

# LA CANCÉROGENÈSE DANS LA PEAU DE PATIENTS TRANSPLANTÉS RÉNAUX

G.E. PIÉRARD (1, 2), C. PIÉRARD-FRANCHIMONT (3), P. DELVENNE (4)

**RÉSUMÉ :** Toute greffe d'organe s'accompagne de l'induction et de l'entretien d'un état d'immunosuppression. Les modalités des traitements immunosuppresseurs ont évolué au cours du temps avec une amélioration de la survie des greffons. Les effets se marquent aussi au niveau de la peau et de sa cancérogenèse qui est particulièrement active pour le carcinome spinocellulaire. Un survol de la littérature médicale récente semble indiquer l'importance de répertorier les carcinomes spinocellulaires, les kératoses actiniques, les kératoses séborrhéiques et les kératoacanthomes avant et dans le suivi d'une greffe. La gravité des carcinomes tient à leur multiplicité et à la survenue progressive de lésions biologiquement plus agressives. La prévention des lésions repose sur une protection solaire stricte dès la transplantation et sur l'adoption de stratégies immunosuppressives adaptées.

**MOTS-CLÉS :** Greffe d'organe - Cancer cutané - Carcinome spinocellulaire - Kératose actinique - Kératose séborrhéique - Kératoacanthome - Immunosuppression

**SKIN CARCINOGENESIS IN RENAL TRANSPLANT RECIPIENTS**  
**SUMMARY :** Organ transplants are bound to the induction and upkeep of immunosuppression. The immunomodulatory regimen modalities have changed over time with an improvement of the average graft survival. The effects are also present on the skin and its cancerogenesis which is particularly activated for the squamous cell carcinoma. A review of the recent medical literature reveals the importance of searching squamous cell carcinomas, actinic keratoses, seborrheic keratoses and keratoacanthomas before and after organ transplants. The severity of the carcinomas is due to their multiplicity and to the progressive occurrence of more aggressive lesions. Prevention relies on a strict adherence to sun protection after transplantation and on refined immunosuppressive strategies.  
**KEYWORDS :** Organ transplant - Skin cancer - Squamous cell carcinoma - Actinic keratosis - Seborrheic keratosis - Keratoacanthoma - Immunosuppression

## INTRODUCTION

Certaines maladies touchent si sévèrement un organe particulier qu'elles peuvent mettre la vie en danger. Dans ce cas, la transplantation d'organes, lorsqu'elle est possible, devient un traitement salvateur. Le patient doit cependant être placé sous un contrôle immunosuppresseur strict afin de prévenir et traiter tout rejet d'organe. Les effets iatrogènes qui en résultent ne sont pas rares, et diverses manifestations cutanées particulières surviennent chez les patients transplantés d'organes. Un des problèmes majeurs est représenté par la survenue d'infections diverses et de cancers cutanés multiples compromettant gravement la qualité de vie à long terme, voire même le pronostic vital (1-4).

Les néoplasies cutanées des patients transplantés sont diverses, incluant le mélanome, la maladie de Kaposi, les carcinomes anogénitaux et d'autres tumeurs plus rares (3). Cependant, la vaste majorité des tumeurs correspond au carcinome spinocellulaire (CSC) ou au carcinome basocellulaire (CBC) qui représentent les cancers les plus fréquents tant dans la population générale qu'après transplantation (1-4). Certains cancers cutanés qui se développent chez le patient transplanté pourraient probablement être évités par une prévention précoce reposant à la fois sur une protection solaire stricte et sur un choix adapté des agents immunosuppresseurs, soit dans leurs doses, soit dans leur nature.

Les transplantations d'organes sont intimement liées à une immunosuppression contrôlée. Les modalités du contrôle immunitaire ont considérablement évolué au fil du temps. La ciclosporine, l'azathioprine et la prednisolone en associations ont été supplantées en partie par le tacrolimus qui est un inhibiteur de la calcineurine et, plus récemment, par le sirolimus qui est un inhibiteur de mTOR (cible de la rapamycine) (5). Les bénéfices relatifs à la survie des greffons sont confirmés par de nombreux travaux. Ces traitements sont, cependant, responsables d'une augmentation du nombre de cancers cutanés (1-4, 6, 7). Dans ce domaine, l'accent est mis essentiellement sur le CSC. Globalement, l'accroissement de la prévalence

(1) Chargé de Cours honoraire, Laboratoire LABIC, Département des Sciences cliniques, Université de Liège et Service de Dermatopathologie, CHU de Liège, Site du Sart Tilman, Liège, Belgique.

(2) Professeur honoraire, Université de Franche-Comté, Besançon, France.

(3) Chargé de cours adjoint, Université de Liège, Service de Dermatopathologie, CHU de Liège, Site du Sart Tilman, Liège, Belgique.

(4) Professeur ordinaire, Chef de Service, Service de Dermatopathologie, CHU de Liège, Site du Sart Tilman, Liège, Belgique.

de ces cancers cutanés chez le greffé rénal est estimé à 250 fois ce qu'elle est dans la population normale caucasienne (8). L'accroissement n'atteint que 20 fois en ce qui concerne le CBC (9).

Les précurseurs ou simulants des CSC sont, en particulier, induits par les radiations ultraviolettes (UV) ou par des infections par des papillomavirus humains (HPV) (10). C'est ainsi que l'attention est attirée vers les kératoses actiniques (KA), les kératoses séborrhéiques (11) et les kératoacanthomes au-delà des CCS avérés.

#### LA CASCADE DU CARCINOME SPINO-CELLULAIRE

La plupart des CSC cutanés trouvent leur origine au niveau d'une KA (10, 12). La prévalence de cette affection est en croissance continue dans nos populations. Cette filiation est activée après une transplantation rénale (13). Les critères de transformation maligne sont habituellement déterminés par l'examen dermatopathologique. Cependant, ils s'avèrent différents selon le laboratoire. Néanmoins, tous s'accordent pour dire que le risque dépend du phototype, de l'intensité de l'exposition solaire, de la latitude, de l'altitude, de l'âge et des circonstances socio-culturelles (12). Le risque est significativement accru chez le patient immunodéprimé.

Une autre connexion associe le CSC et le kératoacanthome. En cas d'immunodépression induite, le kératoacanthome voit sa réaction inflammatoire être réduite à une portion congrue, et la tumeur ne poursuit pas son involution clinique habituelle. La lésion ressemble alors à un CSC et se comporte comme tel.

Les kératoses séborrhéiques sont des lésions bénignes qui ne sont pas à l'origine de CSC. Elles sont plus fréquentes dans les populations âgées à peau blanche (14). Un rôle possible a été attribué à l'exposition solaire (11). Une étude a indiqué que la prévalence des kératoses séborrhéiques était accrue chez les transplantés rénaux et était stimulée par la durée du temps écoulé depuis la greffe (11). Près de 20 % des patients présentaient un CSC, 16 % avaient un CBC et 2 % un mélanome. Parmi eux, 10 % avaient plusieurs cancers cutanés. Les patients porteurs de kératoses séborrhéiques présentaient un risque triplé de développer un de ces cancers (11). Le risque était majoré pour les CBC. Les patients avec un nombre élevé de

kératoses séborrhéiques avaient un risque plus élevé de tumeurs cutanées malignes.

Le risque de développer un carcinome cutané augmente avec l'ancienneté de la transplantation d'organes. De ce fait, après 20 ans d'immunosuppression, au moins la moitié des patients est concernée par cette problématique. Le délai d'apparition après la greffe s'étend pendant environ 7 à 40 ans, mais il peut être inférieur chez les sujets les plus âgés qui présentent une héliodermie et ceux qui se déclarent héliophiles. L'augmentation du risque chez les patients transplantés par rapport à la population générale est estimée à 100 fois pour les CSC et seulement à 10 fois pour les CBC (4).

Les carcinomes cutanés des patients transplantés siègent presque exclusivement sur les parties découvertes, essentiellement la tête, le cou, le dos des mains et des avant-bras, ainsi que sur la poitrine et les jambes. Les lésions sont fréquemment multiples, survenant de manière synchrone et/ou successive. A partir du premier CSC, un deuxième peut être attendu chez près de la moitié des patients dans les 2 ou 3 ans qui suivent (15). De plus, près de 30 à 40 % des patients ayant présenté un CSC développent également des CBC. Les patients ont également d'autres tumeurs multiples incluant des kératoses actiniques, des carcinomes *in situ*, de Bowen, des kératoacanthomes ou des fibroxanthomes atypiques (16, 17). La coexistence de ces différentes néoplasies rend leur diagnostic clinique particulièrement difficile, d'autant plus qu'elles sont souvent associées à des verrues parfois inflammatoires (18). Dans ce cas, l'examen histopathologique devrait permettre de les distinguer d'un CSC, d'une kératose pré-maligne ou d'un kératoacanthome (19, 20).

Certaines méthodes analytiques non invasives sont applicables à la problématique de la détection et de l'identification de tumeurs cutanées superficielles de la cascade des CSC (10, 12). Notre expérience personnelle nous incite à suggérer deux méthodes : d'une part, la biopsie de surface (ou stripping de couche cornée au cyanoacrylate) selon la procédure du 3S. Bio-kit® (Courage et Khazaka, Visé) (21) et, d'autre part, l'examen sous caméra à UV (Visioscan®, Courage et Khazaka) (22). Ces contrastes dans les degrés de mélanisation et d'organisation structurale de l'épiderme sont mieux perçus (Figures 1-4).

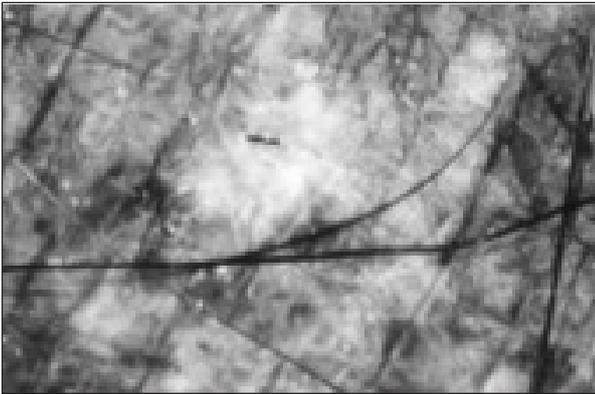


Figure 1. Aspect hétérogène au Visioscan® de la surface cutanée exposée chroniquement au soleil dénotant une zone de risque de photocarcinogénèse chez un patient porteur d'une greffe rénale.

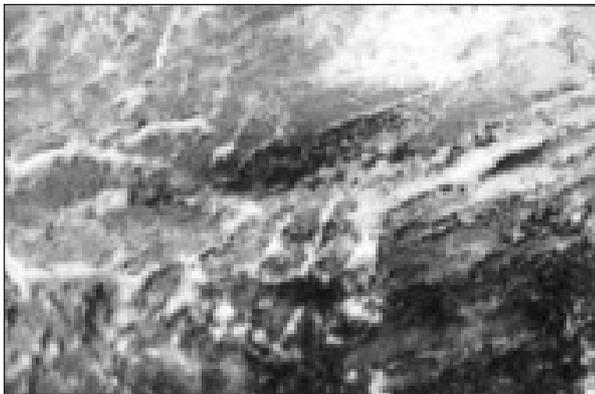


Figure 2. Territoire cutané photoexposé révélant une modification focale notoire de la maturation normale de l'épiderme chez un patient immunodéprimé pour le contrôle d'une greffe cardiaque.

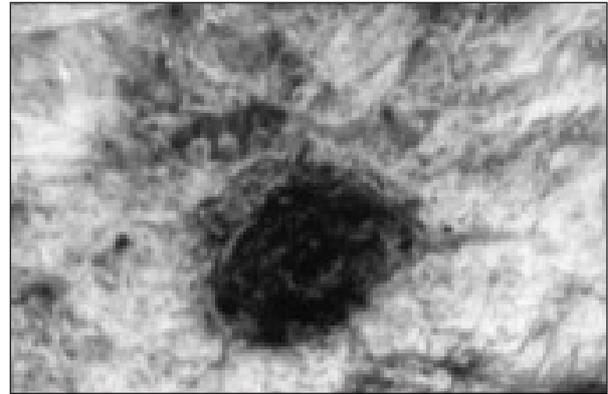


Figure 3. Apparition récente d'une lésion pigmentaire chez un greffé rénal.



Figure 4. Apparition récente d'une macule dépigmentée chez un greffé rénal.

La multiplicité des divers carcinomes expose les patients greffés à un risque plus élevé de lésions agressives se manifestant par des récurrences locales et/ou une évolution métastatique (23). La profondeur de l'envahissement histopathologique du derme, le manque de différenciation cellulaire, la taille de la lésion, certaines localisations particulières, l'âge plus avancé du patient, l'intensité cumulée de l'exposition solaire et la présence de tumeurs extra-cutanées constituent des facteurs péjoratifs pour le pronostic.

L'exposition solaire est déterminante dans l'atteinte préférentielle des zones découvertes des sujets à peau claire (24). Les principaux effets induits par les rayons UV sur la peau sont aggravés par les traitements immunosuppresseurs. Les expositions solaires avant transplantation interviennent également, notamment les antécédents de travail à l'extérieur et de séjour prolongé en région tropicale. L'aspect

de la mélanodermie infraclinique, révélée au Visioscan®, est un indicateur de risque (22).

La responsabilité des traitements immunosuppresseurs dans l'apparition des carcinomes cutanés a été établie et la diminution du nombre des néoplasies suivant la réduction ou l'arrêt de ces traitements a été documentée (25). Néanmoins, l'évaluation précise du rôle d'un agent immunosuppresseur est difficile en raison de l'apparition relativement tardive des carcinomes, de l'intervention des HPV et des UV, en association avec d'autres facteurs co-carcinogènes, dermatologiques et génétiques.

Le rôle des HPV a été évoqué du fait de l'association fréquente de verrues et de carcinomes (18, 25). Néanmoins, certains patients peuvent présenter des verrues pendant plusieurs années sans développer de carcinome. Le rôle exact des HPV reste incertain, car ils sont détectés dans la peau saine et au niveau des follicules pileux tant chez les sujets greffés que chez les sujets immunocompétents (12, 26). Il semble que leur rôle carcinogène possible dans les

tumeurs cutanées ne soit pas toujours lié à des types dits «à haut risque», comme dans les cancers du col utérin, mais plutôt à leur multiplicité et/ou à leur persistance pendant plusieurs années.

## CONCLUSION

Les carcinomes cutanés sont fréquents après diverses transplantations d'organes. Leur prévention passe, d'une part, par l'éducation des patients transplantés au sujet de la protection solaire et, d'autre part, par une consultation médicale dans un environnement propice pour déceler et diagnostiquer avec précision toute lésion débutante suspecte de néoplasie cutanée. Cet examen clinique peut, entre des mains expertes, être conforté par des évaluations analytiques non invasives s'appuyant par des méthodes de la bioingénierie cutanée. Cette procédure est implémentée avant la transplantation et répétée tous les 6 à 12 mois après la greffe, permettant une détection avec confirmation dermatopathologique éventuelle et un traitement précoce des lésions récidivantes ou nouvelles. Toute cette stratégie est contraignante pour être efficace (27, 28). Les évolutions des dernières années, liées à l'emploi d'inhibiteurs de mTOR, indiquent une réduction de l'induction de carcinomes spinocellulaires cutanée chez les patients transplantés (5, 29-33).

## BIBLIOGRAPHIE

- Jensen P, Møller B, Hansen S.— Skin cancer in kidney and heart transplant recipients and different long-term immunosuppressive therapy regimens. *J Am Acad Dermatol*, 2000, **42**, 307.
- Stockfleth E, Ulrich C, Meyer T, et al.— Epithelial malignancies in organ transplant patients : clinical presentation and new methods of treatment. *Recent Results Cancer Res*, 2002, **160**, 251-258.
- Euvrard S, Kanitakis J, Claudy A.— Skin cancers after organ transplantation. *N Engl J Med*, 2003, **348**, 1681-1691.
- Quatresooz P, Piérard GE, Paquet P, et al.— Cancers cutanés après transplantation d'organe, un revers de médaille. *Rev Med Liege*, 2007, **62**, 663-668.
- Opelz G, Unterrainer C, Süsal C, et al.— Immunosuppression with mammalian target of rapamycin inhibitor and incidence of post-transplant cancer in kidney transplant recipients. *Nephrol Dial Transpl*, 2016, **31**, 1360-1367.
- Kauffman HM, Cherikh WS, McBride MA, et al.— Post-transplant de novo malignancies in renal transplant recipients: the past and present. *Transpl Int*, 2006, **19**, 607-620.
- McQuillan RF, O'Seaghda CM, Bagatto A, et al.— The effect of switching from calcineurin inhibitor to sirolimus on the incidence of skin cancers in kidney transplant recipients. *J Eur Acad Dermatol*, 2009, **23**, 330-331.
- Maloney F, Comber H, O'Lorcain P, et al.— A population based study of skin cancers in renal transplant recipients. *Br J Dermatol*, 2006, **154**, 498-504.
- Ramsay HM, Fryer AA, Reece S, et al.— Clinical risk factors associated with nonmelanoma skin cancer in renal transplant recipients. *Am J Kidney Dis*, 2000, **36**, 167-176.
- Piérard G.E, Basset-Seguín N, Hengge U, et al.— Kératoses actiniques sous la loupe. *Publ Artoos*, 2009, 1-67.
- Lally A, Casabonne D, Waterboer T, et al.— Association of seborrhoeic warts with skin cancer in renal transplant recipients. *J Eur Acad Dermatol*, 2010, **24**, 302-307.
- Pierard GE, Pierard-Franchimont C, Delvenne P.— The thousand and one facets of actinic keratosis. *Publ Nov Sci Hauppauge*, 2013, 1-129.
- Jiyad Z, O'Rourke P, Soyer HP, et al.— Actinic keratosis-related signs predictive of squamous cell carcinoma in renal transplant recipients : a nested case-control study. *Br J Dermatol*, 2016. doi: 10.1111 / bjd.15019.
- Gill D, Dorevitch A, Marks R.— The prevalence of seborrheic keratoses in people aged 15 to 30 years : is the term senile keratosis redundant? *Arch Dermatol*, 2000, **136**, 759-762.
- Lindelöf B, Sigurgeirsson B, Gäbel H, et al.— Incidence of skin cancer in 5356 patients following organ transplantation. *Br J Dermatol*, 2000, **143**, 513-519.
- Paquet P, Piérard GE.— Invasive atypical fibroxanthoma and eruptive actinic keratoses in a heart transplant patient. *Dermatology*, 1996, **192**, 411-413.
- Cooper SM, Wojnarowska F.— The accuracy of clinical diagnosis of suspected premalignant and malignant skin lesions in renal transplant recipients. *Clin Exp Dermatol*, 2002, **27**, 436-438.
- Tan H-H, Goh C-L.— Viral infections affecting the skin in organ transplant recipients : epidemiology and current management strategies. *Am J Clin Dermatol*, 2006, **7**, 13-29.
- Smoller BR.— Squamous cell carcinoma : from precursor lesions to high-risk variants. *Mod Pathol*, 2006, **19**, Suppl 2, S88-92.
- Quatresooz P, Piérard-Franchimont C, Paquet P, et al.— Crossroads between actinic keratosis and squamous cell carcinoma, and novel pharmacological issues. *Eur J Dermatol*, 2007, **18**, 6-10.
- Piérard GE, Piérard-Franchimont C, Paquet P, et al.— Cyanoacrylate skin surface stripping and the 3S-Biokit advent in tropical dermatology : a look from Liège. *Sci W J*, 2014, **2014**, 462634.
- Quatresooz P, Petit L, Uhoda I, et al.— Mosaic subclinical melanoderma : an Achilles heel for UV-related epidermal carcinogenesis? *Int J Oncol*, 2004, **25**, 1763-1767.
- Euvrard S, Kanitakis J, Pouteil-Noble C, et al.— Aggressive squamous cell carcinomas in organ transplant recipients. *Transpl Proc*, 1995, **27**, 1767-1768.

24. Uhoda I, Quatresooz P, Rorive A, et al.— Photocarcérogénèse cutanée. *Rev Med Liege*, 2005, **60**, Suppl 1, 88-98.
25. Berg D, Otley CC.— Skin cancer in organ transplant recipients : epidemiology, pathogenesis, and management. *J Am Acad Dermatol*, 2002, **47**, 1-17; quiz 18-20.
26. Harwood CA, Suretheran T, McGregor JM, et al.— Human papillomavirus infection and non-melanoma skin cancer in immunosuppressed and immunocompetent individuals. *J Med Virol*, 2000, **61**, 289-297.
27. AcunaSA, HuangJW, ScottAL, et al.— Cancerscreening recommendations for solid organ transplant recipients: a systematic review of clinical practice guidelines. *Am J Transplant*, 2017, **17**, 103-114.
28. Dharnidharka VR, Naik AS, Axelrod D, et al.— Clinical and economic consequences of early cancer after kidney transplantation in contemporary practice. *Transplantation*, 2016, sous presse.
29. de Fijter JW.— Use of proliferation signal inhibitors in non-melanoma skin cancer following renal transplantation. *Nephrol Dial Transpl*, 2007, **22**, Suppl 1, i23-26.
30. Euvrard S.— Skin cancers after organ transplants. *Presse Med*, 2008, **37**, 1475-1479.
31. Euvrard S, Boissonnat P, Roussoulières A, et al.— Effect of everolimus on skin cancers in calcineurin inhibitor-treated heart transplant recipients. *Transpl Int*, 2010, **23**, 855-857.
32. Karayannopoulou G, Euvrard S, Kanitakis J.— Differential expression of p-mTOR in cutaneous basal and squamous cell carcinomas likely explains their different response to mTOR inhibitors in organ-transplant recipients. *Anticancer Res*, 2013, **33**, 3711-3714.
33. Alter M, Satzger I, Schrem H, et al.— Non-melanoma skin cancer is reduced after switch of immunosuppression to mTOR-inhibitors in organ transplant recipients. *J Dtsch Dermatol Ges*, 2014, **12**, 480-488.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr. G.E. Piérard, Service de Dermatopathologie, CHU de Liège, Site Sart Tilman, 4000 Liège, Belgique.  
Email : gerald.pierard@ulg.ac.be