

## À PROPOS DE L'AUTEURE

Sheila Au, MD, FRCPC

La Dre Sheila Au est professeur agrégé de clinique au département de dermatologie et de sciences de la peau de l'université de Colombie britannique. Elle a été chef de la division de dermatologie de l'hôpital St. Paul de 2009 à 2019. Elle est dermatologue médicale en milieu hospitalier et s'intéresse tout particulièrement aux troubles cutanés associés aux greffes, à la dermatologie d'urgence et aux manifestations cutanées associées aux maladies rhumatismales. Elle est directrice de la Clinique SCREEN (clinique de dépistages de tumeurs cutanées après une greffe) et co-directrice de la Clinique DART (clinique de dermatologie et de rhumatologie) à l'hôpital St. Paul de Vancouver, en Colombie-Britannique. La Dre Au a reçu le prix de praticien de l'année 2019 décerné par la Dermatology Society of British Columbia.



## PRÉVENTION DU CARCINOME ÉPIDERMOÏDE CONSÉCUTIF À UNE GREFFE

Le cancer de la peau est une des principales causes de mortalité et de morbidité chez les patients ayant subi une greffe rénale<sup>1</sup>. Le carcinome épidermoïde (CÉ) est la malignité la plus courante chez ces patients (jusqu'à 250 fois plus fréquente que dans la population générale)<sup>2</sup>. Les trois principaux facteurs de risque pathogènes – et synergiques – sont l'exposition cumulative à la lumière ultraviolette, l'immunosuppression et les virus oncogènes, tout particulièrement le virus du papillome humain (VPH)<sup>3</sup>. Quel autre impact le dermatologue peut-il avoir sur les soins aux patients au-delà de la recherche de la présence de tumeurs cutanées à chaque visite? Cet article portera sur quelques-unes des stratégies utilisées à la clinique SCREEN (clinique de dépistage des tumeurs cutanées après une greffe du rein) de l'hôpital St. Paul à Vancouver, en Colombie-Britannique.

### Triage des patients

À la clinique SCREEN, quiconque a des antécédents de kératoses actiniques (KA) ou de tumeurs cutanées est considéré comme présentant un risque élevé et fait l'objet d'un suivi tous les deux à quatre mois selon la rapidité de manifestation des tumeurs cutanées. Les patients présentant un phototype cutané de type V ou VI sont considérés comme étant à faible risque et font l'objet d'un suivi tous les deux ou trois ans. Tous les autres patients sont considérés comme étant à risque moyen et font l'objet d'un suivi une à deux fois par an. Ce suivi est de toute première importance. Il est courant que les patients passent d'un risque moyen à un risque élevé au fil du temps après la greffe, surtout en présence d'autres facteurs de risque prévisibles (photodommages, faible type de peau selon la classification de Fitzpatrick, antécédents familiaux positifs de tumeurs cutanées, utilisation de lits de bronzage, etc.).

Parmi les autres facteurs de risque de CÉ propres à une greffe qui pourraient justifier un dépistage plus fréquent, mentionnons les patients de sexe masculin, les patients de race blanche, ceux qui sont âgés de 50 ans ou plus au moment de la greffe, une deuxième greffe (immunosuppression plus puissante), le temps écoulé depuis la greffe (immunosuppression plus cumulative), les antécédents de lymphome ou de leucémie. les traitements immunosuppresseurs contenant de l'azathioprine et de la cyclosporine, et l'utilisation d'agents photosensibilisants comme le voriconazole<sup>1,6</sup>.

Nous avons observé qu'il est de toute première importance de tenir un registre facilement accessible qui fait état du type de tumeur cutanée, de la date et de son emplacement dans le dossier du patient. Cet aide-mémoire fournit une image visuelle immédiate du fardeau cumulatif des patients qui présentent des tumeurs cutanées, et toutes les décisions relatives à la chimioprévention sont fondées sur ces chiffres et ces échéanciers.

### Évaluation des patients

À chaque consultation, nous nous concentrons sur les lésions à haut risque. Les nodules, à croissance rapide, ulcéreux ou sensibles sont soumis en priorité à une biopsie. Les patients sont informés qu'une masse qui double en grosseur en un mois ou une croûte qui ne guérit pas doit être considérée comme étant un cancer de la peau jusqu'à preuve du contraire. Certains patients présentent des dizaines de lésions kératosiques de kératoses séborrhéiques/HPV/papillomes/maladie de Bowen et leur traitement doit attendre les visites ultérieures ou ces lésions peuvent être traitées dans l'intervalle par azote liquide, imiquimod, 5-fluorouracil ou par

électrodessiccation et curetage.

Chez ces patients, le carcinome épidermoïde peut être important, profond, agressif, cliniquement mal défini et présenter des caractéristiques histologiques défavorables, comme une mauvaise différenciation, une invasion lymphovasculaire ou une invasion périnéale. On sait que ces tumeurs sont plus agressives que chez les personnes ayant subi une greffe que dans la population générale. Par conséquent, une évaluation rapide, une biopsie et un traitement s'imposent.

La prise en charge des kératoses actiniques à l'aide d'une thérapie par champ et de modalités destructives est un cycle qui se répète constamment chez le patient ayant subi une greffe et des schémas similaires s'appliquent à la population générale. Le curetage, les rétinoïdes topiques, le 5-fluorouracil topique, l'imiquimod, la thérapie photodynamique et d'autres sont tous employés en rotation.

Les inquiétudes concernant le risque d'induire un dysfonctionnement rénal avec l'utilisation d'imiquimod topique inducteur de cytokines (signalé dans un cas<sup>7</sup>) n'ont pas été étayées par des essais ultérieurs<sup>8,9</sup>. L'application d'une crème d'imiquimod à 5 % sur une surface de 100 cm<sup>2</sup> 3 fois par semaine, pendant 16 semaines, n'a pas été associée au rejet du greffon chez 43 patients<sup>8</sup>.

L'utilisation régulière d'un écran solaire réduit le développement de kératoses actiniques et de carcinome épidermoïde invasif chez les patients ayant subi une greffe<sup>10</sup>. Des conseils en matière de protection contre la lumière du soleil doivent être prodigués dès la première visite, avec

insistance au fil du temps. Chez les patients ayant des antécédents de carcinome épidermoïde invasif, les ganglions lymphatiques doivent faire l'objet d'un examen à chaque visite.

### Chimioprévention

Le clinicien peut envisager recourir à une chimioprévention à l'acitrétine lorsqu'un patient confronté sans relâche à des tumeurs cutanées. Cet usage repose sur un large corpus de données probantes<sup>11,12</sup>. Parmi les indications d'utilisation, citons > 5 à 10 tumeurs cutanées par an, des carcinomes épidermoïdes peu nombreux, mais agressifs, la présence de carcinomes épidermoïdes multiples dans des sites à haut risque, et l'impact du fardeau associé au cancer et aux interventions sur la santé mentale et la qualité de vie.

Il existe un large consensus en faveur de l'utilisation de faibles doses au départ, soit 10 mg par jour ou tous les deux jours, ce qui est bien toléré<sup>12,13</sup>. La dose peut être augmentée, mais il peut être prudent d'attendre au moins trois à six mois avant de le faire, puisqu'une augmentation de la dose n'est pas absolument nécessaire. Les augmentations graduelles de la dose (c'est-à-dire 10 mg/jour en alternance avec 20 mg/jour ou même 10 mg/10 mg/20 mg par jour dans un cycle de trois jours) sont beaucoup mieux tolérées que les fortes augmentations de dose.

Les interactions médicamenteuses sont minimales à faibles doses. Le traitement par acitrétine peut être stoppé en s'attendant néanmoins à ce que les tumeurs cutanées se manifestent à nouveau peu après, mais rarement de manière explosive.

Les paramètres de laboratoire, comme l'AST, l'ALT, la bilirubine et la GGT, font l'objet d'un suivi mensuel, alors que le cholestérol et les triglycérides font l'objet d'un suivi tous les trois à six mois (plus fréquemment chez les patients traités par sirolimus ou cyclosporine, car ces médicaments augmentent également les concentrations de triglycérides). Les effets secondaires courants comprennent les ongles fragiles, le phénomène de la peau collante, la paronychie (recommander un soin assidu des ongles des orteils dès le départ), la blépharite et l'amaigrissement des cheveux – tous ces effets sont de légère intensité à de faibles doses, mais il est important de prodiguer des conseils préventifs. Il faut discuter des effets secondaires qui sont parfaits, mais rarement, associés aux rétinoïdes oraux, comme l'hypertension intracrânienne bénigne, les symptômes psychiatriques et les douleurs inflammatoires au dos. Bien qu'il puisse théoriquement affecter la « cicatrisation des plaies », le traitement par acitrétine n'est pas interrompu lors d'une chirurgie cutanée de routine. Une réduction de la dose devra avoir lieu si le patient retourne en dialyse. L'acitrétine est contre-indiquée chez les femmes en âge de procréer. L'isotrétinoïne est donc une solution de rechange acceptable chez ces patientes ou chez les patients qui ont besoin de contrôler les éruptions acnéiformes (phénomène courant avec l'utilisation de la prednisone ou d'un inhibiteur de la calcineurine (CNI)) en plus d'un traitement prophylactique visant à prévenir les tumeurs cutanées<sup>11</sup>.

L'objectif de cette approche thérapeutique est de réduire le carcinome et les kératoses actiniques cliniquement significatifs, réduisant ainsi le

fardeau associé aux tumeurs cutanées, leurs conséquences potentielles et la morbidité. En soi, cet objectif est suffisant pour convaincre la plupart des patients. Aucune donnée probante ne démontre que l'acitrétine pourrait réduire le risque de maladie métastatique ou de mortalité.

### **Modification de l'immunosuppression :**

La réduction systémique de l'immunosuppression est une stratégie bien acceptée pour prévenir les tumeurs cutanées<sup>6</sup>. À clinique SCREEN, nous discutons de scénarios possibles dès qu'un patient développe un premier carcinome épidermoïde invasif, dans le but de se doter d'un plan d'action si la progression clinique s'ensuit.

L'évaluation et l'interprétation de l'immunosuppression d'un patient doivent avoir lieu à chaque visite, mais ne prennent pas beaucoup de temps. Les schémas thérapeutiques plus anciens comprennent l'azathioprine et la cyclosporine. De nouveaux régimes modernes, mieux tolérés, contiennent du tacrolimus et du mycophénolate mofétil.

*L'International Immunosuppression & Transplant Skin Cancer Collaborative (ITSCC) et le Skin Care for Organ Transplant Patients Europe Reduction of Immunosuppression Task Force* ont élaboré des critères d'évaluation des réductions légères, modérées et graves de l'immunosuppression<sup>14</sup>. Aucune réduction n'est recommandée pour les kératoses actiniques seules. Chez les patients ayant subi une greffe rénale qui présentent un carcinome épidermoïde, de légères réductions sont indiquées lorsque les patients développent de 1 à 25 tumeurs cutanées par année, ou moins de tumeurs à risque plus élevé. Les patients qui développent plus de 25 tumeurs cutanées par an (considérés comme ayant un risque de mortalité de 5 %) ou un carcinome

épidermoïde agressif et à forte mortalité associée seraient des candidats pour des réductions modérées. Les réductions intensives sont réservées aux tumeurs cutanées qui mettent la vie en danger (c.-à-d. maladies métastatiques).

S'il y a lieu, une stratégie suggérée pourrait consister à demander à l'équipe responsable de la greffe d'envisager une réduction de l'immunosuppression systémique globale si l'état du patient est stable sur le plan médical et que cette réduction n'est pas contre-indiquée. L'équipe responsable de la greffe espère probablement obtenir l'opinion du dermatologue avant d'entamer ces conversations. La modification de l'immunosuppression peut être tout à fait réalisable lorsque l'immunosuppression est relativement excessive et que le patient pourrait bénéficier d'une révision et d'une réconciliation thérapeutique.

Le dermatologue pourrait se voir demander quels sont les médicaments dont la dose doit être réduite. L'azathioprine et les inhibiteurs de la calcineurine sont associés au carcinome épidermoïde chez les patients ayant subi une greffe; les données probantes les plus solides concernent l'azathioprine<sup>3,15</sup>. Les doses d'azathioprine peuvent être réduites, ou le schéma thérapeutique peut être modifié pour remplacer l'azathioprine par le mycophénolate mofétil<sup>1,14</sup>. Les doses ou les formulations de cyclosporine et de tacrolimus peuvent être ajustées à des cibles plus faibles lorsqu'ils pourraient être élevés. Le rôle du mycophénolate mofétil dans le cancer de la peau est controversé et bien résumé par Howard, *et al.*<sup>1</sup>. Bien qu'il soit considéré comme étant moins cancérigène que l'azathioprine ou les inhibiteurs de la calcineurine, le MMF a été associé au développement du cancer de la peau<sup>1</sup>. Les doses peuvent être réduites de la dose complète à la demi-dose, ou

de la demi-dose au quart de dose, selon les circonstances et la dose du patient au départ. Le rôle de la prednisone dans la photocarcinogénèse demeure controversé<sup>16</sup>.

Le sirolimus est un inhibiteur sélectif de la mTOR (cible mammalienne de la rapamycine) qui est associé à une réduction de l'AK et du carcinome kératinocytaire chez les patients qui ont subi une greffe<sup>17</sup>. Ces effets secondaires et les complications qui peuvent être associés à son utilisation empêchent toutefois son utilisation systématique. À la clinique SCREEN, le recours au sirolimus n'est envisagé que lorsque les autres stratégies ont échoué. Les effets secondaires courants comprennent fatigue, ulcères buccaux, altération de la cicatrisation de plaie, œdème au niveau des jambes, myélosuppression, hypertriglycéridémie et protéinurie. Dans certains scénarios cliniques, les effets bénéfiques l'emportent toutefois sur les risques. Le remplacement d'un inhibiteur de la calcineurine par le sirolimus est alors une stratégie efficace.

### Stratégies d'appoint :

On a observé que la niacinamide (vitamine B3), à raison de 500 mg 2 f/j, d., réduisait les concentrations de kératoses actiniques et de kératinocytes chez les patients immunocompétents (qui n'avaient pas subi une greffe) ayant des antécédents d'au moins deux tumeurs cutanées autres qu'un mélanome au cours des cinq dernières années<sup>18</sup>. La niacinamide (également appelée nicotinamide) est bien tolérée, ne provoque pas de bouffées de chaleur, est offerte en vente libre et présente un excellent profil d'innocuité. Un essai par cas-témoins mené chez des patients ayant subi une greffe a révélé une réduction significative des kératoses actiniques<sup>19</sup>, mais les autres données sur les patients

ayant obtenu une greffe sont lacunaires. Elle est toutefois utilisée, car les inconvénients sont peu nombreux. Une étude pilote en cours au Canada (essai SPRINTR, ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03769285) est une étude de faisabilité qui se veut être le volet précurseur d'un essai éventuel portant sur le potentiel de la chimioprophylaxie par niacinamide qui présentent une tumeur cutanée chez des patients après avoir subi une greffe.

Le voriconazole et l'hydrochlorothiazide sont deux médicaments photosensibilisants fortement associés au développement de carcinome épidermoïde<sup>6,20</sup> et doivent être évités.

Bien que le corpus de données probantes à cet effet ne soit pas exhaustif, la vaccination contre le VPH peut être recommandée chez les patients qui présentent des tumeurs cutanées récalcitrantes. En théorie, cette option semble intéressante compte tenu de l'association connue entre le carcinome épidermoïde et le HPV<sup>21</sup>, mais les données probantes à cet effet se limitent à des rapports de cas. Deux patients immunocompétents qui ont reçu le vaccin quadrivalent contre le VPH ont enregistré une diminution marquée du nombre de carcinomes épidermoïdes et de carcinomes basocellulaires au cours de l'année suivant l'immunisation<sup>22</sup>. En plus de l'administration d'un vaccin systémique, un vaccin dilué contre le VPH a été administré à deux reprises par voie intralésionnelle dans trois gros carcinomes épidermoïdes chez un autre patient qui avait des tumeurs multiples aux jambes. Onze mois après la première injection, toutes les tumeurs au niveau des jambes avaient régressé et aucune récurrence

n'a été signalée lors de la visite de suivi au 24<sup>e</sup> mois<sup>23</sup>.

### Considérations préalables à la greffe :

Les dermatologues peuvent être invités à fournir une évaluation de l'état de préparation à la greffe chez les patients ayant des antécédents de carcinome épidermoïde. Cette requête peut être formulée avant la première greffe ou après l'échec de la greffe. Il peut être utile pour les cliniciens de consulter l'excellent énoncé consensuel de Zwald, et al. pour aider à orienter la prise de décisions cliniques<sup>24</sup>. Les patients qui présentent un carcinome épidermoïde à haut risque entièrement traité (c.-à-d. > 2 cm, site mal différencié, récidivant, à haut risque) devraient idéalement attendre 2 ans; si une invasion péri-neurale est présente. Un temps d'attente de 3 ans est toutefois préférable.

Ce ne sont là que quelques-unes des nombreuses façons pour le dermatologue de contribuer à la prise en charge nuancée des personnes ayant subi une greffe.

#### Références:

1. Howard MD, Su JC, Chong AH. Skin Cancer Following Solid Organ Transplantation: A Review of Risk Factors and Models of Care. *Am J Clin Dermatol.* 2018;19(4):585-97.
2. 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. *Br J Dermatol.* 2006;154(3):498-504.
3. Perez HC, Benavides X, Perez JS, Pabon MA, Tschén J, Maradei-Anaya SJ, et al. Basic aspects of the pathogenesis and prevention of non-melanoma skin cancer in solid organ transplant recipients: a review. *Int J Dermatol.* 2017;56(4):370-8.
4. Mittal A, Colegio OR. Skin Cancers in Organ Transplant Recipients. *Am J Transplant.* 2017;17(10):2509-30.
5. Acuna SA, Huang JW, Scott AL, Micic S, Daly C, Brezden-Masley C, et al. Cancer Screening Recommendations for Solid Organ Transplant Recipients: A Systematic Review of Clinical Practice Guidelines. *Am J Transplant.*

2017;17(1):103-14.

6. O'Reilly Zwald F, Brown M. Skin cancer in solid organ transplant recipients: advances in therapy and management: part I. Epidemiology of skin cancer in solid organ transplant recipients. *J Am Acad Dermatol*. 2011;65(2):253-61.

7. Santos-Juanes J, Esteve A, Mas-Vidal A, Coto-Segura P, Salgueiro E, Gomez E, et al. Acute renal failure caused by imiquimod 5% cream in a renal transplant patient: review of the literature on side effects of imiquimod. *Dermatology*. 2011;222(2):109-12.

8. Ulrich C, Bichel J, Euvrard S, Guidi B, Proby CM, van de Kerkhof PC, et al. 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;157 Suppl 2:25-31.

9. Ulrich C, Busch JO, Meyer T, Nindl I, Schmook T, Sterry W, et al. Successful treatment of multiple actinic keratoses in organ transplant patients with topical 5% imiquimod: a report of six cases. *Br J Dermatol*. 2006;155(2):451-4.

10. 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. *Br J Dermatol*. 2009;161 Suppl 3:78-84.

11. Herold M, Good AJ, Nielson CB, Longo MI. Use of Topical and Systemic Retinoids in Solid Organ Transplant Recipients: Update and Review of the Current Literature. *Dermatol Surg*. 2019;45(12):1442-9.

12. 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*. 2011;65(2):263-79.

13. 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;38(10):1604-21.

14. Otley CC, Berg D, Ulrich C, Stasko T, Murphy GM, Salasche SJ, et al. Reduction of immunosuppression for transplant-associated skin cancer: expert consensus survey. *Br J Dermatol*. 2006;154(3):395-400.

15. Jiyad Z, Olsen CM, Burke MT, Isbel NM, Green AC. Azathioprine and Risk of Skin Cancer in Organ Transplant Recipients: Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Transplant*.

2016;16(12):3490-503.

16. Plasmeijer EI, Sachse MM, Gebhardt C, Geusau A, Bouwes Bavinck JN. Cutaneous squamous cell carcinoma (cSCC) and immunosurveillance - the impact of immunosuppression on frequency of cSCC. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019;33 Suppl 8:33-7.

17. Karia PS, Azzi JR, Heher EC, Hills VM, Schmults CD. Association of Sirolimus Use With Risk for Skin Cancer in a Mixed-Organ Cohort of Solid-Organ Transplant Recipients With a History of Cancer. *JAMA Dermatol*. 2016;152(5):533-40.

18. Chen AC, Martin AJ, Choy B, Fernández-Peñas P, Dalziel RA, McKenzie CA, et al. A Phase 3 Randomized Trial of Nicotinamide for Skin-Cancer Chemoprevention. *N Engl J Med*. 2015;373(17):1618-26.

19. Drago F, Ciccarese G, Cogorno L, Calvi C, Marsano LA, Parodi A. Prevention of non-melanoma skin cancers with nicotinamide in transplant recipients: a case-control study. *Eur J Dermatol*. 2017;27(4):382-5.

20. Rouette J, Yin H, Pottegård A, Nirantharakumar K, Azoulay L. Use of Hydrochlorothiazide and Risk of Melanoma and Nonmelanoma Skin Cancer. *Drug Saf*. 2020.

21. Gupta R, Rady PL, Doan HQ, Tyring SK. Development of a  $\beta$ -HPV vaccine: Updates on an emerging frontier of skin cancer prevention. *J Clin Virol*. 2020;126:104348.

22. Nichols AJ, Allen AH, Shareef S, Badiavas EV, Kirsner RS, Ioannides T. Association of Human Papillomavirus Vaccine With the Development of Keratinocyte Carcinomas. *JAMA Dermatol*. 2017;153(6):571-4.

23. Nichols AJ, Kirsner RS, Ioannides T. Use of Combination Systemic-Intratatumoral HPV Vaccine to Treat Cutaneous Basaloid Squamous Cell Carcinomas-Reply. *JAMA Dermatol*. 2019;155(1):124-5.

24. Zwald F, Leitenberger J, Zeitouni N, Soon S, Brewer J, Arron S, et al. Recommendations for Solid Organ Transplantation for Transplant Candidates With a Pretransplant Diagnosis of Cutaneous Squamous Cell Carcinoma, Merkel Cell Carcinoma and Melanoma: A Consensus Opinion From the International Transplant Skin Cancer Collaborative (ITSCC). *Am J Transplant*. 2016;16(2):407-13.