

INNOVATIONS 2018 EN NÉPHROLOGIE

Cet article fait le point à propos d'innovations en transplantation rénale, en particulier les carcinomes cutanés et l'incompatibilité ABO. Les patients greffés rénaux sont à risque de développer des carcinomes basocellulaires et/ou spinocellulaires en raison de l'immunosuppression induite par le traitement anti-rejet. Une approche multidisciplinaire de ces lésions s'avère bénéfique et nécessaire pour optimiser la prise en charge thérapeutique et améliorer le pronostic. La transplantation rénale ABO incompatible par rein de donneur vivant a été introduite en 1982 et reprise avec succès dans notre institution depuis 2018. Elle est possible grâce à une stratégie combinant un protocole de désensibilisation du receveur vis-à-vis de son donneur et un renforcement de l'immunosuppression. La survie des patients et des greffons est équivalente à celle observée en cas de transplantation ABO compatible.

Eric Goffin¹, Arnaud Devresse¹, Jean-François Baurain², Isabelle Tromme³, Michel Mourad⁴, Nada Kanaan¹

MOTS-CLÉS ► Transplantation rénale, compatibilité ABO, désensibilisation, carcinome basocellulaire, carcinome spinocellulaire, immunosuppression, sirolimus, tacrolimus, cyclosporine, immunothérapie

Innovations in Nephrology in 2018

This article reviews innovations in kidney transplantation, particularly in terms of cutaneous carcinomas and ABO incompatibility. Kidney transplant recipients are at risk of developing basal cell or squamous cell carcinomas due to immunosuppression induced by anti-rejection therapy. A multidisciplinary approach to these skin lesions is required to optimize the therapeutic management, thereby improving patient prognosis. Kidney transplantation from ABO-incompatible living donor patients was introduced in 1982 and successfully taken up in our institution last year. It is rendered possible due to a strategy combining desensitization of the recipient and reinforced immunosuppression. Survival of patients and grafts appears to be equivalent to that observed in ABO compatible transplant patients.

KEY WORDS

kidney transplantation, ABO compatibility, desensitization, basal cell carcinoma, squamous cell carcinoma, immunosuppression, sirolimus, tacrolimus, cyclosporin, immunotherapy

SOMMAIRE

Carcinomes cutanés et transplantation rénale : intérêt d'une prise en charge pluridisciplinaire

Eric Goffin, Arnaud Devresse, Jean-François Baurain, Nada Kanaan, Isabelle Tromme

Transplantation rénale ABO incompatible par rein de donneur vivant

Michel Mourad, Nada Kanaan

AFFILIATIONS

UCLouvain, Cliniques universitaires Saint-Luc, Avenue Hippocrate 10- 1200 Bruxelles

- ¹ Services de Néphrologie,
- ² Oncologie médicale
- ³ Dermatologie
- ⁴ Service de Chirurgie et Transplantation Abdominale

CORRESPONDANCE

Pr. Eric Goffin
Cliniques universitaires Saint-Luc
Service de Néphrologie
Avenue Hippocrate 10
1200 Bruxelles

Carcinomes cutanés et transplantation rénale : intérêt d'une prise en charge pluridisciplinaire

Eric Goffin, Arnaud Devresse, Jean-François Baurain, Nada Kanaan, Isabelle Tromme

Les carcinomes cutanés sont les tumeurs néoplasiques de la peau les plus fréquentes chez l'homme (environ 90% des néoplasies cutanées). Cette terminologie est surtout utilisée pour définir le carcinome basocellulaire et le carcinome spinocellulaire (aussi appelé épidermoïde) (1). Des différences significatives existent entre ces deux tumeurs en ce qui concerne leur étiopathogénie, leur présentation clinique et la prise en charge thérapeutique.

En Europe occidentale, l'incidence annuelle standardisée du carcinome basocellulaire est de l'ordre de 60 à 100 cas/100.000 habitants chez l'homme, et de 40 à 80 cas/100.000 chez la femme. L'incidence annuelle est plus basse pour le carcinome spinocellulaire : 25 à 45/100.000 et 5 à 25/100.000 pour l'homme et la femme, respectivement. Cette incidence est 10 x plus élevée en Australie (1). Plus de 1.000.000 de nouveaux cas de carcinomes cutanés/an sont diagnostiqués aux USA. En Belgique, 27.400 nouveaux cas de carcinomes cutanés (dont 21700 basocellulaires et 5400 spinocellulaires) avaient été diagnostiqués en 2012 (2).

Le risque de développer un carcinome cutané est directement lié à des facteurs génétiques, phénotypiques et environnementaux. En effet, les rayons UV solaires sont responsables de la plupart des carcinomes cutanés, principalement chez des sujets de peau claire, bronzant difficilement, et ayant subi une exposition prolongée, fréquente et répétée aux rayons émis par le soleil, surtout si aucune protection solaire n'est appliquée. Le carcinome basocellulaire résulte surtout d'une exposition aiguë aux UV dans l'enfance (tout comme le mélanome) tandis que le carcinome spinocellulaire est favorisé par une exposition cumulative excessive à ces rayons. Les zones d'exposition solaire (visage, tête, cou, thorax, mains et avant-bras) sont les zones les plus à risque. Sur le plan pathogénique, les radiations produites par les UV-B induisent des lésions sur l'ADN des cellules de l'épiderme, avec altération des mécanismes de réparation de l'ADN, transcription du gène TP53-tumor protein 53 production de ROS – Reactive Oxygen Species et altération de l'apoptose cellulaire.

En dépit de campagnes d'information ciblées sur les risques d'exposition inappropriée aux rayons solaires, l'incidence des deux types de carcinome cutané continue à croître annuellement de l'ordre de 3 à 8%, dans tous les registres occidentaux (cf. impact de l'exposition aux UV et de l'âge).

La radiothérapie, les radiographies multiples et les scopies font également partie des facteurs de risque bien documentés (surtout par le carcinome spinocellulaire). Autre impact de l'irradiation solaire, l'augmentation d'incidence observée est également associée au vieillissement de la population (80% des cas surviennent après 60 ans). Certains syndromes génétiques (syndrome

de Gorlin ou Xeroderma pigmentosum), ou l'exposition à des toxiques cancérigènes (comme le goudron, le charbon, la paraffine, certains pesticides, des solvants ou teintures, le tabac) sont également des situations prédisposantes.

Certains médicaments photosensibilisants (psoralènes, quinolones, amiodarone, tétracycline, hydrochlorothiazide ...) jouent également un rôle favorisant ; pour l'hydrochlorothiazide, il semble qu'une dose cumulative importante majore le risque, surtout pour les patients jeunes, les femmes et pour des lésions des membres inférieurs (3).

Enfin, l'exposition à un traitement immunosuppresseur au long cours est également un facteur de risque bien connu, multipliant par 10 l'incidence des carcinomes cutanés, la fréquence étant surtout augmentée pour le carcinome spinocellulaire.

Plus d'un greffé rénal sur deux va ainsi développer un cancer cutané en post-greffe. Plusieurs études ont montré que, après un premier carcinome spinocellulaire, de multiples nouvelles lésions vont survenir chez 60-80% des greffés endéans les 3 ans (4). Les patients transplantés rénaux partagent bien sûr les facteurs de risque traditionnels des patients immunocompétents (comme l'exposition aux rayons solaires) mais la charge immunosuppressive du traitement anti-rejet est largement incriminée (4,5). Ainsi, une réduction de l'immunosuppression est associée à un ralentissement de la fréquence d'apparition de nouvelles lésions néoplasiques (6).

DIAGNOSTIC CLINIQUE DE CARCINOMES CUTANÉS

Le carcinome basocellulaire se développe à partir des cellules basales de l'épiderme. Il peut prendre plusieurs formes (superficiel, nodulaire, infiltrant ou sclérodermiforme) ; chacun pouvant être pigmenté et/ou ulcéré. Ce type de tumeur a en général un pronostic favorable après prise en charge thérapeutique adéquate ; si le traitement est suboptimal, le risque de récurrence locale est non négligeable. Des envahissements loco-régionaux délabrants peuvent survenir lors de diagnostics tardifs rendant le traitement bien plus complexe que lors des formes débutantes. Le risque d'apparition ultérieure de nouvelles lésions est fréquent chez tous les patients.

Le carcinome spinocellulaire se développe à partir des kératinocytes de l'épiderme ; il se développe le plus souvent sur des lésions précancéreuses (kératose actinique, maladie de Bowen). Il peut également s'observer sous plusieurs formes : ulcération, nodule, ou plaque s'étendant de façon

progressive. Le pronostic est bon pour des lésions de petite taille, localisées. Cependant, un envahissement loco-régional ou des métastases, ganglionnaires ou tissulaires à distance, peuvent survenir.

PRISE EN CHARGE

L'excision chirurgicale est la thérapeutique de choix pour les 2 types de tumeur ; une résection large est préconisée après la biopsie initiale afin d'obtenir des marges saines de sécurité autour des bords visibles de la lésion. Ces marges dépendent du type histologique et de la localisation.

La radiothérapie peut être une alternative à la chirurgie pour le carcinome basocellulaire selon la localisation tumorale. La photothérapie dynamique est également efficace pour les formes superficielles et nodulaires de carcinome basocellulaire.

Enfin, un traitement médical par erivedge (Vismodegib), un inhibiteur de la voie Hedgehog peut être curatif pour les formes de carcinomes basocellulaires ne permettant pas une résection chirurgicale.

Un bilan d'extension avec une approche multidisciplinaire, doit être initié en cas d'adénopathie pour les carcinomes spinocellulaires. Les chimiothérapies actuelles sont associées à des taux faibles de rémission complète. Une étude récente vient de démontrer l'intérêt d'une immunothérapie par des anticorps anti-PD1 tels que le Cemiplimab chez des patients ayant développé des carcinomes spinocellulaires métastatiques (7). Chez le greffé rénal, plusieurs études de cas ont été récemment publiées montrant que l'immunothérapie pouvait être utilisée chez des patients avec un cancer spinocellulaire métastaté (8,9). De manière plus générale, une revue récente (10) de 29 transplantés rénaux souffrant de divers cancers solides métastasés (dont des cancers spinocellulaires) et traités par immunothérapie a rapporté un taux impressionnant de réponse complète et partielle de 45%, malheureusement associé à un taux de rejet aigu de 45%. Des études avec classe de molécules innovantes sont actuellement en cours chez des patients greffés afin de déterminer leur efficacité et apprécier le risque associé de développer un rejet aigu du greffon (11).

PRISE EN CHARGE DU GREFFÉ RÉNAL AVEC TUMEUR

Les mécanismes par lesquels le traitement anti-rejet favorise l'apparition de carcinomes cutanés restent mal élucidés. Une diminution de l'immunosurveillance tissulaire d'une part, et les propriétés pro-oncogènes des différents immunosuppresseurs d'autre part ont été évoquées. L'action directe des radiations UV pour induire une carcinogenèse cutanée a ainsi été démontrée chez l'animal exposé à un traitement immunosuppresseur (cyclosporine ou tacrolimus). Les tumeurs induites par les UV présentent

également un taux élevé de mutations et une expression accrue de néo-antigènes ; ces deux phénomènes étant exacerbés par les immunosuppresseurs.

Certaines infections virales chroniques, comme celles induites par le virus de la famille des Papilloma, ont également été incriminées comme étant pro-oncogènes (12).

Chez les patients greffés, plusieurs études ont rapporté un caractère agressif loco-régional, métastatique, et multi-récidivant des carcinomes spinocellulaires (13).

De façon intéressante, des études expérimentales chez l'animal avaient documenté un ralentissement de la progression des tumeurs cutanées UV-induites avec le remplacement de la cyclosporine ou du tacrolimus par du sirolimus, un inhibiteur de la voie de signalisation mTOR. Le sirolimus possède des propriétés antivirales, anti-prolifératives et anti-angiogéniques qui l'ont fait utiliser comme agent chimiothérapeutique, notamment dans le cancer rénal. Ces données préliminaires avaient justifié la réalisation d'une étude clinique à laquelle nous avons participé chez des patients greffés rénaux ayant un antécédent de carcinome spinocellulaire (étude TUMORAPA) : les patients, après minimisation de l'immunosuppression, étaient randomisés en deux bras avec substitution de l'inhibition des calcineurines (cyclosporine ou tacrolimus) par du sirolimus dans un bras et maintien de l'immunosuppression habituelle dans l'autre bras. La probabilité de rester indemne de nouveaux carcinomes spinocellulaires au cours des 24 mois de suivi a été significativement supérieure dans le groupe sirolimus (15 mois) par rapport au groupe contrôle (7 mois) chez des patients avec un antécédent d'un seul spinocellulaire. Cet effet n'était par contre pas retrouvé chez les patients avec antécédents de néoplasies multiples. Au cours du suivi, le taux d'apparition de nouvelles lésions était également significativement moindre dans le groupe sirolimus (5). Les données de l'extension de l'étude TUMORAPA viennent d'être publiées ; de façon intéressante, l'effet bénéfique de la conversion d'un traitement par inhibiteurs des calcineurines se prolonge à 5 ans (14). Les auteurs observent une réduction significative de nombre de patients avec apparition d'un nouveau carcinome épidermoïde et de nombre cumulatif de nouvelles lésions chez les patients sous sirolimus par rapport aux patients ayant conservé un traitement par inhibiteurs des calcineurines.

Les effets secondaires attribuables au sirolimus (pneumopathie allergique, œdème des membres inférieurs, protéinurie) avaient été observés principalement dans la période initiale de quelques mois après le switch, beaucoup moins par la suite. De plus, la fonction rénale est restée remarquablement stable après initiation de sirolimus.

CONCLUSIONS

L'apparition de tumeurs cutanées basocellulaires ou spinocellulaires est fréquente chez les patients greffés rénaux après quelques années de traitement immunosuppresseur, surtout chez ceux ayant des facteurs prédisposants (exposition excessive aux radiations solaires, peau claire, ...). Si le carcinome basocellulaire peut être guéri par la chirurgie d'exérèse, le potentiel agressif et délétère du carcinome spinocellulaire (extension loco-régionale ou métastatique) est bien reconnu chez les greffés. Dans ce contexte, le remplacement précoce, dès l'apparition d'une première tumeur, des inhibiteurs des calcineurines par du sirolimus réduit le risque de développer de nouvelles lésions néoplasiques, avec une bonne tolérance clinique, et sans risque de dégradation fonctionnelle rénale. En routine clinique, l'évérolimus peut être préféré au sirolimus, compte tenu d'une meilleure tolérance. Même si à l'instar du sirolimus, l'évérolimus n'a pas été utilisé dans les essais cliniques, il est fort probable qu'il soit associé au même bénéfice. Cette stratégie immunosuppressive doit être encouragée pour un greffé rénal chez qui un carcinome spinocellulaire vient d'être diagnostiqué.

RÉFÉRENCES

- Madan V, Lear JT, Szeimies RM. Non-melanoma skin cancer. *Lancet*. 2010 ; 375 : 673-685.
- Lam Hoai X, Trakatelli M, Ahbib S, Richert B. Prise en charge des cancers cutanés non-mélanome par le médecin généraliste. *Rev Med Brux*. 2016 ; 37 : 212-220.
- Pedersen SA, Johannesdottir Schmidt SA, Hölmich LR, Friis S, Pottgard A *et al*. Hydrochlorothiazide use and risk for Merkel cell carcinoma and malignant adnexal skin tumors: a nationwide case-control study. *J Am Acad Dermatol*. 2019; 80: 460-465.
- 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: 1231-1238.
- Euvrard S, Morelon E, Rostaing L, Goffin E, Brocard A, Tromme I *et al*. Sirolimus and secondary skin-cancer prevention in kidney transplantation. *New Engl J Med*. 2012; 367: 329-339.
- Otley CC, Maragh SL. Reduction of immunosuppression for transplant-associated skin cancer: rationale and evidence of efficacy. *Dermatol Surg*. 2005; 31: 163-168.
- Migden MR, Rischin D, Schmults CD, Guminski A, Hauschild A, Lewis KD *et al*. PD-1 blockade with cemiplimab in advanced cutaneous squamous-cell carcinoma. *New Engl J Med*. 2018; 379: 341-351.
- Lipson EJ, Bagnasco SM, Moore J Jr, Jang S, Patel MJ, Zachary AA *et al*. Tumor regression and allograft rejection after administration of anti-PD-1. *N Engl J Med*. 2016; 374: 896-898.
- Miller DM, Faulkner-Jones BE, Stone JR, Drews RE. Complete pathologic response of metastatic cutaneous squamous cell carcinoma and allograft rejection after treatment with combination immune checkpoint blockade. *JAAD Case Rep*. 2017; 3: 412-415.
- De Bruyn P, Van Gestel D, Ost P, Kruse V, Brochez L, Van Vlierberghe H *et al*. Immune checkpoint blockade for organ transplant patients with advanced cancer : how far can we go ? *Curr Opin Oncol*. 2019; 31: 54-64.
- Lesouhaitier M, Dudreuilh C, Tamain M, Kanaan N, Bailly E, Legoupil D *et al*. Checkpoint blockade after kidney transplantation. *Eur J Cancer*. 2018 ; 96 : 111-114.
- 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.
- Lanz J, Bouwes Bavinck JN, Westhuis M, Quint KD, Harwood CA, Nasir S *et al*. Aggressive squamous cell carcinoma in organ transplant recipients. *JAMA Dermatol*. 2018; published online December 5, 2018.
- Dantal J, Morelon E, Rostaing L, Goffin E, Brocard A, Tromme I *et al*. Sirolimus after secondary prevention of skin cancer in kidney transplant recipients: 5-year results. *J Clin Oncol*. 2018; 36, 2612-2620.

Transplantation rénale ABO incompatible par rein de donneur vivant

Michel Mourad, Nada Kanaan

La transplantation rénale en cas d'incompatibilité de groupe sanguin (ABOi) a été introduite avec succès en 1982 dans le but d'augmenter le nombre de greffons, vu la demande croissante. C'est aux Cliniques universitaires Saint-Luc, grâce aux travaux du Professeur Guy Alexandre et de son équipe, que les bases scientifiques de cette approche thérapeutique ont été décrites (1). Le succès de cette stratégie actuellement mondialement répandue dans les centres spécialisés, repose sur la stricte adhésion à un protocole de désensibilisation du receveur vis-à-vis de son donneur. Ceci permet de combattre l'impact des anticorps antiA et/ou antiB (isoagglutinines) dirigés contre le donneur. Outre cette désensibilisation contre les isoagglutinines, le renforcement de l'immunosuppression

et la déplétion de la réserve en lymphocytes B producteurs d'anticorps font partie de la prise en charge globale du patient (Tableau).

Durant la dernière décennie, les données démontrent que la survie des patients et des greffons est équivalente à celle observée en cas de transplantation ABO compatible (2). Cependant, un risque infectieux accru est observé (3) et nécessite un schéma de vaccination préalable et une surveillance post opératoire rapprochée.

L'expérience initiale dans notre institution s'étendait de 1982 à 1989 et concernait 39 patients dont la survie à vingt ans était de 41%. Durant cette période, l'immunosuppression et les modalités des échanges plasmatiques étaient différentes. En outre, le Rituximab n'existait pas et une

splénectomie chirurgicale était réalisée d'emblée chez tous les patients. Nous avons repris cette activité de transplantation ABOi en 2018 en intégrant les progrès récents. Trois patients ont déjà bénéficié de cette approche avec succès. Actuellement, sur base de notre expérience et de la littérature internationale, nous informons tous nos patients de la possibilité d'une transplantation par donneur vivant y compris en cas d'incompatibilité ABO.

TABLEAU 1. En pratique aux Cliniques universitaires Saint-Luc

Période pré opératoire
<ul style="list-style-type: none"> - Administration de Rituximab (anticorps monoclonal qui vise la déplétion de la réserve des lymphocytes B producteurs d'anticorps. Effet similaire à une splénectomie) - Echanges plasmatiques pour diminuer le titre des isoagglutinines (1/8) en pré opératoire immédiat - Quadruple immunosuppression combinant une induction par le Basiliximab (anticorps monoclonal dirigé contre la chaîne α du récepteur à l'interleukine-2) et un traitement de fond à base de tacrolimus, acide mycophénolique et prednisolone)
Période post opératoire
<ul style="list-style-type: none"> - Surveillance du titre des isoagglutinines durant les deux premières semaines après la transplantation. En cas d'augmentation du titre, des séances d'échanges plasmatiques seront reprises

RÉFÉRENCES

1. Alexandre GPJ, Squifflet JP, De Bruyère M et al. Present experiences in a series of 26 ABO-incompatible living donor renal allografts. *Transplantation Proceedings* 1987; 19: 4538-4542
2. Takahashi K, Saito K. ABO-incompatible kidney transplantation. *Transplant Rev* 2013; 27: 1-8
3. Habicht A, Broker V, Blume C et al. Increase of infectious complications in ABO-incompatible kidney transplant recipients – a single center experience. *Nephrol Dial transplant* 2011; 26: 4124-4131