niveau de preuve 3) Dans une étude chez des transplantés 2/4 maladies de Bowen récidivaient après le traitement par photothérapie dynamique. [11](Niveau de preuve 4)

L'administration de 5 Fluoro-uracile topique (2 applications /jour pendant 3 semaines) a été comparée à un traitement par photothérapie dynamique (2 cycles à une semaine d'intervalle) chez 8 transplantés dans une étude ouverte randomisée. Les patients étaient évalués pour l'obtention d'une rémission complète et pour la tolérance à 1 mois, 3 mois et 6 mois après le traitement. Le taux de réponse et la tolérance étaient significativement meilleurs dans le bras photothérapie dynamique [5](Niveau de preuve 2)

Les lésions pré-cancéreuses qui persistent malgré l'administration d'un traitement local bien conduit doivent être biopsiées.

### 5.2.3.2 Traitements systémiques

Ces traitements sont réservés aux patients ayant des antécédents de multiples carcinomes épidermoïdes cutanés.

La réduction de l'immunosuppression chez le transplanté est en général proposée en première intention aux patients transplantés ayant des antécédents de multiples carcinomes épidermoïdes cutanés. La minimisation de l'immunosuppression et la conversion pour un inhibiteur de mTOR contribue à réduire le risque de lésions précancéreuses et de carcinomes épidermoïdes cutanés et fait l'objet d'un chapitre à part (5.1)

#### 5.2.3.2.1 Les Rétinoïdes oraux

Si l'administration d'inhibiteurs de mTOR n'est pas efficace ou contre-indiquée chez un transplanté, d'autres produits peuvent être administrés. L'acitretine est un rétinoïde oral qui a démontré son efficacité dans la prévention des carcinomes épidermoïdes cutanés dans la population générale et chez le transplanté

d'organes. [12, 14](Niveau de preuve 2 à 1) Les rétinoïdes ont plusieurs modes d'action: ils induisent l'arrêt de la croissance cellulaire et l'apoptose des cellules tumorales, Ils sont immunomodulateurs. Ils agissent sur la différenciation cellulaire. Ils inhibent la réplication de l'HPV. [15] Un effet rebond peut être observé à l'arrêt du traitement.[16]

Cette approche thérapeutique avec les rétinoïdes per os était proposée en première intention chez les patients transplantés développant de multiples carcinomes épidermoïdes cutanés. Mais elle présente des limites liées à une tolérance parfois médiocre (essentiellement xérose cutanéomuqueuse, alopecie réversible, fragilité épidermique et desquamation) et à l'arrêt des rétinoïdes de nouvelles tumeurs apparaissent en général. Le recours à de fortes posologies au long cours (supérieures à 0.5 mg/kg/j), souvent mal tolérées, est nécessaire pour obtenir l'effet préventif. Il est recommandé d'augmenter progressivement la posologie lors de l'initiation du traitement pour améliorer la tolérance en débutant à la posologie initiale de 10 mg un jour sur deux par exemple. Le bilan hépatique et lipidique doit être surveillé. L'administration concomitante de tétracyclines, de dérivés de la vitamine A, et de méthotrexate est contre-indiquée. Il s'agit d'un produit tératogène.

De petites doses quotidiennes de capecitabine orale qui est la prodrogue du 5-Fluoro-uracile semblent être efficaces dans la prévention des carcinomes épidermoïdes cutanés.[17, 18](Niveau de preuve 3) Les principaux effets indésirables sont une diarrhée, un syndrome main pied et une mucite. Les fonctions rénales et hépatiques doivent être surveillées.

Enfin, l'administration de celecoxib est efficace pour la prévention des carcinomes épidermoïdes cutanés mais on ne dispose pas de résultats d'études chez les immunodéprimés. [19](Niveau de preuve 1)

En conclusion, l'application de ces mesures de prévention secondaire peut concourir à diminuer la morbidité et la mortalité chez les transplantés.

#### **Recommandation**

Chez les patients transplantés ayant de nombreux carcinomes épidermoïdes cutanés, des traitements topiques (rétinoïdes, imiquimod, 5-FU topique, photothérapie dynamique), ou des traitements systémiques (réduction de l'immunosuppression, rétinoïdes oraux) peuvent être proposés pour la prévention secondaire des carcinomes épidermoïdes cutanés. (Accord professionnel)

#### **Références :**

1. Ritchie SA, Patel MJ, Miller SJ. Therapeutic options to decrease actinic keratosis and squamous cell carcinoma incidence and progression in solid organ transplant recipients: a practical approach. *Dermatol Surg.* 2012 Oct;38(10):1604-21.
2. Euvrard S, Verschoore M, Touraine JL, Dureau G, Cochat P, Czernielewski J, et al. Topical retinoids for warts and keratoses in transplant recipients. *Lancet.* 1992 Jul 4;340(8810):48-9.
3. Brown VL, Atkins CL, Ghali L, Cerio R, Harwood CA, Proby CM. Safety and efficacy of 5% imiquimod cream for the treatment of skin dysplasia in high-risk renal transplant recipients: randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Archives of dermatology.* 2005 Aug;141(8):985-93.

4. Ulrich C, Bichel J, Euvrard S, Guidi B, Proby CM, van de Kerkhof PC, et al. Topical immuno-modulation under systemic immunosuppression: results of a multicentre, randomized, placebo-controlled safety and efficacy study of imiquimod 5% cream for the treatment of actinic keratoses in kidney, heart, and liver transplant patients. *The British journal of dermatology*. 2007 Dec;157 Suppl 2:25-31.
5. Perrett CM, McGregor JM, Warwick J, Karran P, Leigh IM, Proby CM, et al. Treatment of post-transplant premalignant skin disease: a randomized inpatient comparative study of 5-fluorouracil cream and topical photodynamic therapy. *The British journal of dermatology*. [Comparative Study Randomized Controlled Trial Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2007 Feb;156(2):320-8.
6. Kaur RR, Alikhan A, Maibach HI. Comparison of topical 5-fluorouracil formulations in actinic keratosis treatment. *J Dermatolog Treat*. 2010 Sep;21(5):267-71.
7. Dragieva G, Prinz BM, Hafner J, Dummer R, Burg G, Binswanger U, et al. A randomized controlled clinical trial of topical photodynamic therapy with methyl aminolaevulinate in the treatment of actinic keratoses in transplant recipients. *The British journal of dermatology*. 2004 Jul;151(1):196-200.
8. Wennberg AM, Stenquist B, Stockfleth E, Keohane S, Lear JT, Jemec G, et al. Photodynamic therapy with methyl aminolevulinate for prevention of new skin lesions in transplant recipients: a randomized study. *Transplantation*. 2008 Aug 15;86(3):423-9.
9. De Graaf YG, Kennedy C, Wolterbeek R, Collen AF, Willemze R, Bouwes Bavinck JN. Photodynamic therapy does not prevent cutaneous squamous-cell carcinoma in organ-transplant recipients: results of a randomized-controlled trial. *The Journal of investigative dermatology*. [Randomized Controlled Trial Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2006 Mar;126(3):569-74.
10. De Haas ER, Sterenborg HJ, Neumann HA, Robinson DJ. Response of Bowen disease to ALA-PDT using a single and a 2-fold illumination scheme. *Archives of dermatology*. [Letter Randomized Controlled Trial]. 2007 Feb;143(2):264-5.
11. Dragieva G, Hafner J, Dummer R, Schmid-Grendelmeier P, Roos M, Prinz BM, et al. Topical photodynamic therapy in the treatment of actinic keratoses and Bowen's disease in transplant recipients. *Transplantation*. [Clinical Trial]. 2004 Jan 15;77(1):115-21.
12. George R, Weightman W, Russ GR, Bannister KM, Mathew TH. Acitretin for chemoprevention of non-melanoma skin cancers in renal transplant recipients. *Australas J Dermatol*. 2002 Nov;43(4):269-73.
13. Harwood CA, Leedham-Green M, Leigh IM, Proby CM. Low-dose retinoids in the prevention of cutaneous squamous cell carcinomas in organ transplant recipients: a 16-year retrospective study. *Archives of dermatology*. 2005 Apr;141(4):456-64.
14. Bavinck JN, Tieben LM, Van der Woude FJ, Tegzess AM, Hermans J, ter Schegget J, et al. Prevention of skin cancer and reduction of keratotic skin lesions during acitretin therapy in renal transplant recipients: a double-blind, placebo-controlled study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1995 Aug;13(8):1933-8.
15. De Graaf YG, Euvrard S, Bouwes Bavinck JN. Systemic and topical retinoids in the management of skin cancer in organ transplant recipients. *Dermatol Surg*. 2004 Apr;30(4 Pt 2):656-61.



16. Kelly JW, Sabto J, Gurr FW, Bruce F. Retinoids to prevent skin cancer in organ transplant recipients. *Lancet*. 1991 Nov 30;338(8779):1407.
17. Jirakulaporn T, Endrizzi B, Lindgren B, Mathew J, Lee PK, Dudek AZ. Capecitabine for skin cancer prevention in solid organ transplant recipients. *Clinical transplantation*. 2011 Jul-Aug;25(4):541-8.
18. Endrizzi B, Ahmed RL, Ray T, Dudek A, Lee P. Capecitabine to Reduce Nonmelanoma Skin Carcinoma Burden in Solid Organ Transplant Recipients. *Dermatol Surg*. 2013 Feb 4.
19. Elmets CA, Viner JL, Pentland AP, Cantrell W, Lin HY, Bailey H, et al. Chemoprevention of nonmelanoma skin cancer with celecoxib: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Natl Cancer Inst*. 2010 Dec 15;102(24):1835-44.

### 5.3 Conclusion

Le risque accru de certains cancers, à la fois chez les sujets transplantés d'organes et chez les patients infectés par le VIH, illustre le rôle important du système immunitaire dans le contrôle du développement des cancers.

Différents virus ont un rôle dans la survenue de cancers cutanés chez les immunodéprimés. Il s'agit essentiellement du virus HPV associé aux carcinomes épidermoïdes cutanéomuqueux, du virus HHV-8 associé au sarcome de Kaposi, du virus EBV associé à certains lymphomes cutanés, et récemment du Polyomavirus associé au carcinome de Merkel. Chez les transplantés les anticalcineurines, qui restent une composante majeure du traitement immunosuppresseur d'entretien sont impliqués dans la survenue et la dissémination de tumeurs.

Les cancers cutanés sont les plus fréquents après transplantation. Parmi eux, les carcinomes représentent 95% des tumeurs cutanées observées. Le risque de carcinome épidermoïde cutané est multiplié par 100, celui de carcinome basocellulaire par 10 ; la maladie de Kaposi, les mélanomes, les carcinomes de Merkel sont également plus fréquemment observés chez les transplantés que dans la population générale. Chez le patient infecté par le VIH, il existe essentiellement un risque de maladie de Kaposi et de carcinomes cutanés mais à un moindre degré que chez les transplantés. Il existe par contre un risque particulièrement élevé de carcinome de Merkel. Les lymphomes cutanés restent rares tant chez les transplantés que chez les patients infectés par le VIH mais ont des caractéristiques communes avec une prépondérance de lymphomes B et de lymphomes T anaplasiques. Les tumeurs cutanées de l'immunodéprimé sont souvent caractérisées par leur évolutivité justifiant une prise en charge thérapeutique rapide.

La modulation de l'immunosuppression doit être discutée en RCP avec l'équipe de transplantation ou avec l'infectiologue. Chez le transplanté d'organe, la seule classe d'immunosuppresseurs ayant un effet anti-tumoral documenté est celle des inhibiteurs de mTOR en particulier pour les carcinomes épidermoïdes cutanés. Leur utilisation reste cependant limitée, en grande partie du fait de leur tolérance. Chez le patient infecté par le VIH, l'amélioration du statut immunitaire par l'introduction ou la modification du traitement antirétroviral peut permettre de voir régresser certaines tumeurs cutanées comme essentiellement la maladie de Kaposi.

La prise en charge spécifique médicale ou chirurgicale de la tumeur doit être discutée en RCP ; elle est en général similaire à celle du sujet

immunocompétent. Lorsque la tumeur est en place, la prise en charge chirurgicale doit être rapide en raison du risque d'évolutivité. L'intérêt de la procédure du ganglion sentinelle reste à évaluer pour les carcinomes épidermoïdes cutanés. La fréquence de la surveillance clinique sera adaptée au risque de récurrence souvent plus élevé que chez le sujet immunocompétent.

Les patients qui développent des tumeurs cutanées photo-induites et/ou ayant des facteurs de risque pour les tumeurs cutanées photo-induites, seront informés sur la prévention solaire. Un examen dermatologique cutanéomuqueux sera réalisé de préférence avant la transplantation, dans les 6 mois après celle-ci, puis de façon annuelle. On enseignera également l'auto-examen du tégument à ces patients.