



UNIVERSITE LILLE 2 DROIT ET SANTE

FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2015

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT

DE DOCTEUR EN MEDECINE

Etude descriptive des complications cutanées des greffés d'organes du Nord-Pas-de-Calais et constitution d'un réseau de surveillance dermatologique

Présentée et soutenue publiquement le 22 Juin à 18H
au Pôle Recherche

Par Camille SCALBERT - SADONES

JURY

Président :

Monsieur le Professeur E. DELAPORTE

Assesseurs :

Monsieur le Professeur C. NOEL

Monsieur le Professeur L. MORTIER

Madame le Docteur S. DARRAS - VERCAMBRE

Directeur de Thèse :

Madame le Docteur S. DARRAS - VERCAMBRE

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

LISTE DES ABREVIATIONS

CBC	Carcinome Basocellulaire
CE	Carcinome Epidermoïde
Ci	Ciclosporine
CIM	Crèmes cytotoxiques et immunomodulatrices
CH	Centre Hospitalier
CHRU	Centre Hospitalier Régional Universitaire
Cs	Consultations
CSH	Cellules Souches Hématopoïétiques
HHV8	Herpes Virus Humain type 8
HSV	Herpes Simplex Virus
HPV	Infections à papillomavirus humains
HS	Hyperplasie sébacée
IS	Immunosuppresseurs
KA	Kératoses Actiniques
MMF	Mycophénolate Mofétil
MO	Moelle osseuse
mTOR	mammalian Target Of Rapamycin
NB	Nombre
NPDC	Nord-Pas-de-Calais
PDT	Photothérapie dynamique
RCP	Réunion de Concertation Pluridisciplinaire
SFD	Société Française de Dermatologie
TTT	Traitement
UV	Ultraviolets
VZV	Varicelle Zona Virus
5-FU	5-fluoro-uracile topique à 5%

TABLE DES MATIERES

Liste des abréviations	11
Table des matières	12
Résumé	1
Introduction	2
I. Complications cutanées des greffés d'organe	3
A. Complications de l'immunosuppression	3
B. Effets indésirables cutanés des traitements immunosuppresseurs	5
II. Prévention par la surveillance dermatologique et l'éducation	6
III. Constitution d'un réseau de surveillance	7
IV. Objectifs de l'étude	11
Matériels et méthodes	12
I. Population de l'étude	12
II. Recueil des données	12
A. Fiche initiale	13
B. Fiche de surveillance.....	14
C. Fiches informatisées	14
D. Vérification des données histologiques à partir du dossier.....	15
III. Description des variables.....	16
A. Feuille initiale.....	16
B. Fiche de suivi	18
IV. Analyse statistique.....	21
Résultats	23
I. Caractéristiques de la population.....	23
II. Descriptif des complications cutanées et facteurs de risque potentiels recherchés.	26
A. Complications cutanées de l'ensemble de la population	26
B. Descriptif des principales complications et facteurs de risque détaillés par type de greffe	27
III. Analyses des pathologies et facteurs de risque	31
A. Pathologies précancéreuses et cancéreuses	31
B. Pathologies infectieuses.....	38
C. Effets secondaires des Immunosuppresseurs:.....	40
Discussion	42
I. Evaluation des pathologies et facteurs de risque.....	42
A. Pathologies observées	42
B. Facteurs de risque potentiels	48
II. Traitement des lésions précancéreuses et cancéreuses	55
III. Limites et biais	60
IV. Constitution d'un réseau de surveillance dermatologique.....	63
A. Objectifs du réseau pour chacun des membres	64
B. Consultation pré ou post greffe immédiate pour déterminer la surveillance ultérieure.....	65
C. Mise en place des fiches de recueil standardisées	68
V. Perspectives	69
Conclusion	72
Références bibliographiques	74
Annexes	80

RESUME

Contexte: Les greffés d'organe développent de multiples complications cutanées cancéreuses, infectieuses et secondaires aux traitements immunosuppresseurs (IS). L'arrivée des inhibiteurs de mTOR a modifié la fréquence et le type de ces complications. L'objectif était d'étudier la fréquence actuelle des complications cutanées des transplantés et leurs facteurs de risque dans la région Nord-Pas-de-Calais (NPDC) et d'optimiser la surveillance dermatologique.

Méthodes: Des questionnaires à remplir lors des consultations de suivi de greffes ont été envoyés à chaque dermatologue du NPDC. Les caractéristiques des patients et les complications observées lors de la consultation étaient recueillies de manière prospective. Des données concernant 528 patients ont été enregistrées entre janvier 2012 et janvier 2014. 353 patients greffés depuis au moins un an ont été inclus dans cette étude descriptive.

Résultats: Les patients étaient majoritairement des hommes (65%), d'âge médian 56 ans avec une durée médiane de greffe de 8,5 ans. Parmi les 353 patients, 90 (25%) présentaient des kératoses actiniques (KA), 11 avaient des carcinomes épidermoïdes (CE) et 12 des carcinomes basocellulaires. Ces lésions étaient significativement corrélées à la durée de greffe, à l'âge du patient, au phototype clair et au sexe masculin ($p < 0,05$). Les patients ayant une protection solaire absente avaient significativement plus de CBC ($p = 0,04$). 31% des patients avaient des pathologies infectieuses dont 70% étaient des pathologies verruqueuses. La présence de pathologies verruqueuses était significativement corrélée à celle de KA ($p = 0,03$) et CE ($p = 0,04$) après ajustement sur l'âge et la durée de greffe. 51% avaient des effets secondaires des IS. 80% des patients se considéraient bien informés des mesures de photoprotection mais 70% avaient une protection solaire absente ou insuffisante.

Conclusion: La fréquence des complications cutanées reste élevée même si elle apparaît moindre en comparaison aux études antérieures à l'utilisation d'inhibiteurs de mTOR. Celles-ci sont directement corrélées à l'immunodépression. La surveillance dermatologique est primordiale ainsi que l'adaptation des traitements IS. La mise en place d'un réseau de surveillance dermatologique permet de les optimiser en favorisant la communication avec les greffeurs et un suivi adapté à chaque patient selon ses facteurs de risque.

INTRODUCTION

Les patients greffés d'organes sont de plus en plus nombreux et ont une espérance de vie de plus en plus longue. Les greffons sont désormais fonctionnels près de 40 ans pour les greffes rénales de donneurs vivants et 14 ans pour les greffes de donneurs décédés (1). La prise d'un traitement immunosuppresseur au long cours est nécessaire pour éviter un rejet du greffon. Plus la durée d'immunosuppression augmente, plus l'incidence des infections et des cancers cutanés est élevée (2). La survie à long terme de ces patients immunodéprimés entraîne davantage de complications dermatologiques (3). Il faut distinguer les conséquences dermatologiques de l'immunosuppression chronique et les effets cutanés indésirables des immunosuppresseurs (IS). Les lésions précancéreuses et cancers cutanés multiples altèrent la qualité de vie et peuvent mettre en jeu le pronostic vital. L'arrivée depuis une quinzaine d'années des inhibiteurs de mTOR (sirolimus ou évérolimus) ayant à la fois des propriétés immunosuppressives et antitumorales permettrait de réduire le risque de cancers chez les patients greffés en dépit d'autres complications cutanées invalidantes (4). Nous détaillerons dans l'introduction les principales complications dermatologiques observées chez les transplantés, l'importance de la prévention et l'intérêt de la constitution d'un réseau de surveillance dermatologique.

I. Complications cutanées des greffés d'organe

A. Complications de l'immunosuppression

1. Pathologies cancéreuses

Les cancers cutanés sont les cancers les plus fréquents après transplantation. 95% d'entre eux sont des carcinomes épidermoïdes (CE) et basocellulaires (CBC) (5) (Photos: Annexe 1). D'autres tumeurs ont également une prévalence augmentée par rapport au reste de la population: la maladie de Kaposi (risque multiplié par 500)(6), les carcinomes anogénitaux, le mélanome (risque multiplié par 1,6 à 3,4 (7)) et des tumeurs plus rares comme le carcinome de Merkel (risque multiplié par 5 à 10 (8)).

Le risque de développer un carcinome épidermoïde ou un carcinome basocellulaire est multiplié respectivement par 100 et par 10 avec un ratio CE/CBC proche de 4/1 inversé par rapport à la population générale (1/4) (9,10).

L'incidence cumulée des carcinomes cutanés augmente avec l'ancienneté de la greffe atteignant en moyenne 25% à 10 ans, 54% à 20 ans et 74% à 30 ans en Europe (11). Ces chiffres sont fortement augmentés en Australie (45% à 10 ans et 70% à 20 ans (12)). Le délai moyen d'apparition du premier carcinome est de 10 ans après la greffe (5). Les carcinomes sont souvent multiples simultanément et/ou successivement. Dans les 5 ans suivant un premier CE, 70% des greffés hépatiques et cardiaques développent au moins un autre CE (13). Les CE peuvent récidiver, entraîner une destruction locale mutilante et induire des métastases ganglionnaires et viscérales engageant le pronostic vital. Chez les transplantés, les CE apparaissent plus agressifs avec récurrence dans 13% des cas et métastases (5 à 8%) (14). Le taux de mortalité lié aux CE n'est pas précisément connu (15). Les CBC n'ont en revanche pas de caractéristiques péjoratives particulières chez les transplantés (16). Les CE se développent sur des lésions précancéreuses principalement représentées

par les kératoses actiniques. La transformation des KA en CE est estimée à près de 5% chez les immunocompétents alors qu'elle est de plus de 30% chez les immunodéprimés (17). L'étude des kératoses actiniques est limitée dans la littérature compte tenu du caractère rétrospectif des études. En effet, le nombre et la localisation des KA ne sont pas toujours mentionnés dans l'observation médicale et sont difficilement analysés de manière rétrospective. Chez les transplantés, il n'existe pas de recommandations précises pour le traitement des KA. A notre connaissance, aucune évaluation récente des pratiques n'a été effectuée. Autant les lésions tumorales doivent être traitées par exérèse chirurgicale avec contrôle histologique, autant les lésions superficielles évocatrices de lésions précancéreuses peuvent être traitées localement sans contrôle histologique systématique. Diverses techniques sont utilisées. Si les lésions sont peu nombreuses et isolées, la cryothérapie est réalisée. En cas de lésions plus nombreuses, la photothérapie dynamique est utilisée ainsi que l'application de topiques tels que du 5-fluoro-uracile topique à 5% (5-FU à 5%), de l'imiquimod 5% ou du diclofénac gel 1 à 3%.

2. Pathologies infectieuses

Les infections à papillomavirus humains (HPV) sont les infections cutanées les plus fréquentes chez les transplantés (80% à 5 ans). Elles comportent des lésions typiques de verrues vulgaires, verrues planes ou papillomes verruqueux ou diverses lésions verrucokératosiques de taille très variable.

Les infections du groupe herpès (HSV) correspondent le plus souvent à des réactivations. La primo-infection herpétique survenant dans les suites de la transplantation siège le plus souvent sur le visage et comporte de larges ulcérations péri-buccales parfois nécrotiques et souvent associées à des lésions endobuccales (3). L'herpès récurrent banal n'apparaît pas plus fréquent chez les greffés hépatiques

avec un traitement immunosuppresseur d'entretien que dans une population contrôlée (18). Les infections par le virus varicelle-zona (VZV) sont aussi fréquentes chez les greffés mais surtout les 6 premiers mois de la greffe lorsque les doses d'IS sont importantes (19). Les autres infections fréquentes sont le pityriasis versicolor (Annexe 1) et les dermatophyties de la peau glabre et des ongles. Les infections opportunistes bactériennes ou mycosiques (cryptococcose, mycobactéries atypiques, nocardioses) sont plus rares (20).

B. Effets indésirables cutanés des traitements immunosuppresseurs

La majorité des effets indésirables des immunosuppresseurs sont dose-dépendants. Cependant à doses comparables, de grandes variations de sensibilité sont observées entre les individus. La plupart des schémas immunosuppresseurs comporte immédiatement après la greffe un traitement d'attaque ou traitement d'induction avec de fortes doses de corticoïdes et des anticorps monoclonaux ou polyclonaux antilymphocytaires. Ensuite un traitement d'entretien est maintenu à vie avec 2 à 3 médicaments différents à doses progressivement décroissantes. Jusque dans les années 2000, les combinaisons les plus fréquentes étaient corticoïdes, azathioprine et anticalcineurines (ciclosporine ou tacrolimus). Désormais, le mycophénolate mofétil (MMF) remplace l'azathioprine et les inhibiteurs de mTOR (sirolimus et évérolimus) sont de plus en plus souvent utilisés afin de limiter les effets secondaires néoplasiques des anticalcineurines. Les traitements ayant le plus d'effets secondaires cutanés sont les corticoïdes, la ciclosporine, le sirolimus et l'évérolimus. La plupart sont réversibles à l'arrêt ou en cas de réduction de doses. Les corticoïdes induisent fréquemment dès les premières semaines une acné inflammatoire papulo-pustuleuse qui s'améliore spontanément la première année

(20). D'autres complications sont par contre irréversibles : vergetures, couperose, fragilité cutanée et purpura de Bateman. La ciclosporine est associée dans les 3 mois suivant son introduction à une hypertrichose, parfois à une hypertrophie gingivale, puis une hyperplasie sébacée irréversible. Un switch de la ciclosporine pour le tacrolimus, qui entraîne beaucoup moins d'effets secondaires cutanés, est bénéfique pour la peau. Le sirolimus et l'évérolimus sont eux responsables d'aphtes, de folliculites acnéiformes, d'un retard à la cicatrisation et d'œdèmes périphériques (4). L'azathioprine et le MMF entraînent moins d'effets secondaires (Tableau 1).

Effets secondaires cutanés des IS					
Corticoïdes	Ciclosporine	Tacrolimus	Azathioprine	MMF	Inhibiteurs de mTOR
Acné	Hypertrophie gingivale ++	Hypertrophie gingivale -	Toxicité aigue: Urticaire	Aphtes	Hypertrophie gingivale rare
Vergetures	Hypertrichose	Alopécie	Vascularite	Onycholyse	Alopécie rare
Couperose	Acné/Folliculites	Acné -	Erythèmes nouveaux		Acné/Folliculites
Purpura de Bateman	Hyperplasie sébacée		Alopécie		Aphtes
	Xérose				Chéilite fissuraire
					Xérose
					Oedèmes/Angioedèmes
					Retard de cicatrisation

Tableau 1 : Effets secondaires cutanés des IS

Le problème majeur reste la survenue de lésions précancéreuses et cancers cutanés multiples compromettant la qualité de vie à long terme. Un grand nombre de ces cancers pourrait être évité par une prévention adaptée.

II. Prévention par la surveillance dermatologique et l'éducation

La prévention repose sur l'éviction des facteurs favorisant les complications. La modulation des traitements immunosuppresseurs permet de prévenir les complications citées ci-dessus. Les rayons UV sont également un facteur clé directement responsable du développement des carcinomes cutanés. La prévention primaire repose sur une limitation des facteurs de risque en protégeant le patient des

UV et en sélectionnant les IS et leur dosage de manière individualisée. Une éducation stricte des patients greffés aux mesures de protection solaire est nécessaire. Il est fondamental d'exiger une protection vestimentaire et topique par le port de chapeau à larges bords, lunettes de soleil et manches longues et l'utilisation de crèmes écran d'indice 50+. Cette éducation est souvent initialement réalisée par les transplantateurs mais doit également être réitérée lors des consultations de dermatologie.

La prévention secondaire passe par le dépistage précoce des lésions précancéreuses ou autres complications, reflet d'une immunosuppression trop importante. Une consultation dermatologique systématique avant la greffe puis tous les ans après greffe est préconisée (11). L'auto-surveillance mensuelle de tout le revêtement cutané est souhaitable avec recours en urgence à une consultation de dermatologie en cas d'apparition d'une nouvelle lésion suspecte. Ces mesures sont indispensables pour la détection et le traitement précoce des manifestations dermatologiques. La prévention et le traitement des lésions est un véritable défi interdisciplinaire. Afin d'assurer au mieux l'éducation des greffés du NPDC à la protection solaire, la modification du traitement IS et le dépistage des lésions suspectes; la création d'un réseau de surveillance dermatologique en lien avec les réseaux de greffeurs d'organe apparaissait nécessaire.

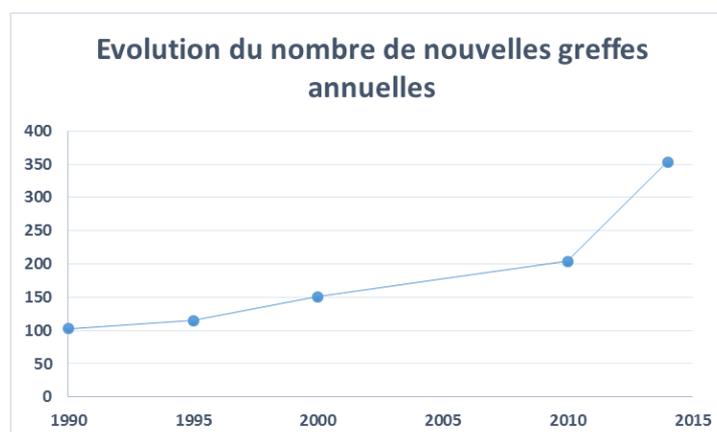
III. Constitution d'un réseau de surveillance

A l'image de Néphronor, un réseau de coordination de la prise en charge de la maladie rénale chronique et des transplantés dans le NPDC, nous avons souhaité mettre en place un réseau de surveillance dermatologique afin d'assurer un suivi de

qualité au plus près du domicile du patient tout en maintenant le lien avec les équipes de greffe. Ce réseau est destiné à (i) améliorer la prévention et la prise en charge des greffés et (ii) répondre à la problématique liée à l'augmentation exponentielle du nombre de consultations nécessaires.

En effet, l'activité actuelle de surveillance dermatologique des transplantés d'organes dans le NDPC concerne 1832 patients greffés rénaux, 535 greffés hépatiques, 647 allogreffés de cellules souches hématopoïétiques (CSH : moelle osseuse, cellules souches placentaires et sang de cordon), 155 greffés cardiaques et 50 greffés d'îlots pancréatiques. La file active est donc actuellement d'environ 3200 patients. Il faut ajouter chaque année les nouveaux patients greffés, à savoir en 2014 : 162 greffés rénaux, 108 allogreffes de CSH, 65 greffes hépatiques, 13 greffes du myocarde et 8 greffes d'îlots. L'augmentation de l'activité de surveillance et de prise en charge des complications dermatologiques des greffés d'organes s'explique par :

- Une croissance du nombre de nouvelles greffes annuelles dans le domaine de la transplantation rénale, hépatique et de l'allogreffe de CSH: 100 greffes rénales en 2000 contre 162 en 2014; 8 greffes hépatiques en 1991 contre 65 en 2014; 30 allogreffes de CSH en 1991 contre 108 en 2014.



- Une augmentation de la durée de survie des greffons et des greffés avec le perfectionnement des traitements anti-rejets. La durée de survie après

transplantation rénale a presque doublé de 1988 à 1996 (de 16,9 à 35,9 ans après une greffe de donneurs vivants) (21).

- Une augmentation du nombre de consultations par patient car l'augmentation de leur survie entraîne une augmentation des complications et donc du nombre de consultations annuelles nécessaires.

Les greffés suivis nécessitent en effet:

- Une consultation pré-greffe ou post greffe immédiate.
- Une consultation de surveillance au minimum annuelle.
- Des consultations pluriannuelles en cas de lésions précancéreuses ou cancéreuses (surveillance, traitement, biopsie).
- Plusieurs rendez-vous en salle d'intervention pour exérèse de lésion(s) suspecte(s).

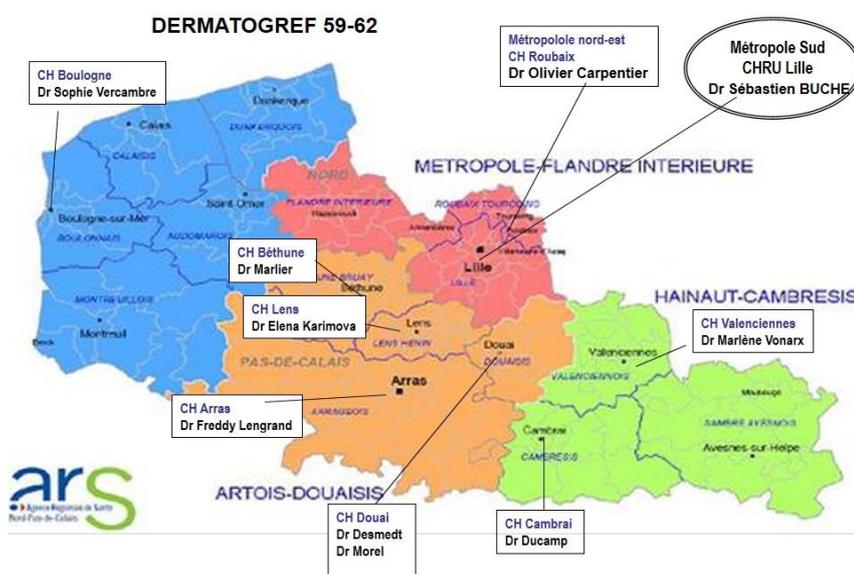
On constate donc une augmentation exponentielle du nombre de consultations.

En 1994, une consultation thématique de surveillance des greffés a été créée au CHRU mais compte tenu de l'augmentation exponentielle du nombre de consultations, celle-ci a vite été saturée. Les délais pour obtenir une consultation étaient longs. Cette consultation spécialisée de recours ne pouvait plus répondre aux demandes de consultations plus urgentes ni absorber les consultations pré-greffes. Afin de diminuer le nombre de consultations de suivi et permettre de conserver le rôle de recours du CHRU, nous avons réorganisé le système de suivi des greffés en encourageant le suivi dermatologique à proximité du domicile du greffé à travers le réseau. Cette réorganisation permet (i) de grouper la prise en charge globale du patient à proximité de son domicile en couvrant l'ensemble du territoire, (ii) de faire participer tous les acteurs de la dermatologie à la surveillance des greffés et (iii)

désengorger les consultations de suivi au CHRU pour améliorer sa fonction de « recours ».

Ce réseau de surveillance des greffés (initialement appelé DERMATONOR) a été créé en juin 2011 en collaboration avec l'association des dermatologues du NDPC nommée FEDERM 59-62 (association rassemblant des dermatologues libéraux et hospitaliers). La réunion constitutive a eu lieu le jeudi 9 juin 2011 en présence du Professeur Noël (Chef de service de néphrologie) et du Professeur Thomas (PUPH de dermatologie) à l'initiative du projet, des représentants libéraux de l'association FEDERM 59-62, des PH des hôpitaux généraux de la région et moi-même. Le réseau a ensuite été renommé DERMATOGREF 59-62 pour préciser sa spécificité et le distinguer du site web de l'association FEDERM 59-62, déjà nommé DERMATONORD.

Sa structure de base est constituée par les PH de dermatologie, implantés dans les hôpitaux pivots de la région, qui font le lien avec les dermatologues libéraux de leurs secteurs (Annexe 2). Les patients à risque de développer des carcinomes sont adressés au PH du centre hospitalier le plus proche de son domicile, sinon ils sont adressés à un dermatologue de proximité.



Afin de coordonner les soins, chaque consultation de greffés est suivie d'un courrier adressé au greffeur. Ce réseau se veut une structure ouverte de coordination des données et du suivi permettant de faciliter le développement d'une recherche clinique au sein du service mais également au sein du groupe *Peau et greffe d'organe de la Société Française de Dermatologie (SFD)*. Des fiches d'informations sur la protection solaire et des questionnaires standardisés de recueil de données sur les greffés et leur suivi ont été transmis à chaque dermatologue. A l'issue de chaque consultation, les questionnaires sont faxés au greffeur puis récupérés par le service de dermatologie.

IV. Objectifs de l'étude

Les complications cutanées des greffés d'organe ont été décrites dans la littérature sur de larges cohortes mais n'ont pas été actualisées suite à l'utilisation plus fréquente des inhibiteurs de mTOR en transplantation.

L'objectif du travail était d'étudier, à partir d'une cohorte prospective de greffés d'organes suivis en dermatologie entre janvier 2012 et janvier 2014 dans le NPDC, la prévalence des complications cutanées et leurs facteurs de risque.

Nous avons également évalué les pratiques des dermatologues concernant le traitement des kératoses actiniques selon leur nombre, leur localisation et le lieu de suivi et avons décrit leur efficacité et leur tolérance rapportés lors de la deuxième consultation de suivi.

MATERIELS ET METHODES

Il s'agissait d'une étude descriptive multicentrique réalisée dans la région du NPDC à partir d'une cohorte prospective des patients greffés d'organes qui ont été suivis en dermatologie entre janvier 2012 et janvier 2014 et pour lesquels les questionnaires nous ont été transmis dans le cadre de la création du réseau de surveillance dermatologique.

I. Population de l'étude

L'objectif était d'enregistrer de manière prospective, les patients transplantés (transplantation rénale, hépatique, d'îlots de Langerhans, cardiaque et allogreffe de CSH) greffés depuis au moins un an, bénéficiant d'une consultation de dermatologie dans le NDPC entre le 1er janvier 2012 et le 1er janvier 2014. Au total, des données ont été recueillies pour 528 patients.

II. Recueil des données

Les données ont été recueillies grâce à deux questionnaires remplis par le dermatologue lors de la consultation.

Afin d'informer les dermatologues libéraux et hospitaliers de la région sur les questionnaires à remplir, différents moyens de communication ont été utilisés. Une première présentation orale sur la mise en place du réseau et les questionnaires patients à remplir a été effectuée en décembre 2011 lors d'une réunion rassemblant tous les dermatologues du NPDC (Réunion annuelle de formation continue de l'association FEDERM). Une actualisation du nombre de fiches reçues et un rappel sur l'importance de transmettre les questionnaires ont été effectués lors d'une Journée Régionale de Dermatologie (JRD Juin 2012). Des mails ont également été envoyés à tous les dermatologues du NPDC pour les tenir informés des avancés et les inciter à poursuivre le recrutement. Les fiches étaient alors en pièces-jointes. Les mails et les fiches ont été enregistrés sur le site web DERMATONORD (site d'information et de formation mis à jour par le bureau de l'association FEDERM et accessible à tous les dermatologues du NPDC) afin que chacun puisse les télécharger facilement.

Le premier questionnaire nommé « fiche initiale » était relatif aux caractéristiques du patient et le second questionnaire nommé « fiche de surveillance » détaillait les complications et les traitements notés le jour de la consultation de suivi. Les questionnaires étaient ensuite faxés par les dermatologues au secrétariat de néphrologie du CHRU de Lille puis photocopié par moi-même pour la saisie des données puis rendus anonymes à l'aide d'un numéro. Les originaux et fax étaient ensuite replacés directement dans le dossier du patient.

A. Fiche initiale

La fiche initiale (Annexe 3) détaillait les caractéristiques du patient et facteurs de risque potentiels. Elle était remplie une seule fois lors de la première consultation de suivi. Etaient précisés le nom du patient, sa date de naissance, l'organe greffé, sa

date de greffe ou s'il s'agit d'un bilan pré-greffe, le type d'induction pour les greffés rénaux (antilymphocytaire ou antiCD25), les immunosuppresseurs, le tabagisme, le phototype, l'exposition solaire, la protection solaire, la connaissance des modalités et la réalisation de la surveillance.

B. Fiche de surveillance

La fiche de surveillance détaillant les complications cutanées et traitements le jour de la consultation devait être remplie à chaque consultation de suivi dermatologique. Elle détaillait l'identité du malade, la date de consultation, le lieu de suivi (CHRU, centre hospitalier général ou libéral), les traitements immunosuppresseurs et les pathologies apparues depuis la dernière consultation et/ou constatées lors de la consultation. Afin de lister de façon exhaustive les pathologies, un tableau et des items à cocher étaient à remplir (Annexe 4). En cas de présence de kératoses actiniques, leurs localisations devaient être reportées sur un schéma. Les différents traitements possibles des KA et leurs modalités étaient détaillés selon les protocoles utilisés en pratique afin d'obtenir un recueil standardisé d'efficacité et de tolérance des traitements. Le traitement choisi devait être coché. La tolérance et l'efficacité du traitement utilisé lors de première consultation dans le cadre de l'étude étaient à détailler (Annexe 4).

C. Fiches informatisées

Devant la présence de nombreux questionnaires papiers illisibles ou incomplets, nous avons créé en 2013, après avis d'expert en statistique et informatique (Docteur P. Devos), un questionnaire Google Forms informatisé, reprenant les différents items ci-dessus. Les deux liens vers les questionnaires ont

été transmis à tous les dermatologues du NDPC par mail le 6 juin 2013 et peuvent toujours être remplis à partir des pages web suivantes:

Fiche initiale :

<https://docs.google.com/spreadsheet/viewform?formkey=dHISenFjZDBBT08yOE4wU1F0bXE5cmc6MQ#gid=3>

Fiche de suivi :

<https://docs.google.com/spreadsheet/viewform?formkey=dDhrZWZxLWdUQXFfM0F4MUxrTIYxT3c6MQ#gid=0>

Nous avons complété les fiches avec une question sur le poids du patient pour interpréter les doses de traitement IS.

D. Vérification des données histologiques à partir du dossier

En cas de suspicion de lésion cancéreuse, une biopsie ou une exérèse étaient réalisées. La confirmation histologique était recherchée dans le dossier du patient afin de ne comptabiliser que les lésions confirmées histologiquement et noter le type exact de lésions.

III. Description des variables

A. Feuille initiale

1. Caractéristiques des patients

Nous avons considéré l'âge du patient à la date de la première consultation enregistrée, l et la durée de transplantation qui correspond à la durée en années entre la date de greffe et la date de première consultation.

Les phototypes étaient renseignés selon la classification de Fitzpatrick :

- phototype I : ne bronze pas, attrape systématiquement des coups de soleil (peau très claire, taches de rousseur, cheveux blonds ou roux)
- phototype II : bronze difficilement, attrape souvent des coups de soleil (peau très claire, cheveux blonds ou châtain, des taches de rousseur apparaissent au soleil, yeux clairs)
- phototype III : a parfois des coups de soleil, bronze progressivement (peau claire, cheveux blonds ou châtain)
- phototype IV : attrape peu de coups de soleil, bronze bien (peau mate, cheveux châtain ou bruns, yeux foncés)
- phototype V: a rarement des coups de soleil, bronze facilement (peau foncée, yeux foncés)
- phototype VI : peau foncée, n'a jamais de coups de soleil (peau noire)

Nous avons également demandé si le malade était chauve ou s'il existait un tabagisme régulier.

2. Habitudes de vie et facteurs de risque

L'exposition solaire était mesurée à l'aide d'une échelle utilisée dans d'autres articles dont l'étude du groupe SCOPE (étude analysant les facteurs de risque des patients transplantés atteints de mélanome) (22), pondérée par l'estimation individuelle de chaque patient de son exposition cumulée (intense, modérée, légère ou absente). L'exposition solaire était considérée comme :

- Elevée si le patient présentait **l'un des deux facteurs de risque** suivants (travail à l'extérieur plus de 5 ans ou habitation en zone tropicale plus de six mois) **ou** une exposition solaire cumulée estimée par le patient « intense ».
- Faible si le patient ne présentait **aucun** facteur de risque (ni travail à l'extérieur ni habitation en zone tropicale ni voyages en pays chauds ni utilisation de cabines UV) **et** une exposition cumulée estimée par le patient « absente » ou « légère ».
- Intermédiaire pour ceux ayant ni critères d'exposition faible ni élevée.

Exposition solaire	Estimation personnelle du patient		
	Intense	Modérée	Absente/Légère
Travail à l'extérieur plus de 5 ans OU Habitation en zone tropicale plus de 6 mois	Elevée	Elevée	Elevée
Voyages en pays chauds plus d'un mois par an OU Utilisation de cabines UV	Elevée	Intermédiaire	Intermédiaire
Aucune situation à risque ci-dessus	Elevée	Intermédiaire	Faible

La protection solaire était estimée:

- Recommandée en cas de port d'une protection vestimentaire complète ou protection vestimentaire partielle avec un écran 50+
- Insuffisante en cas de protection incomplète avec un écran inférieur à 50+
- Absente si aucune des mesures n'était utilisée.

3. Information et surveillance

Le questionnaire demandait si les patients avaient été informés sur la photoprotection nécessaire chez eux, s'ils étaient conscients de la nécessité d'une surveillance annuelle, s'ils réalisaient une autosurveillance et pour les femmes un examen gynécologique annuel.

B. Fiche de suivi

Le traitement de chacun des patients au moment de la consultation était indiqué ainsi que le traitement d'induction en cas de transplantation rénale.

Les traitements d'induction pouvaient être :

- AntiCD25 : anticorps monoclonal (anti-IL2R : basiliximab ; Simulect®)
- Antilymphocytaire: anticorps polyclonaux (Antithymoglobulines)

Ensuite les traitements d'entretien en cours lors de la consultation devaient être détaillés avec la dose en mg/jour. Le nombre de traitements immunosuppresseurs : monothérapie, bithérapie, trithérapie était ainsi déterminé avec une association parmi les classes suivantes:

- 1) Corticoïdes (prednisolone : Solupred®, Cortancyl®)
- 2) Anticalcineurines
 - Ciclosporine (Sandimmun®, Néoral®)
 - Tacrolimus (Advagraf®, Prograf®)
- 3) Inhibiteurs de mTOR
 - Sirolimus (Rapamune®), évérolimus (Certican®)
- 4) Antimétabolites
 - Azathioprine (Imurel®)
 - Mycophénolate mofétil (Cellcept®, Myfortic®)

Dans ce recueil de données, nous ne prenions en compte que les traitements en cours lors de la consultation et non les traitements éventuellement antérieurement reçus ou arrêtés (en dehors du traitement d'induction). Les traitements en cours n'étaient pas toujours rapportés avec 18 données manquantes sur la population étudiée de 353 patients soit n=335.

Pathologies recherchées:

1. Kératoses actiniques

Le nombre de KA était demandé et classé par groupes (1 KA unique ; 2 KA ; 3 à 5 KA ; 6 à 14 KA ou 15 et +). Les localisations des lésions étaient demandées (avec l'aide d'un schéma sur les fiches papiers) puis classées en trois groupes : Céphalique, Extracéphalique (jambes, bras, tronc) ou Céphalique + extracéphalique en accord avec la classification utilisée par S.Euvrard (14) afin d'obtenir des effectifs suffisants dans chaque groupe pour les comparer de manière significative.

Le traitement utilisé pour les KA devait être coché :

- Cryothérapie
- Imiquimod crème 5%
- 5-Fluoro-uracile 5% crème
- Autres: PDT, Diclofénac gel, chirurgie...

Les modalités d'utilisation recommandées étaient précisées sur les questionnaires pour les trois premiers traitements mais nous ne pouvons affirmer qu'elles aient été respectées, le dermatologue étant libre de choisir le traitement et les modalités selon ses habitudes. L'efficacité et la tolérance du traitement utilisé lors de la première consultation dans le cadre de l'étude devaient être détaillés. L'efficacité était exprimée en pourcentage de lésions disparues sous traitement et la tolérance par l'irritation locale cotée sur une échelle de 0 à 10 (Annexe 4).

2. Carcinome épidermoïde

Le nombre de carcinomes épidermoïdes, leur type, leur localisation, leur traitement et la présence d'une récurrence ou de métastases devaient être précisés. Les carcinomes in situ, maladies de bowen et kératoacanthomes étaient rattachés à cette catégorie comme effectué dans la littérature (5).

3. Carcinome basocellulaire

Le nombre de carcinomes basocellulaires, leur type, leur localisation, leur traitement et la présence de récurrences devaient être décrits.

La présence de mélanome, de carcinome anogénital ou d'autres pathologies néoplasiques: Merkel, maladie de Kaposi ou Lymphome était également recherchée.

4. Pathologies infectieuses

La présence des pathologies suivantes était recherchée :

- Pathologies verruqueuses (verrues/papillomes verruqueux)
- Pathologies à HSV (primo-infection, récurrences herpétiques)
- Pathologie à VZV (varicelle, zona)
- Mycoses (Onychomycoses, Intertrigo ou autres infections à dermatophytes ou candida) et Pityriasis versicolor (Annexe 1)

5. Les effets non tumoraux et non infectieux secondaires aux immunosuppresseurs pouvant engendrer notamment des problèmes d'ordre esthétique.

La présence des effets secondaires suivants était recherchée :

- Hyperplasie Sébacée
- Hypertrichose
- Hypertrophie gingivale
- Folliculites
- Aphtes
- Œdème
- Acné
- Vergetures
- Couperose
- Purpura de Bateman

IV. Analyse statistique

L'analyse statistique a été réalisée par l'unité de biostatistiques de la plateforme d'aide méthodologique du CHRU de Lille. Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel SAS version 9.3.

Les paramètres numériques sont exprimés en termes de médiane et intervalle interquartile. Les paramètres qualitatifs sont décrits par la fréquence et par le pourcentage. Le lien entre deux paramètres qualitatifs a été étudié par un test du Chi² ou du Fisher exact. La comparaison des paramètres numériques a été réalisée par un test U de Mann-Whitney (si deux groupes) ou par un test de Kruskal-Wallis (si plus de deux groupes).

Afin de prendre en compte certains facteurs de confusion (Age, Durée de transplantation, nombre de traitement) sur les paramètres qualitatifs, nous avons réalisé une régression logistique avec ajustement sur les facteurs de confusion (analyse multivariée).

Le niveau de significativité a été fixé avec $p < 0.05$.

RESULTATS

I. Caractéristiques de la population

Un millier de fiches (1010 exactement) ont été reçues entre le 1er janvier 2012 et le 1er janvier 2014 et enregistrées de manière prospective. Elles concernaient 528 patients greffés d'organes qui avaient bénéficié au moins d'une consultation de dermatologie dans le NDPC pendant cette période.

Pour les 528 patients, 429 fiches initiales et 581 fiches de suivi ont été complétées. Malheureusement certains patients n'avaient pas rempli de fiche initiale alors que le dermatologue avait renvoyé une fiche de suivi et à contrario, nous avons reçu certaines fiches initiales sans fiche de suivi. Pour certains patients ayant eu plusieurs consultations sur la période de recueil de données, nous avons reçu plusieurs fiches de suivi.

Afin d'étudier la prévalence des complications cutanées, nous avons exclu les patients sans fiches de suivi (n=118). Nous avons également exclu les consultations pré-greffe et celles réalisées moins d'un an après la greffe, l'objectif étant d'évaluer le retentissement sur le moyen et long terme des traitements immunosuppresseurs. Le seul patient greffé du poumon pour lequel nous avons les données a été exclu car non représentatif d'une population (Figure 1).

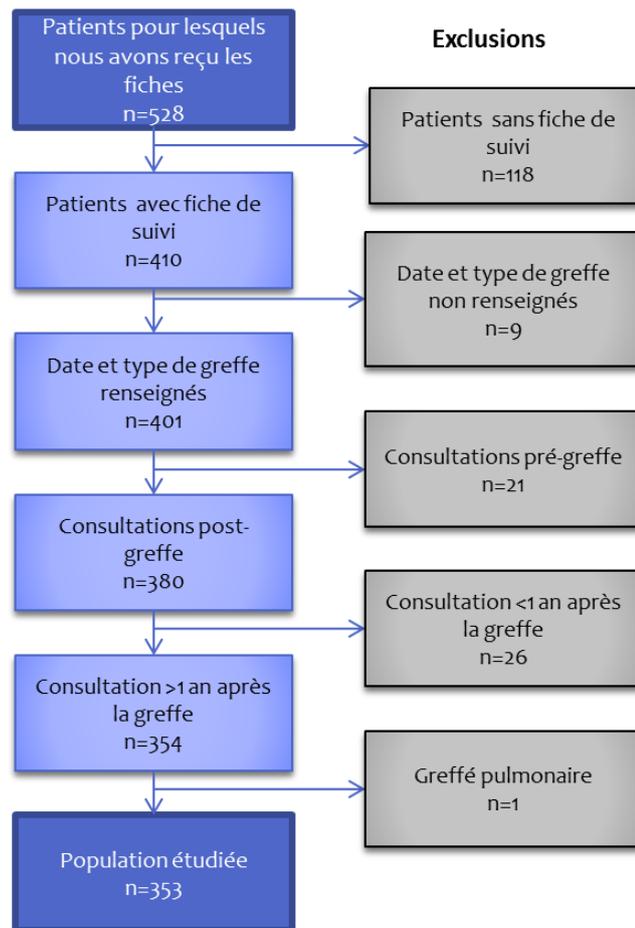


Figure 1 : Diagramme de flux (Flowchart)

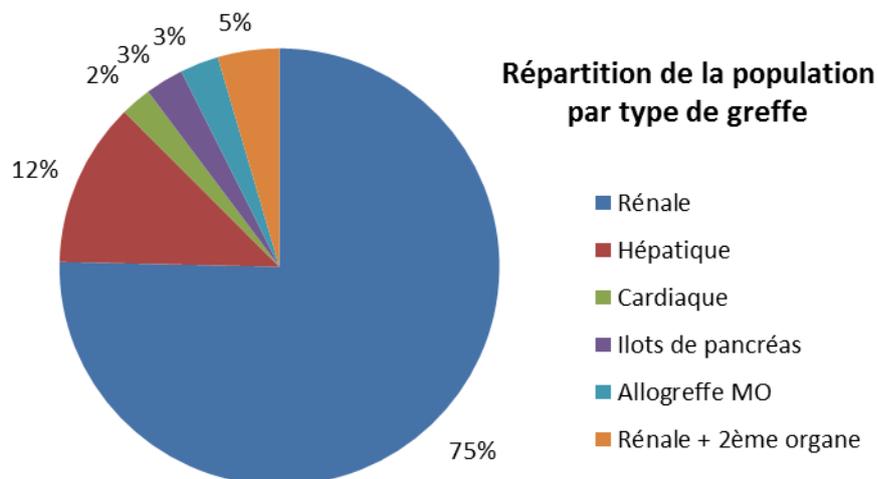


Figure 2 : Répartition de la population étudiée par organe transplanté.

Le groupe de patient « Greffe rénale + 2ème organe » (n=16) comportait 7 greffés rénaux et hépatiques, 7 greffés rénaux et d'ilots et 2 greffés rénaux et cardiaques.

Caractéristiques	Total		Rénale		Hépatique		Ilots		Allogreffe MO		Cardiaque		Rénale+2 ^{ème} organe	
	n=353	100%	n=266	75%	n=43	12%	n=10	3%	n=10	3%	n=8	2%	n=16	5%
Sexe														
Féminin	124	35%	95	36%	14	33%	3	30%	4	40%	1	13%	7	44%
Masculin	229	65%	171	64%	29	67%	7	70%	6	60%	7	88%	9	56%
Phototype														
I-II	87	33%	72	34%	9	32%	0	0%	2	33%	1	20%	3	25%
III-IV	158	60%	126	60%	16	57%	1	100%	4	67%	4	80%	7	58%
V-VI	17	6%	12	6%	3	11%	0	0%	0	0%	0	0%	2	17%
Inconnu	91	n.a.	56	n.a.	15	n.a.	9	n.a.	4	n.a.	3	n.a.	4	n.a.
Age du patient médian (min-max)	56 (11-78)		55,5 (11-78)		59 (22-68)		55 (41-63)		50,5 (15-67)		59 (29-70)		53,5 (35-66)	
10-30	26	7%	20	8%	3	7%	0	0%	2	20%	1	13%	0	0%
31-50	98	28%	75	28%	9	21%	4	40%	3	30%	0	0%	7	44%
51-80	229	65%	171	64%	31	72%	6	60%	5	50%	7	88%	9	56%
Durée de greffe médiane (min-max)	8,5 (1-40)		8,0 (1-40)		9,0 (1-40)		7,0 (2-9)		10,0 (3-27)		15,0 (1-22)		12,5 (1-35)	
1-9	192	54%	144	54%	26	60%	10	100%	5	50%	2	25%	5	31%
10-24	135	38%	104	39%	13	30%	0	0%	3	30%	6	75%	9	56%
25-40	26	7%	18	7%	4	9%	0	0%	2	20%	0	0%	2	13%
Nb de Cs moyen (min-max)	1,5 (1-7)		1,5 (1-7)		1,3 (1-3)		1 (1-2)		2 (1-4)		1,63 (1-3)		1,5 (1-6)	
Nb de traitements IS moyen (min-max)	2,4 (1-3)		2,5 (1-3)		1,8 (1-3)		2,0 (2-2)		2,5 (2-3)		2,63 (2-3)		2,0 (1-3)	
Nb de patients greffés à pls reprises	38	10,8%	30	11,3%	0	0,0%	1	10,0%	0	0,0%	0	0,0%	7	43,8%
Lieu de suivi														
CHRU	217	64%	150	60%	31	72%	10	100%	8	80%	5	63%	13	81%
CH Général	31	9%	21	8%	7	16%	0	0%	1	10%	1	13%	1	6%
Libéral	90	27%	80	32%	5	12%	0	0%	1	10%	2	25%	2	13%
Inconnu	15	n.a.	15	n.a.	0	n.a.	0	n.a.	0	n.a.	0	n.a.	0	n.a.

Tableau 2 : Caractéristiques de la population étudiée (n=353)

Age du patient médian et durée de greffe médiane exprimés en années.

Nb de Cs moyen : nombre de consultations réalisées en moyenne par patient pendant l'étude.

Nb de traitement IS : Nombre de traitements immunosuppresseurs moyen par patient. Nb de patients greffés à pls reprises : nombre de patients ayant été greffés à plusieurs reprises.

Soixante-quinze pourcent de la population étudiée était des greffés rénaux. 65% était des hommes. La majorité était de phototype III-IV et âgée de plus de 50 ans (moyenne d'âge à 56 ans). 54% des patients étudiés étaient greffés depuis moins de dix ans avec une durée médiane depuis la transplantation de 8,5 ans (1-40). Nous avons recueilli en moyenne 1,5 fiches de suivi par patient. Le nombre moyen de traitements immunosuppresseurs par patient était de 2,4. 64% des patients étaient suivis au CHRU de Lille (60% des greffés rénaux et 100% des greffés d'ilots). Les greffés cardiaques avaient une durée médiane de greffe et un nombre moyen de traitement significativement plus élevé que les greffés d'ilots. Les autres caractéristiques des patients selon les types de greffes étaient comparables.

II. Descriptif des complications cutanées et facteurs de risque potentiels recherchés.

A. Complications cutanées de l'ensemble de la population

De nombreux patients présentaient une ou plusieurs complications cutanées sur l'ensemble de la période de recueil de données, simultanément ou successivement. Dans le tableau 3, nous rapportons le pourcentage de patients concerné par chaque type de complications.

Pathologies observées	Total	
	n=353	64%
Pathologies (pré)cancéreuses	95	27%
Kératoses actiniques	90	25%
Carcinome épidermoïde	11	3%
Carcinome basocellulaire	12	3%
Mélanome	0	0%
Carcinomes anogénitaux	0	0%
Autres néoplasies cutanées	0	0%
Pathologies infectieuses	110	31%
P. verruqueuses	77	22%
Mycoses	52	15%
P. à HSV*	3	1%
P. à VZV	0	0%
P. Versicolor	0	0%
Effets secondaires des IS	179	51%
Folliculites	74	21%
Hyperplasie sébacée	71	20%
Couperose	53	15%
Acné	30	8%
Hypertrichose	25	7%
Purpura	23	7%
Œdème	15	4%
Vergetures	8	2%
Hyperplasie gingivale	6	2%
Aphtes	5	1%

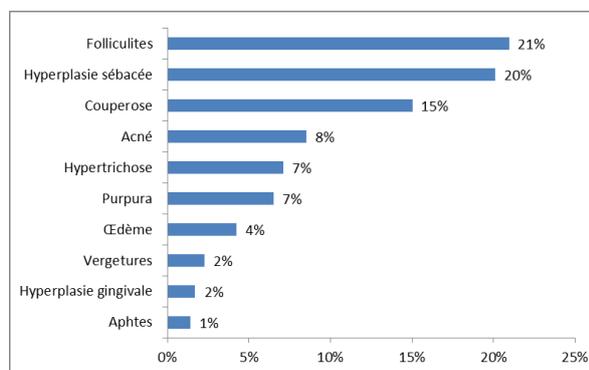


Tableau et Figure 3: Complications cutanées observées dans la population étudiée

Pathologies (pré)cancéreuses : pathologies précancéreuses et cancéreuses, P. à HSV : patients ayant des pathologies liées au Virus Herpès Simplex, P. à VZV : pathologies liées au Virus Varicelle-Zona.*

Parmi les 353 patients analysés, 64% des patients présentaient au moins une complication cutanée. Quarante-vingt-quinze patients (27%) présentaient des

complications précancéreuses et cancéreuses. Aucun patient n'a présenté de mélanome ou autre néoplasie cutanée pendant ces deux ans de suivi.

Trente et un pourcent des patients avaient des pathologies infectieuses. Les pathologies infectieuses les plus fréquentes étaient des pathologies verruqueuses (77/110 soit 70% des patients ayant des pathologies infectieuses) et des mycoses.

Cinquante et un pourcent des patients présentaient des effets secondaires aux immunosuppresseurs non tumoraux et non infectieux : 20% des patients avaient une hyperplasie sébacée, 21% des folliculites. Les autres complications apparaissent beaucoup moins fréquentes.

Nous avons analysé plus particulièrement les complications cancéreuses mises en évidence (KA, CE et CBC), les pathologies infectieuses (pathologies verruqueuses) et l'hyperplasie sébacée.

B. Descriptif des principales complications et facteurs de risque détaillés par type de greffe

1. Descriptif des facteurs de risque recherchés

La fiche initiale n'ayant pas été envoyée systématiquement ou correctement remplie pour chacun des patients, les chiffres présentés ci-dessous ne concernent qu'une partie de la population : (/n patients pour lesquels l'item était renseigné)

Facteurs de risques recherchés	Total		Rénale		Hépatique		Ilots		Allogreffe MO		Cardiaque		Rénale+2 ^{ème} organe	
	n=353		n=266	75%	n=43	12%	n=10	3%	n=10	3%	n=8	2%	n=16	5%
Traitements	/335		/259		/42		/9		/2		/8		/15	
Corticothérapie	200	60%	175	68%	12	29%	0	0%	2	100%	5	63%	6	40%
MMF Y	220	66%	171	66%	29	69%	3	33%	2	100%	5	63%	10	67%
Azathioprine	37	11%	35	14%	1	2%	0	0%	0	0%	1	13%	0	0%
Tacrolimus	192	57%	161	62%	10	24%	9	100%	0	0%	2	25%	10	67%
Ciclosporine	94	28%	69	27%	14	33%	0	0%	1	50%	6	75%	4	27%
Inhibiteur de mTOR Y	66	20%	43	17%	9	21%	6	67%	0	0%	2	25%	6	40%
Nb de traitements														
Monothérapie	23	7%	7	3%	15	36%	0	0%	0	0%	0	0%	1	7%
Bithérapie	159	47%	117	45%	21	50%	9	100%	1	50%	3	38%	8	53%
Triothérapie	153	46%	135	52%	6	14%	0	0%	1	50%	5	63%	6	40%
Inconnu	18	n.a.	7	n.a.	1	n.a.	1	n.a.	8	n.a.	0	n.a.	1	n.a.
Changement de ttt sur 2 ans	9	3%	8	3%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	1	7%
Exposition Solaire	/243		/191		/28		/2		/7		/5		/10	
Faible	80	33%	66	35%	6	21%	0	0%	1	14%	1	20%	6	60%
Intermédiaire	93	38%	73	38%	13	46%	2	100%	1	14%	1	20%	3	30%
Elevée	70	29%	52	27%	9	32%	0	0%	5	71%	3	60%	1	10%
Protection Solaire	/225		/179		/23		/2		/7		/4		/10	
Absente	41	18%	33	18%	4	17%	0	0%	2	29%	1	25%	1	10%
Insuffisante	118	52%	95	53%	10	43%	2	100%	2	29%	2	50%	7	70%
Recommandée	66	29%	51	28%	9	39%	0	0%	3	43%	1	25%	2	20%
Informés	173/216	80%	136/172	79%	18/21	86%	2/2	100%	6/7	86%	3/4	75%	8/10	80%
Cs annuelle	206/217	95%	166/173	96%	19/21	90%	2/2	100%	5/7	71%	4/4	100%	10/10	100%
Autosurveillance	193/243	79%	147/191	77%	23/28	82%	2/2	100%	6/7	86%	5/5	100%	10/10	100%
Tabagisme	21/242	9%	13/190	7%	5/28	18%	0/2	0%	1/7	14%	0/5	0%	2/10	20%
Chauve	17/79	22%	14/51	27%	1/16	6%	n.d.	n.d.	2/5	40%	0/3	0%	0/4	0%

Tableau 4 : Descriptif des facteurs de risque potentiels des patients détaillés par

type de greffe

Traitements pris par les patients le jour de la consultation. MMF : Mycophénolate Mofétil (γ: 202 patients sous cellcept® et 18 sous mycophénolate sodique (myfortic®)), Y: 39 patients sous sirolimus et 27 sous évérolimus. Changement de ttt sur 2 ans : changement de molécule thérapeutique observé. Informés : patients qui avaient bénéficié d'une information claire sur la photoprotection ; Cs annuelle : patients qui estimaient nécessaire de consulter un dermatologue annuellement; Autosurveillance : patients qui réalisaient une autosurveillance; Tabagisme : patients ayant un tabagisme actif régulier. n.a: non attribuable, n.d: non disponible

Les combinaisons des différents traitements IS différaient selon le type d'organe greffé. Ainsi les greffés d'ilots avaient tous une bithérapie (essentiellement MMF et inhibiteur de mTOR) sans corticothérapie. 36% des greffés hépatiques avaient une monothérapie (essentiellement inhibiteur de mTOR ou MMF seul) et 50% une bithérapie alors que les greffés rénaux et cardiaques avaient essentiellement des trithérapies (52 et 63% respectivement). 75% des greffés cardiaques étaient traités par ciclosporine contre 28% dans la population générale. Sur les 189 greffés rénaux pour lesquels nous avons retrouvé le type de traitement d'induction, 132 avaient été traités par anticorps polyclonaux (antilymphocytaire, 70%) et 57 par antiCD25 (30%).

L'induction par antilymphocytaire apparaissait plus fréquente chez les patients de moins de 50 ans.

Quatre-vingt pourcent de la population considérait avoir eu une information claire concernant la protection solaire nécessaire pour eux. Cependant l'analyse des comportements révélait qu'en pratique 71% avaient une protection solaire absente ou insuffisante et 29% des patients avaient une exposition solaire cumulée élevée.

Quatre-vingt-quinze pourcent estimaient nécessaire de consulter son dermatologue chaque année. 79% pourcent des patients pratiquaient une auto-surveillance de leur tégument.

Sur 80 femmes ayant répondu à la question « avez-vous un suivi gynécologique régulier ? », 76 (95%) avaient bien un suivi annuel.

Sur les 79 patients pour lesquels nous avons l'information, 22% étaient chauves. Parmi les chauves, 76% portaient un chapeau tous les jours.

2. Descriptif des complications cutanées observées selon le type de greffe

Nous avons étudié la fréquence des principales complications cutanées selon le type de greffe.

Complications cutanées	Total		Rénale		Hépatique		Ilots		Allogreffe MO		Cardiaque		Rénale+2 ^{ème} organe	
	n=353		n=266	75%	n=43	12%	n=10	3%	n=10	3%	n=8	2%	n=16	5%
Pathologies (pré)cancéreuses	95	27%	74	28%	8	19%	1	10%	2	20%	3	38%	7	44%
Kératoses actiniques	90	25%	71	27%	7	16%	0	0%	2	20%	3	38%	7	44%
Carcinome épidermoïde	11	3%	8	3%	0	0%	1	10%	1	10%	0	0%	1	6%
Carcinome basocellulaire	12	3%	10	4%	1	2%	0	0%	0	0%	0	0%	1	6%
Pathologies infectieuses	110	31%	90	34%	9	21%	0	0%	3	30%	4	50%	4	25%
Pathologies verruqueuses	77	22%	61	23%	6	14%	0	0%	3	30%	3	38%	4	25%
Effets esthétiques des IS	179	51%	146	55%	16	37%	3	30%	3	30%	6	75%	5	31%
Hyperplasies sébacées	71	20%	58	22%	4	9%	1	10%	1	10%	6	75%	1	6%

Tableau 5a: Fréquence des complications cutanées selon le type de greffe

Vingt-sept pourcent des greffés rénaux avaient des KA, 34% des pathologies infectieuses et 55% des effets secondaires des IS. Compte-tenu du faible effectif

dans les groupes de greffes d'îlots du pancréas, cardiaque, allogreffe de MO et rénale+2^{ème} organe, le taux de complications cutanées était difficilement comparable et analysable. On note que parmi les 10 patients greffés d'îlots, seul 1 patient présentait une complication cancéreuse (CE) et 3 patients des effets secondaires des IS (HS, folliculite et aphtes sous inhibiteurs de mTOR et tacrolimus). Les patients ayant une allogreffe de moelle osseuse avaient un taux de complications similaire aux greffés rénaux. En revanche, les greffés cardiaques (n=8) présentaient davantage de KA que les autres greffés (38%). Aucun cas de CE ou CBC n'a cependant été constaté lors des consultations de dermatologie.

Nous avons pu comparer les complications observées chez les greffés rénaux (n=266) et hépatiques (n=43).

Caractéristiques	Rénale n=266		Hépatique n=43		p
		75%		12%	
Sexe					
Féminin	95	36%	14	33%	
Masculin	171	64%	29	67%	
Phototype					
I-II	72	34%	9	32%	
III-IV	126	60%	16	57%	
V-VI	12	6%	3	11%	
Inconnu	56	n.a.	15	n.a.	
Age du patient médian (min-max)	55,5	(11-78)	59	(22-68)	p =0,7
10-30	20	8%	3	7%	
31-50	75	28%	9	21%	
51-80	171	64%	31	72%	
Durée de greffe médiane (min-max)	8,0	(1-40)	9,0	(1-40)	p= 0,008
1-9	144	54%	26	60%	
10-24	104	39%	13	30%	
25-40	18	7%	4	9%	
Nb de traitements IS moyen (min-max)	2,5	(1-3)	1,8	(1-3)	p=0,046
Pathologies (pré)cancéreuses	74	28%	8	19%	p*=0,2
Kératoses actiniques	71	27%	7	16%	
Carcinome épidermoïde	8	3%	0	0%	
Carcinome basocellulaire	10	4%	1	2%	
Pathologies infectieuses	90	34%	9	21%	p*=0,1
Pathologies verruqueuses	61	23%	6	14%	
Effets esthétiques des IS	146	55%	16	37%	p*=0,09
Hyperplasies sébacées	58	22%	4	9%	

Tableau 5b: Comparaison des complications des greffés rénaux par rapport aux greffés hépatiques

* Analyse multivariée, après ajustement sur la durée de greffe et le nombre de traitement.

Les greffés hépatiques bien que plus âgés et ayant une durée moyenne de greffe significativement plus élevée présentaient moins de kératoses actiniques (16% contre 27%), de pathologies infectieuses (21% contre 34%) et d'effets secondaires des IS (37% contre 55%). Cependant, ces différences n'apparaissent pas statistiquement significatives après ajustement par la durée de transplantation et le nombre de traitement IS qui était significativement plus faible chez les greffés hépatiques (1,8 contre 2,5).

III. Analyses des pathologies et facteurs de risque

A. Pathologies précancéreuses et cancéreuses

1. Toutes pathologies précancéreuses et cancéreuses confondues

Caractéristiques	P. (pré) cancéreuse n=95	Total n=353	27%	p
Sexe				
Féminin	25	124	20%	p=0,003
Masculin	70	229	31%	
Phototype				
I-II	32	87	37%	p=0,03
III-IV	37	158	23%	
V-VI	0	17	0%	
Inconnu	26	91	29%	
Age du patient médian (min-max)	60 (27-76)			
10-30	1	26	4%	p<0,001
31-50	12	98	12%	
51-80	82	229	36%	
Durée de greffe (min-max)	13 (2-40)			
1-9	37	192	19%	p<0,001
10-24	42	135	31%	
25-40	16	26	62%	
Greffe unique	86	315	27%	p=0,64
Patient greffé à pls reprises	9	38	24%	
Type de greffe				
Rénale	74	266	28%	p=0,50
Autres	21	87	24%	
Exposition Solaire	/62	/243		
Faible	16	80	20%	p=0,35
Intermédiaire	25	93	27%	
Elevée	21	70	30%	
Protection Solaire	/58	/225		
Absente	12	41	29%	p=0,4
Insuffisante	33	118	28%	
Recommandée	13	66	20%	
Tabagisme	7	21	33%	p=0,4
Ttt avec Ci	33	94	35%	p=0,95
Ttt avec inh mTOR	24	66	36%	

Tableau 6: Caractéristiques des patients présentant des pathologies cancéreuses et précancéreuses.

Type de greffe « Autres » correspond aux autres types de greffe (hépatique + îlots + cardiaque + MO + rénale + 2^{ème} organe). Ttt avec Ci : patients traités par ciclosporine le jour de la consultation.

Les lésions cancéreuses et précancéreuses dans notre cohorte étaient significativement plus fréquentes chez les hommes, âgés, de phototype clair, greffés depuis longtemps. Nous n'avons pas mis en évidence de différence significative en fonction du type de greffe (greffe rénale par rapport aux autres types de greffe), de l'exposition solaire, de la protection solaire, du tabagisme et du type de traitement.

2. Kératoses actiniques

Nous avons effectué deux types d'analyses pour l'étude des KA : une analyse par patient afin d'identifier les caractéristiques des patients atteints et leur éventuelle association à la présence de KA et une analyse par consultation identifiant des KA afin d'étudier les traitements proposés. En effet, un même patient pouvait avoir plusieurs consultations de suivi pour KA et divers traitements sur la période étudiée.

1) Evaluation pour chaque patient :

Caractéristiques	KA n=90	Total n=353	25%	p
Sexe				
Féminin	22	124	18%	p=0,01
Masculin	68	229	30%	
Phototype				
I-II	32	87	37%	p=0,002
III-IV	35	158	22%	
V-VI	0	17	0%	
Inconnu	23	91	25%	
Age du patient médian (min-max)	60 (27-76)			
10-30	1	26	4%	p<0,0001
31-50	12	98	12%	
51-80	77	229	34%	
Durée de greffe médiane (min-max)	13,5 (2-40)			
1-9	35	192	18%	p<0,0001
10-24	39	135	29%	
25-40	16	26	62%	
Nb de ttt IS moyen	2,45 (1-3)			p=0,88
Type de greffe				
Rénale	71	266	27%	p=0,37
Autres	19	87	22%	
Exposition Solaire	/61	/243		
Faible	16	80	20%	p=0,43
Intermédiaire	25	93	27%	
Elevée	20	70	29%	
Protection Solaire	/57	/225		
Absente	11	41	27%	p=0,45
Insuffisante	33	118	28%	
Recommandée	13	66	20%	
Ttt avec Ci	32	94	34%	p=0,82
Ttt avec inh mTOR	21	66	32%	
Pathologies cancéreuses				
Carcinome épidermoïde	10	11	91%	p*=0,008
Carcinome basocellulaire	8	12	67%	
Pathologies infectieuses	37	110	34%	p*=0,25
Pathologies verruqueuses	29	77	38%	p*=0,03
Hyperplasies sébacées	27	71	38%	p*=0,39

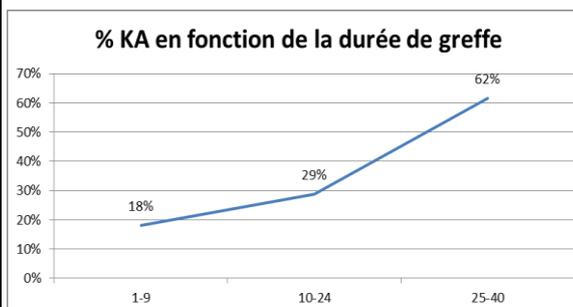
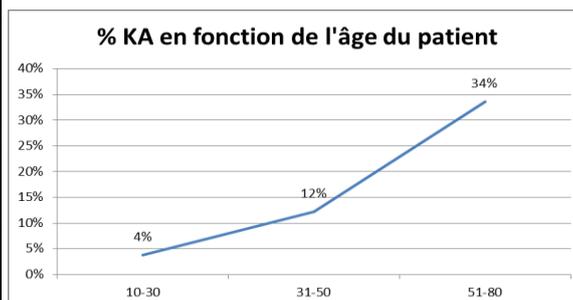
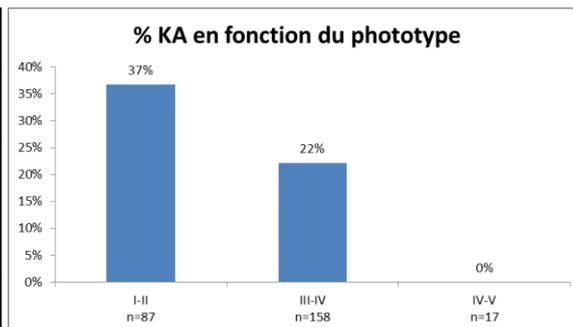


Tableau 7 : Caractéristiques des patients ayant des KA

*p** : p après régression logistique (analyse multivariée : ajustement sur la durée de greffe et l'âge du patient)

Les patients présentant des KA étaient significativement plus souvent des hommes, âgés, de durée de transplantation prolongée et de phototype clair ($p < 0,05$). Les patients ayant des KA présentaient significativement plus de pathologies cancéreuses, infectieuses, verruqueuses et hyperplasie sébacée en analyse univariée ($p < 0,05$). Après ajustement sur l'âge du patient et la durée de greffe, il persistait une corrélation entre KA et CE, CBC et pathologies verruqueuses ($p^* = 0,008$, $p^* = 0,03$ et $p^* = 0,03$ respectivement). Les autres pathologies n'étaient alors plus corrélées de manière significative.

Les patients ayant une exposition solaire élevée ou une protection solaire absente étaient plus sujets aux KA (respectivement 29% et 27% contre 20% ayant une exposition faible et une protection solaire recommandée) mais cette différence n'apparaissait pas significative.

2) Evaluation des traitements pour chacune des consultations avec KA :

Chacune des consultations au cours de laquelle un patient présentait au moins une kératose actinique et dont le traitement était précisé a été analysée afin d'évaluer les pratiques. Nous avons étudié sur 154 consultations le type de traitement utilisé selon le nombre de KA, la localisation des KA et le lieu de suivi.

Traitement des KA		Cryothérapie (73%)	5-FU 5% (21%)	Imiquimod (4%)	Autres (2%)
Nb de KA	n=154				
1	n=41 (27%)	90%	5%	0%	5% Chirurgie
2	n=33 (21%)	85%	12%	0%	3% Chirurgie
3 à 5	n=36 (23%)	92%	3%	6%	0%
6 à 14	n=17 (11%)	47%	47%	6%	0%
15 et +	n=27 (18%)	22%	63%	11%	4% PDT
Localisation	n=152				
Céphalique	n=46 (30%)	87%	7%	2%	4%
Extracéphalique	n=57 (38%)	86%	11%	2%	2%
Céphalique et extracéphalique	n=49 (32%)	45%	45%	8%	2%
Lieu de suivi	n=146				
CHRU	n=110 (75%)	64%	28%	5%	3%
CH Général	n=9 (6%)	100%	0%	0%	0%
Libéral	n=27 (18%)	93%	4%	0%	4%

Tableau 8a: Traitement des KA selon le nombre, la localisation et lieu de suivi

Extracéphalique : Toutes autres localisations en dehors de la tête.

Le traitement le plus utilisé était la cryothérapie (73%) et ce d'autant plus que les lésions étaient peu nombreuses (1 à 5). Les crèmes cytotoxiques et immunomodulatrices (CIM) étaient moins utilisées (5-FU à 5%: 21% et Imiquimod: 4%). Plus le nombre de KA augmentait, plus les crèmes CIM étaient utilisées ($p < 0,0001$). La cryothérapie restait toutefois utilisée dans 22% des cas de lésions nombreuses >15. Aucune utilisation d'imiquimod n'a été constatée hors CHRU.

Traitements	Cs	Cryo + Autres (75%)	CIM (25%)	p
Localisation	n=152			
Céphalique	n=46 (30%)	91%	9%	p<0,001
Extracéphalique	n=57 (38%)	88%	12%	
Céphalique et extracéphalique	n=49 (32%)	47%	53%	
Lieu de suivi	n=146			
CHRU	n=110 (75%)	66%	34%	p=0,0002
Autres lieux de suivi	n=36 (25%)	97%	3%	

Tableau 8b: Traitements des KA selon la localisation et lieu de suivi

CIM : Crèmes cytotoxiques et immunomodulatrices. Autres lieux de suivi : CH Général et Libéral.

Les crèmes CIM étaient significativement plus souvent utilisées en cas de localisation diffuse (céphalique et extracéphalique) alors que la cryothérapie était plus utilisée en cas de lésions localisées ($p<0,001$). Les crèmes CIM sont significativement plus utilisées au CHRU ($p=0,0002$).

Pour les patients ayant présenté des KA lors de deux consultations au minimum sur la durée de l'étude, l'efficacité et la tolérance du traitement effectué lors de la première consultation devait être renseigné sur la fiche de suivi des consultations ultérieures. Nous avons récupéré cette information pour 23 consultations.

n=23		5-FU (n=12)	Cryothérapie (n=10)	Imiquimod (n=1)
Efficacité %	75-100%	40%	8%	
	50-75%	20%	41,6%	
	25-50%	30%	41,6%	
	0-25%	10%	8%	100%
Tolérance	moyenne (min-max)	2,4 (0-5)	3,4 (0-10)	1

Tableau 8c: Efficacité et tolérance de la cryothérapie et du 5-FU

L'efficacité est exprimée en pourcentage de lésions disparues sous traitement et la tolérance par l'irritation locale cotée sur une échelle de 0 (aucune irritation) à 10 (maximum). Seule une consultation évaluait l'imiquimod, les résultats ne sont donc pas interprétables.

On observe que la tolérance de la cryothérapie est discrètement meilleure que celle du 5-FU. Le 5-FU semble plus efficace que la cryothérapie pour obtenir une réponse supérieure à 75%.

3. Carcinomes épidermoïdes

Caractéristiques	CE n=11	Total n=353	3%	p
Sexe				
Féminin	4	124	3%	p=1
Masculin	7	229	3%	
Phototype				
I-II	3	87	3%	p=0,83
III-IV	6	158	4%	
V-VI	0	17	0%	
Inconnu	2	91	2%	
Age du patient médian (min-max)	57 (41-73)			
10-30	0	26	0%	p=0,59
31-50	2	98	2%	
51-80	9	229	4%	
Durée de greffe médiane (min-max)	21 (8-32)			
1-9	1	192	1%	p=0,001
10-24	7	135	5%	
25-40	3	26	12%	
Nb de ttt IS moyen	2,82 (2-3)			p=0,08
Exposition Solaire				
Faible	1	80	1%	p=0,50
Intermédiaire	4	93	4%	
Élevée	2	70	3%	
Protection Solaire				
Absente	1	41	2%	p=1
Insuffisante	3	118	3%	
Recommandée	2	66	3%	
Ttt avec Ci	4	94	4%	p=0,67
Ttt avec inh mTOR	6	66	9%	
Kératoses actiniques	10	90	11%	p*= 0,008
CBC	2	12	17%	p*= 0,14
Pathologies infectieuses	8	110	7%	p*=0,08
Pathologies verruqueuses	7	77	9%	p*=0,04
Hyperplasies sébacées	5	71	7%	p*=0,55

Tableau 9 : Caractéristiques des patients ayant des CE

Les patients ayant des CE avaient une durée de transplantation prolongée (p=0,001). Les patients présentant des CE avaient significativement plus de kératoses actiniques, de CBC, de pathologies infectieuses, verruqueuses et d'hyperplasie sébacée en analyse univariée (p<0,05). Après ajustement sur la durée de greffe et l'âge du patient, il persistait une corrélation significative entre CE et KA et pathologies verruqueuses (p*=0,008 et p*=0,04 respectivement).

Les 11 patients ayant des CE présentaient chacun 1 à 9 CE soit 28 carcinomes au total dont 16 carcinomes in situ et maladies de Bowen, 1 kératoacanthome et 11 carcinomes infiltrants (Annexe 6). Dix étaient situés sur l'extrémité céphalique (36%), 8 sur les mains ou avant-bras (29%) et seuls 4 en zones non photoexposées (14%). 96% étaient traités par chirurgie. Seul un carcinome épidermoïde in situ de l'oreille a été traité par 5-FU à 5%.

4. Carcinomes basocellulaires

Caractéristiques	CBC n=12	Total n=353	3%	p
Sexe				
Féminin	3	124	2%	p=0,55
Masculin	9	229	4%	
Phototype				
I-II	4	87	5%	
III-IV	5	158	3%	p=0,1
V-VI	0	17	0%	
Inconnu	3	91	3%	
Age du patient médian (min-max)	59 (52-72)			
10-30	0	26	0%	
31-50	0	98	0%	p=0,03
51-80	12	229	5%	
Durée de greffe médiane (min-max)	11,5 (4-22)			
1-9	5	192	3%	
10-24	7	135	5%	p=0,39
25-40	0	26	0%	
Nb moyen de ttt IS	2,83 (2-3)			p=0,06
Exposition Solaire				
Faible	1	80	1%	
Intermédiaire	3	93	3%	p=0,56
Elevée	3	70	4%	
Protection Solaire				
Absente	4	41	10%	
Insuffisante	2	118	2%	p=0,04
Recommandée	1	66	2%	
Carcinome épidermoïde	2	11	18%	p*=0,14
Pathologies verruqueuses	4	77	5%	p=0,30

Tableau 10 : Caractéristiques des patients ayant des CBC

Les patients ayant des CBC étaient significativement plus souvent des patients âgés (p=0,03). Nous n'avons pas mis en évidence ici de différence significative selon le phototype. Les patients ayant une protection solaire absente avaient significativement plus de CBC (p=0,04). Les patients ayant une exposition solaire

élevée semblaient avoir plus de CBC que ceux ayant une exposition faible mais la différence n'apparaissait pas significative.

Ces 12 patients avaient présenté chacun 1 à 2 CBC soit 17 CBC au total dont 9 sur le visage (53%) et 6 en zones non photoexposées (32%). Trois CBC superficiels avaient été traités par imiquimod (dont 2 chez un même patient qui persistaient à 4 mois et ont donc été ensuite pris en charge chirurgicalement (Annexe 6 ¥)).

B. Pathologies infectieuses

Caractéristiques	P infectieuses n=110	Total n=353	31%	p
Sexe				
Féminin	37	124	30%	p=0,69
Masculin	73	229	32%	
Phototype				
I-II	34	87	39%	p=0,06
III-IV	42	158	27%	
V-VI	3	17	18%	
Inconnu	31	91	34%	
Age du patient médian (min-max)	53 (15-75)			
10-30	9	26	35%	p=0,30
31-50	36	98	37%	
51-80	65	229	28%	
Durée de greffe médiane (min-max)	12 (1-40)			
1-9	44	192	23%	p<0,0001
10-24	50	135	37%	
25-40	16	26	62%	
Nb moyen de ttt IS (min-max)	2,5 (1-3)			p=0,09
Carcinome épidermoïde	8	11	73%	p*=0,06
Carcinome basocellulaire	7	12	58%	p*=0,07
Kératoses actiniques	37	90	41%	p*=0,25
Ttt avec Ci	36	94	38%	p=0,27
Ttt avec inh mTOR	20	66	30%	
Mono/bithérapie	5	31	16%	p=0,03
Trithérapie	15	35	43%	

Tableau 11 : Caractéristiques des patients ayant des pathologies infectieuses

p : p après régression logistique (analyse multivariée : ajustement sur la durée de greffe)*

On note une augmentation du nombre de patients ayant des pathologies infectieuses plus leur durée de greffe est importante (p<0,0001). Parmi les patients ayant des pathologies infectieuses, 30% étaient sous inhibiteurs de mTOR contre 38% sous ciclosporine (p=0,27). Les patients sous inhibiteurs de mTOR présentaient

significativement moins de pathologies infectieuses en cas de mono/bithérapie que ceux sous trithérapie ($p=0,03$).

Pathologies verruqueuses :

Caractéristiques	P verruqueuses n=77	Total n=353	22%	p
Sexe				
Féminin	26	124	21%	$p=0,77$
Masculin	51	229	22%	
Phototype				
I-II	21	87	24%	$p=0,52$
III-IV	34	158	22%	
V-VI	2	17	12%	
Inconnu	20	91	22%	
Age du patient médian (min-max)	50 (11-78)			
10-30	8	26	31%	$p=0,01$
31-50	30	98	31%	
51-80	39	229	17%	
Durée de greffe	14,3 (1-40)			
1-9	28	192	15%	$p<0,0001$
10-24	35	135	26%	
25-40	14	26	54%	
Nb moyen de ttt IS (min-max)	2,52 (1-3)			$p=0,08$
Carcinome épidermoïde	7	11	64%	$p^*=0,04$
Kératoses actiniques	29	90	32%	$p^*=0,03$
Ttt avec Ci	24	94	26%	$p=0,11$
Ttt avec inh mTOR	12	66	18%	
Mono/bithérapie	2	31	6%	$p=0,02$
Trithérapie	10	35	29%	

Tableau 12 : Caractéristiques des patients ayant des pathologies verruqueuses

p^* : p après régression logistique (analyse multivariée : ajustement sur l'âge du patient et la durée de greffe)

Vingt-deux pourcent de la population avait des pathologies verruqueuses. Il n'existait pas de corrélation entre le sexe, le phototype et la présence de pathologies verruqueuses. Les patients présentant des pathologies verruqueuses étaient significativement plus jeunes: 31% des patients âgés de moins de 51 ans présentaient des pathologies verruqueuses contre 17% chez les plus de 51 ans ($p=0,01$). La présence de pathologies verruqueuses apparaissait significativement associée à la présence de KA ($p^*=0,03$) et CE ($p^*=0,04$) après ajustement sur l'âge et la durée de greffe. 18% des patients sous inhibiteurs de mTOR avaient des pathologies verruqueuses contre 26% des patients sous ciclosporine ($p=0,11$). Les

patients sous inhibiteurs de mTOR présentaient significativement moins de pathologies verruqueuses en cas de mono/bithérapie que ceux sous trithérapie ($p=0,02$).

C. Effets secondaires des Immunosuppresseurs:

Hyperplasie sébacée

Caractéristiques	Hyperplasie Sébacée n=71	Total n=353	20%	p
Sexe				
Féminin	10	124	8%	$p<0,0001$
Masculin	61	229	27%	
Phototype				
I-II	21	87	24%	$p=0,46$
III-IV	31	158	20%	
V-VI	2	17	12%	
Inconnu	17	91	19%	
Age du patient	58 (33-75)			
10-30	0	26	0%	$p=0,008$
31-50	16	98	16%	
51-80	55	229	24%	
Durée de greffe	12 (1-40)			
1-9	26	192	14%	$p=0,03$
10-24	37	135	27%	
25-40	8	26	31%	
Nb médian de ttt IS (min-max)	2,61 (1-3)			$p=0,009$
Kératoses actiniques	27	90	30%	$p^*=0,39$
Carcinome épidermoïde	5	11	45%	$p^*=0,55$
Carcinome basocellulaire	5	12	42%	$p^*=0,59$

Tableau 13 : Caractéristiques des patients ayant des hyperplasies sébacées

p^* : p après régression logistique (analyse multivariée : ajustement sur l'âge du patient, la durée de greffe et le nombre de traitement IS)

86 % des patients ayant une HS étaient des hommes (61/71). Les patients ayant une HS étaient significativement plus âgés et avaient une durée de greffe plus longue. La présence d'HS apparaissait corrélée à la présence des KA et CE ($p=0,007$ et $p=0,049$). Cependant après ajustement à l'âge, à la durée de transplantation et au nombre de traitement cette association n'apparaissait plus significative.

Les **autres complications des immunosuppresseurs** (Figure 3) n'ont pas été analysées car n'apparaissaient pas corrélées à la présence de pathologies cancéreuses ni aux facteurs de risque recherchés (sexe, phototype, âge, exposition solaire et protection solaire).

DISCUSSION

Parmi les 353 patients analysés, 64% des patients avaient présenté au moins une complication cutanée et 27% des pathologies précancéreuses et cancéreuses sur la période de l'étude. Ce pourcentage est non négligeable. En effet, les pathologies précancéreuses et cancéreuses représentent un facteur de morbidité important dans le suivi à long terme des patients greffés. Les autres complications infectieuses et cosmétiques entraînent une altération de la qualité de vie. Une surveillance dermatologique adaptée à chacun permettrait de prévenir ces complications et leur retentissement.

I. Evaluation des pathologies et facteurs de risque

Les greffés étaient en grande majorité des hommes (65%), d'âge médian de 56 ans comme retrouvé dans les plus larges cohortes alors que la durée médiane de transplantation était plus courte (8,5 ans contre 10-12 ans) (11,23). Les greffés rénaux constituaient la grande majorité des greffés d'organes étudiés ce qui est concordant avec la file active actuelle des greffés suivis.

A. Pathologies observées

1. Pathologies précancéreuses et cancéreuses

Parmi les 353 patients analysés, 95 (27%) présentaient des complications précancéreuses et cancéreuses pendant la durée de l'étude. Les éventuels

antécédents néoplasiques cutanés antérieurs à la période de recueil de données n'étaient pas comptabilisés. Le pourcentage de patients de cette cohorte ayant eu après la transplantation une lésion précancéreuse ou cancéreuse est donc possiblement plus élevé. Dans notre étude, le sexe masculin, l'âge, le phototype clair et la durée d'immunosuppression apparaissaient comme des facteurs de risque de lésions cancéreuses et précancéreuses. Cela confirme bien les données de la littérature (5,24).

Kératoses actiniques

Dans notre cohorte, 25% des patients avaient des kératoses actiniques. A notre connaissance, la fréquence des greffés ayant des KA n'a pas encore fait l'objet d'étude sur cohortes prospectives. Les chiffres observés dans les études rétrospectives disponibles sont plus faibles (5 à 15%) (14,20,25). Dans notre étude, la fréquence élevée de KA peut être expliquée par notre recueil prospectif plus systématique des KA. En effet, nous avons explicitement demandé de préciser le nombre et la localisation des KA. Les KA étaient essentiellement situées en zones photo-exposées (céphalique, avant-bras, mains). Le tronc et la racine des membres n'étaient atteints que lors de la présence de KA diffuses sur l'ensemble du tégument. Cela confirme le rôle prépondérant des UV dans la carcinogenèse.

Notre étude récente, prospective, analysant particulièrement les KA mettait en évidence qu'un patient sur 4 avait au moins une KA lors des consultations de suivi.

Carcinomes

Onze patients avaient un total de 28 carcinomes épidermoïdes et 12 patients avaient un total de 17 CBC. Deux patients présentaient l'association de CE et de CBC. **De nombreux patients présentaient des carcinomes synchrones (7 patients) et/ou successifs (4 patients).** Les nombres de CE et CBC de notre étude sont comparables à ceux retrouvés dans des études prospectives réalisées récemment sur un à deux ans (26,27).

Le ratio CE/CBC dans notre étude est de 1,65 (28 CE/17 CBC) alors que dans la majorité des études rétrospectives sur de longues périodes de suivi, celui-ci est proche de 4/1. En effet, les CE augmentent de manière exponentielle avec la durée d'immunosuppression alors que les CBC augmentent de manière linéaire (28). Notre faible ratio peut s'expliquer par la durée de greffe médiane plus courte dans notre cohorte et le peu de sujets ayant des carcinomes.

Les CE et CBC étaient essentiellement situés en zones photo-exposées (76%, Annexe 6) et surtout sur l'extrémité céphalique. Les CE étaient également localisés sur les mains et avant-bras (29%) contrairement aux CBC (0%). Dans une cohorte de 931 patients suivis pendant 22 ans, ces mêmes caractéristiques de distribution étaient constatées renforçant à nouveau l'influence des UV sur la carcinogénèse (11).

Mélanome

Nous n'avons observé aucun cas de mélanome chez nos patients suivis de janvier 2012 à 2014. On sait que les transplantés développent un plus grand nombre de nævus mais le risque de mélanome est moins important que celui des carcinomes (multiplié par 1,6 à 3,4 par rapport à la population générale contre un facteur 100 pour les CE et 10 pour les CBC) (7).

2. Pathologies infectieuses et verruqueuses

Dans notre cohorte, 31% des greffés présentaient des pathologies infectieuses. La fréquence est moins élevée que celle décrite dans des études antérieures menées de 1991 à 2006, qui variait entre 78% et 48,9% (29-32). Nous observons également moins de pathologies verruqueuses (22%) que ce qui a été décrit antérieurement (entre 24 et 53% (3,33,18)). Cette diminution de fréquence peut être favorisée par l'exclusion dans notre étude des patients greffés depuis moins d'un an, période durant laquelle peuvent survenir davantage de pathologies infectieuses aiguës. **La fréquence moins élevée des pathologies infectieuses et verruqueuses en comparaison aux études antérieures pourrait également s'expliquer par l'utilisation plus fréquente des inhibiteurs de mTOR qui ont un effet antiviral connu (34).**

Dans notre étude, on observait chez les patients sous inhibiteurs de mTOR moins de pathologies infectieuses et verruqueuses en comparaison à ceux sous ciclosporine mais la différence n'apparaissait pas significative. Le manque de significativité peut être lié à l'absence de prise en compte des traitements antérieurs. Plusieurs cas de régression de verrues profuses ont été décrits après conversion par sirolimus (35,36). Cet effet antiviral participe aussi à l'effet antitumoral observé dans les maladies de Kaposi et carcinomes de Merkel (34,37). Bien que les mécanismes de cet effet antiviral ne soient pas encore bien compris, il semble que certains virus (HPV, HHV8) soient sensibles aux inhibiteurs de mTOR (38). Les inhibiteurs de mTOR stimulent, même à dose immunosuppressive, la réponse des lymphocytes T CD8 induits par les vaccins viraux chez des primates (39).

Dans notre étude, on observait significativement plus de pathologies verruqueuses quand la durée de greffe était prolongée mais aussi de manière

plus surprenante chez les patients plus jeunes. Certes, dans la population générale, il existe un pic de fréquence des verrues à l'âge de 10-14 ans (les enfants et les jeunes adultes représentant le principal réservoir de virus des verrues vulgaires (40)) mais cette observation n'avait pas été constatée chez les immunodéprimés. Cela pourrait être lié (i) à la survenue préférentielle des verrues rapidement après la transplantation compte tenu de l'intensité de l'immunosuppression initiale ou (ii) à une sous déclaration des verrues chez les patients âgés préoccupés par d'autres pathologies.

Par ailleurs, dans notre étude, les patients ayant des pathologies verruqueuses avaient significativement plus de KA et CE après ajustement sur la durée de transplantation et l'âge du patient. Le rôle de l'HPV dans les tumeurs cutanées est suspecté depuis de nombreuses années compte tenu de la détection fréquente de génome viral HPV dans les fragments tumoraux et de la coexistence de lésions verruqueuses et de carcinomes. Les équipes de Ramsay et de Harwood *et al.*, décrivaient en effet, une association significative entre la présence de pathologies verruqueuses (verrues vulgaires et papillomes verruqueux) et le risque de néoplasies cutanées (12,23). Une meilleure classification des lésions verruqueuses lors d'une étude européenne multicentrique a montré que les CE étaient associés aux lésions verrucokératosiques mais pas aux verrues vulgaires (41). Dans notre étude, le type de pathologies verruqueuses n'était que peu renseigné ne permettant pas de distinguer les pathologies verrucokératosiques des verrues vulgaires. **La présence de pathologies verrucokératosiques constitue un marqueur de risque de néoplasies cutanées et peut faire discuter une modification du traitement IS en privilégiant un switch par inhibiteurs de mTOR.**

3. Effets secondaires spécifiques des IS

Dans notre étude, 51% des patients présentaient des effets secondaires spécifiques des immunosuppresseurs. Ce pourcentage est plus faible que celui décrit dans les études prospectives quinze ans auparavant (entre 58,5% et 86,7%) (31,32).

Cette diminution pourrait être liée au remplacement plus fréquent de la ciclosporine par le tacrolimus. **Le recours aux inhibiteurs de mTOR ne semble pas avoir augmenté le taux d'effets secondaires cutanés comme cela était redouté initialement** (34). Dans notre étude, seul 1% de la population avait des aphtes, effet secondaire connu des inhibiteurs de mTOR et du MMF. Les complications étaient principalement des folliculites (21%) et une hyperplasie sébacée (20%), effets secondaires connus de la ciclosporine et des inhibiteurs de mTOR.

La prévalence des **hyperplasies sébacées** est comparable à celle retrouvée dans les études prospectives antérieures (16% à 29%) (42,43). Dans notre étude, une hyperplasie sébacée était constatée essentiellement chez des hommes (86%) de plus de cinquante ans (77%) conformément à la littérature (43). L'équipe de Fryer a mis en évidence sur 117 greffés rénaux que la présence d'HS était associée significativement à celle de cancers cutanés même après ajustement par les facteurs de confusion (l'âge, le sexe et de la durée de la greffe)(44). Ils évoquaient alors une possible prédisposition génétique commune avec possible influence du TGF α et des instabilités microsatellites. En effet, le développement d'une hyperplasie sébacée était constaté chez des souris transgéniques exprimant le TGF α , un facteur de croissance participant à la cancérogenèse cutanée (45). Par ailleurs, des instabilités microsatellites étaient mises en évidence dans des carcinomes sébacés de 4 transplantés rénaux et sont retrouvées dans le syndrome de Muir et Torre

(syndrome associant la survenue de néoplasies digestives à diverses tumeurs cutanées notamment à différenciation sébacée : adénomes sébacés, carcinomes sébacés, CBC) (46). **Dans notre étude, nous avons une corrélation en analyse univariée entre la présence d'HS et de carcinomes basocellulaires, épidermoïdes et kératoses actiniques mais celle-ci n'apparaissait plus significative après ajustement sur les facteurs de confusion (âge du patient et de la greffe et nombre de traitement IS).** Les résultats de l'équipe de Fryer n'ayant pas été ajustés selon le type et le degré d'immunosuppression peuvent être biaisés. **L'HS demeure un marqueur d'une immunosuppression « à risque ».** Il convient donc de suivre de manière plus attentive ces patients.

B. Facteurs de risque potentiels

1. Facteurs de risque intrinsèques

Phototype

Dans notre étude, les patients de phototype I-II avaient significativement plus de kératoses actiniques ($p < 0,06$) que les patients de phototype III-IV. Le phototype est un facteur de risque évident de pathologies précancéreuses et cancéreuses (47). Nous n'avons pas mis en évidence de corrélation statistiquement significative avec la survenue de CE et/ou CBC compte tenu du faible effectif de patients atteints. On peut remarquer que les patients ayant un phototype V et VI ne présentaient aucune KA ni néoplasie cutanée. L'analyse prospective de 931 greffés de Harwood *et al.*, mettait en évidence une prévalence de CBC à 0% et CE à 2,6% après 22 ans de suivi chez les patients de phototype V-VI. La prévalence des KA n'avait en revanche pas été étudiée. Nos résultats confirment cette observation et pourraient nous permettre d'espacer la surveillance dermatologique des patients de phototype V-VI tous les 2 ans comme Harwood le proposait en 2013 (11).

Les patients de phototype V-VI, contrairement aux phototypes clairs, ont un faible risque de lésions précancéreuses et cancers cutanés et pourraient être suivis tous les 2 ans seulement.

Organe greffé

Dans notre étude, les greffés hépatiques bien que plus âgés et avec une durée moyenne de greffe plus élevée que les greffés rénaux présentaient moins d'effets secondaires des IS (37% contre 55%), moins de pathologies infectieuses (21% contre 34%) et moins de kératoses actiniques (16% contre 27%). Ces différences n'apparaissaient pas statistiquement significatives après ajustement par le nombre de traitement IS qui était plus faible chez les greffés hépatiques (1,8 contre 2,5). Jusqu'en 2014, peu d'études analysaient les complications cutanées chez les greffés hépatiques. Les quelques études réalisées évoquaient un plus faible risque de complications chez les greffés hépatiques(42). L'étude de l'équipe de S. Euvrard réalisée en 2014 sur un effectif important de 371 greffés hépatiques montrait finalement que le risque de cancers cutanés était similaire à celui des greffés rénaux pour une même dose cumulée d'immunosuppression (48).

Chez les greffés cardiaques, on observait plus de kératoses actiniques que chez les greffés rénaux (38% contre 27%). Cette différence est probablement liée à l'âge, à la durée de greffe et au nombre de traitements IS plus élevés des transplantés cardiaques. Une étude comparative des néoplasies cutanées chez 580 greffés rénaux et 150 greffés cardiaques montrait une incidence plus élevée des carcinomes chez les transplantés cardiaques liée à une immunosuppression plus intense et l'âge à la transplantation plus élevé (14). Selon l'étude de S. Euvrard, le risque de développer de nouvelles lésions précancéreuses ou cancéreuses 5 ans après un premier CE était de 88% et 100% chez les greffés rénaux et cardiaques

respectivement. Cependant, les greffés rénaux présentaient significativement plus de lésions (moyenne de 9,7 contre 4,6) (13).

Chez les greffés d'îlots de pancréas, dans notre étude, seul un patient sur les dix présentait une complication cancéreuse (CE) et trois patients avaient des effets secondaires des IS (HS et folliculite et aphtes sous inhibiteurs de mTOR et Tacrolimus). Il semblerait exister moins d'effets secondaires dans cette population mais il faut noter que les greffés d'îlots avaient une durée médiane de greffe de 7 ans inférieure à celles des autres greffés d'organes. Quoiqu'il en soit, le faible effectif ne nous permet pas de conclure. A notre connaissance, une seule étude a été publiée chez 67 transplantés d'îlots, mettant en évidence une incidence de cancers cutanés de 12,7% à 5 ans et 19,6% à 10 ans (49). Une autre étude ne retrouvait aucun cas de cancers cutanés chez 40 greffés d'îlots après 18 ans de suivi (50).

Sous réserve d'une étude sur plus larges cohortes de transplantés d'îlots, **la nature de l'organe greffé en lui-même ne semble pas modifier le risque de développer des complications néoplasiques mais celles-ci semblent plutôt directement liées aux différences d'intensité du traitement IS.**

2. Facteurs de risque extrinsèques:

Durée de greffe

L'incidence des pathologies précancéreuses et cancéreuses est proportionnelle à l'intensité de l'immunosuppression et donc à la durée de greffe. On observe dans notre étude que les complications cancéreuses (KA et CE), infectieuses et effets secondaires augmentaient significativement avec la durée de greffe.

Nous n'avons pas mis en évidence de corrélation entre carcinomes basocellulaires et durée de la greffe, en revanche, il existait une augmentation significative des CBC avec l'âge du patient. Ces résultats, limités par le faible

nombre de patients atteints, suggèrent que les CBC soient davantage liés à l'âge du patient et moins à la durée d'immunosuppression que les CE. Cela pourrait expliquer l'inversion du ratio de CBC/CE (4/1 dans la population générale) chez les greffés (5).

Immunosuppresseurs

L'analyse de l'intensité et de l'effet des traitements immunosuppresseurs était difficilement réalisable dans notre étude. D'une part, nous avons étudié uniquement les traitements au jour de la consultation sans notion des traitements antérieurs. D'autre part, les posologies et le poids (nécessaires pour apprécier les doses) étaient souvent mal renseignés.

Quarante-six pourcent des patients étaient traités par trithérapie et avaient l'association de (i) un corticostéroïde oral (sauf greffés d'îlots), (ii) un antimétabolite (azathioprine ou MMF) et (iii) un anticalcineurine (ciclosporine ou tacrolimus). Les inhibiteurs de mTOR (sirolimus ou everolimus) remplaçaient l'une des deux dernières classes chez 20% des patients.

On sait que le risque de complications cutanées augmente en cas de trithérapie. Dans notre étude, les patients sous inhibiteurs de mTOR présentaient significativement moins de pathologies infectieuses en cas de mono/bithérapie que ceux sous trithérapie ($p=0,03$).

Dans le groupe de patient sous inhibiteurs de mTOR, on constatait moins de pathologies infectieuses et verruqueuses que les patients sous ciclosporine mais la différence n'était pas significative. Nous n'avons pas mis en évidence de différence en termes de fréquence de complications précancéreuses ou cancéreuses chez les patients sous ciclosporine (35%) contre ceux sous inhibiteurs de mTOR (36%). Ces résultats sont en effet difficilement interprétables puisque nous ne prenons pas en compte les traitements antérieurs qui ont pu être modifiés suite à l'apparition de

complications cutanées. Dans l'étude de S. Euvrard, le nombre de CE chez les greffés est directement corrélé à la dose élevée, au type (ciclosporine>azathioprine>sirolimus), à la durée d'immunosuppression ainsi qu'à l'exposition cumulée aux UV (5).

Exposition solaire

On note un taux non négligeable de patient ayant une exposition solaire élevée (29%) dans notre étude contrastant avec la latitude de la région. Les patients ayant une exposition solaire élevée étaient plus sujets aux KA (29% contre 20% ayant une exposition faible) mais cette différence n'apparaissait pas significative. L'étude cas-témoin de Lindelöf *et al.*, réalisée en 2003 sur 95 patients ayant eu un CE, ne montrait pas de différence significative entre l'exposition aux UV avant/après transplantation des greffés par rapport aux témoins sans CE (47). L'évaluation de l'exposition au soleil était plus complète que celle de notre étude car différenciait l'exposition solaire avant et après transplantation et incluait également le nombre de coups de soleils dans l'enfance. Un score Total Sun Burden a été utilisé pour l'étude de Terhorst en 2009, évaluant pour chacune des tranches d'âge <20 ans, 20-40, 40-60 ans et >60 ans ; (i) l'exposition solaire au travail (0= jamais, <20H=1, >20H=2), (ii) pendant les loisirs (0= jamais, <20H=1, >20H=2) et (iii) en voyage dans des pays chauds (0= jamais, <14j=1, >14j=2). Il existait alors une différence significative d'exposition solaire chez les patients ayant un cancer cutané (51). Nous avons utilisé une évaluation plus simple pour notre questionnaire en reprenant le score de l'étude du groupe SCOPE évaluant notamment l'exposition solaire chez des transplantés suivis pour mélanome (22). Compte-tenu du faible nombre d'items (travail à l'extérieur plus de 5 ans, habitation en zone tropicale plus de 6 mois/an, voyages en pays chauds plus d'un mois/an, utilisation de cabines UV),

nous avons choisi de pondérer ces résultats par l'estimation personnelle du patient de son exposition cumulée (absente, légère, modérée, intense). Malheureusement, la technique d'évaluation de l'exposition solaire diffère dans chaque étude, ce qui complique l'interprétation des résultats. **Il est donc difficile d'évaluer de manière fiable l'exposition solaire compte-tenu de l'absence d'échelle ou questionnaire validé, utilisé par tous.**

Protection solaire

Education à la protection solaire

Dans notre étude, 80% de la population considérait avoir eu une information claire concernant la protection solaire nécessaire pour eux. Cependant l'analyse des comportements révélait qu'en pratique 70% avaient une protection solaire absente ou insuffisante. Le caractère très restrictif (mais éducatif) de la question « portez-vous **tous les jours, même en hiver**, quand vous sortez dehors ... ? » a pu limiter le nombre de réponses positives. Il est fort probable que les patients se protègent correctement l'été mais pas l'hiver.

De nombreuses études ont été réalisées sur la protection solaire montrant la difficulté de sensibiliser les patients à la photoprotection optimale (17,52). L'étude d'E. Mahé confirme que **les patients sont bien informés mais ne respectent pas les mesures de photoprotection** (53).

Pourtant, l'éducation rigoureuse à la photoprotection diminue significativement le risque de KA et de cancers cutanés (54). L'étude randomisée d'Ulrich *et al.*, chez des greffés informés de la nécessité d'une éviction solaire et d'une protection vestimentaire et topique, compare l'efficacité d'un écran solaire 50+ (fourni gratuitement à appliquer méthodiquement sur toutes les zones exposées

quotidiennement, 1 pression de 2 mg/cm² pour un dos de main) à l'utilisation de leur écran solaire habituel. Après 1 an dans le premier groupe éduqué (n=60), le nombre de nouvelles KA était diminué de 102 alors qu'il est augmenté de 82 dans le groupe contrôle. Le groupe éduqué développait moins fréquemment de CE (0 contre 8, p < 0,01) et de CBC. L'observance était meilleure (5,6 applications/semaine contre 1/semaine dans le groupe contrôle). Une application par jour était mieux acceptée au long cours (54).

Il convient donc d'expliquer au patient la nécessité d'appliquer la crème solaire quotidiennement sur les zones photoexposées, à raison d'une pression pour une zone équivalente à un dos de main. Les crèmes solaires ne sont pas remboursées en tant que dispositif médical mais peuvent être prises en charge pour les patients atteints de Xeroderma pigmentosum (avis HAS 2008). Pour les autres pathologies ALD comme les greffés, Actinica Lotion® peut être pris en charge (CSS art. L.324-1). Pour cela une entente préalable doit être demandée par le médecin à la CPAM puis celle-ci doit être accordée. A noter que les patients doivent avancer les frais puis demander le remboursement à la CPAM sur la base de l'entente préalable. Le remboursement systématique des crèmes solaires adaptées chez les greffés doit être encouragé.

Protection solaire absente ou insuffisante: Facteur de risque?

Les patients ayant une protection solaire absente avaient significativement plus de CBC (p=0,04). Ils avaient également plus de KA (28% et 27% respectivement contre 20% ayant une protection solaire recommandée) mais cette différence n'apparaissait pas significative. L'absence de significativité peut être liée aux patients suivis pour des KA, qui ont été sensibilisés et désormais ont une protection solaire recommandée. Cela peut refléter un changement de comportement. L'absence de

protection solaire est un facteur de risque évident de carcinome chez les greffés de phototype clair mais celui-ci n'a pas été démontré à notre connaissance dans la littérature. L'évaluation est difficile et non standardisée (51). Afin de le confirmer, un questionnaire plus détaillé devrait s'intéresser à la protection solaire antérieure à la survenue de KA, CE... et non actuelle.

Dans notre étude, l'éducation à l'autosurveillance, à la photoprotection et à la surveillance annuelle semble bien réalisée par chacun des dermatologues et intégrée par la plupart des malades (79 à 95%). En revanche, les dermatologues soulèvent fréquemment la question du traitement des KA chez les transplantés en cas de lésions diffuses. En effet, il n'existe pas de recommandations précises pour le traitement des KA dans cette population. Nous avons donc évalué les pratiques des dermatologues puisqu'à notre connaissance, cela n'a pas été publié.

II. Traitement des lésions précancéreuses et cancéreuses

Traitement des KA

La **cryothérapie** était très utilisée dans notre étude (73%) et ce d'autant plus que les lésions étaient peu nombreuses (<5) conformément aux recommandations. Cependant, on constate encore l'utilisation de la cryothérapie seule en cas de lésions nombreuses (22% si KA>15). La cryothérapie devrait être réservée aux lésions isolées ou réalisée en association avec des traitements topiques (55).

L'évaluation de l'efficacité et de la tolérance des traitements a été analysée pour les patients ayant présenté des KA lors de deux consultations au minimum sur la durée de l'étude. L'efficacité et la tolérance du traitement effectué lors de la

première consultation devaient être renseignées sur la fiche de suivi des consultations ultérieures. Nous avons récupéré cette information pour 23 consultations uniquement. Seule une consultation évaluait l'imiquimod alors que notre objectif initial était l'étude de l'imiquimod en comparaison au 5-FU. Ce chiffre peu élevé de données est lié à l'absence de deuxième consultation recueillie pour la majorité des patients. Sous réserve du faible effectif, la tolérance de la cryothérapie semblait discrètement meilleure que celle du 5-FU (2,4 contre 3,4/10). Ces deux traitements restaient relativement bien tolérés. Le 5-FU semblait plus efficace que la cryothérapie pour obtenir une réponse supérieure à 75% (40% contre 8%). Ces résultats seraient à compléter avec l'étude de l'imiquimod sur un plus grand effectif.

Les crèmes immunomodulatrices (CIM) sont significativement moins utilisées en libéral et en particulier l'**imiquimod** puisqu'aucune utilisation n'a été constatée hors CHRU. On peut s'interroger sur une éventuelle réticence à utiliser l'imiquimod par la crainte de rejet aigu de greffe. L'imiquimod dont l'action antitumorale a été démontrée est aussi efficace chez les greffés mais la survenue d'un rejet aigu limite sa prescription en pratique (56). Pourtant, à notre connaissance un seul cas a été décrit en 2011 suite à l'application d'imiquimod tous les 2 jours pendant 42 jours pour des verrues résistantes. La surface semblait étendue (visage, bras, mains) mais n'était pas précisément évaluée (56). Une étude chez 43 transplantés en 2007 mettait en évidence une efficacité de l'imiquimod avec une réponse complète de 62.2% après 16 semaines d'applications de 2 sachets 3x/semaine sur 100cm² contre 0% dans le groupe placebo. La tolérance était bonne sans dysfonction de greffon (57). Les experts du groupe Peau et Greffe de la SFD (Dr S. Euvrard) conseillent l'utilisation de l'imiquimod comme alternative en deuxième intention après échec du 5-FU plus ou moins associé à la cryothérapie. Ce traitement serait parfois décevant, les patients n'étant pas toujours répondeurs, le prix élevé et la zone d'application

restreinte. Il conviendrait en effet de ne pas dépasser 2 sachets par application pour se préserver d'un éventuel rejet de greffe (Avis d'experts non publiés).

Dans notre étude, la **PDT** a été utilisée lors d'une seule consultation. Pourtant son efficacité est documentée. Dans la littérature, 8 greffés d'organes avec dysplasie épidermique ont été traités sur deux zones cliniquement comparables par PDT à 1 semaine d'intervalle et par la crème 5-FU deux fois par jour pendant 3 semaines. Les patients ont été revus à 1, 3 et 6 mois après le traitement. La PDT était plus efficace que le 5-FU en termes de rémission complète (RC 89% contre RC 11%) ($P = 0,02$), de résultat cosmétique et préférence du patient (58). La faible utilisation de la PDT peut s'expliquer par l'accès limité à l'appareillage. A notre connaissance, la technique est actuellement utilisée au CHRU de Lille, au CH de Boulogne-sur-mer et de Valenciennes, à l'Hôpital Saint Vincent et dans 10 cabinets libéraux de la région. Cette technique est en plein essor et doit être privilégiée en cas de lésions diffuses.

Aucun traitement par **réтиноïdes locaux ou systémiques** n'a été rapporté dans notre étude. Ceux-ci semblent très peu utilisés dans le NPDC. Selon 3 études randomisées effectuées sur 93 patients au total, l'acitrétine diminue le nombre de KA et CE chez les greffés mais le profil de tolérance est médiocre avec des récives à l'arrêt (59). Il est conseillé de les utiliser à la posologie de 0,2 à 0,4mg/kg. Les réтиноïdes topiques ont montré leur efficacité (trétinoïne 0,05% 1/jour pendant 3 mois contre placebo) pour le traitement des KA chez 22 greffés rénaux dans une étude publiée en 1992. Nous n'avons pas trouvé d'autres études sur plus larges effectifs. Pourtant, les réтиноïdes topiques sont utilisés par de nombreux centres et apparaissent efficaces.

KA	Traitement
<5	Cryothérapie (20 à 40 secondes de blanchiment pour chaque lésion) Laser Dermabrasion
<10/100 cm ²	Ci-dessus + PDT (2 séances à 2 à 4 semaines d'intervalle) 5 FU à 5% (2 applications/jour pendant 4 à 6 semaines) Imiquimod crème 5% (3 applications/sem pendant 4 à 16 sem avec intervalle de repos) Rétinoïdes topiques (trétinoïne 0,05% 1/jour pendant 3 à 6 mois) Diclofénac 3% gel (2/jour pendant 16 semaines) Modification IS possible
>10/100 cm ²	Ci-dessus + Modification IS Rétinoïdes systémiques

Recommandations pour le traitement des KA - Sources (2) (17)

A partir de revues sur le traitement des KA chez les transplantés, nous avons résumé ci-dessus la prise en charge qui semble recommandée pour les KA selon leur nombre. Une rotation cyclique ou une association des traitements peut être réalisée (2,17).

L'imiquimod et la PDT bien qu'ayant prouvé leur efficacité dans le traitement des kératoses actiniques sont encore peu utilisés dans le NPDC, particulièrement en libéral. Les rétinoïdes peuvent compléter l'arsenal thérapeutique.

Traitement des CE et CBC

Dans notre étude, la majorité des CE et CBC étaient traités chirurgicalement. Trois CBC superficiels et un carcinome in situ étaient traités par crèmes immunomodulatrices. Les CE et CBC doivent être biopsiés ou traités d'emblée par exérèse chirurgicale avec marges adaptées. Aucune étude n'indique que les marges nécessaires soient différentes de celles de la population générale (60). L'immunosuppression est néanmoins considérée comme un facteur de mauvais pronostic (61). Les CE et CBC doivent donc être traités selon les recommandations « CE à haut risque » et CBC de mauvais pronostic (62,63). En effet, chez les greffés,

le taux de récurrence et métastases de CE est élevé (13% et 5 à 8% respectivement (14)). L'association de la chirurgie à l'utilisation de crèmes CIM ou à la réalisation de PDT permettrait de traiter le champ de cancérisation et prévenir les récurrences (17). Les CE à haut risque (zones à risque péri-orificielles, taille >2cm ou atteinte de l'hypoderme et des tissus profonds, peu différencié, présence d'embols ou de neurotropisme) doivent faire l'objet d'une discussion en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) sur un éventuel traitement adjuvant (radiothérapie...) et les patients doivent bénéficier d'une surveillance plus rapprochée. En cas d'exérèse incomplète, une reprise chirurgicale est préférée tant que possible car permet un contrôle histologique des berges. En effet, plusieurs cas de récurrence après radiothérapie ont été décrits (17). Un traitement préventif par rétinoïdes oraux, bien que très peu utilisé dans le NPDC dans cette indication, serait indiqué chez les patients à risque de récurrence selon l'équipe de O'Reilly Zwald (17).

Indications des rétinoïdes systémiques pour la prévention des CE chez les transplantés
Plusieurs CE par an
Plusieurs CE dans des zones à haut risque
CE d'évolution fulgurante
Kératoacanthomes éruptifs multiples
CE à haut risque métastatique
CE métastatique
Transplanté avec antécédent de lymphome / leucémie et CE

Indications des rétinoïdes systémiques pour la prévention des CE chez les transplantés d'après O'Reilly Zwald *et al.*, (17).

Modification des traitements immunosuppresseurs

La réduction ou l'arrêt des traitements IS induit une diminution du nombre de nouvelles tumeurs. Une diminution des doses des IS est conseillée dès l'apparition d'un premier CE permettant de réduire l'apparition d'autres néoplasies (cutanées ou viscérales) (55).

Les études récentes montrent que le nombre de KA et CE est significativement diminué chez les patients traités de novo ou après conversion par **sirolimus** en comparaison à ceux traités par ciclosporine (4,64). Cela peut être expliqué par les effets antiangiogéniques et antiviraux du sirolimus. L'étude TUMORAPA réalisée sur une série de 120 transplantés montrait que les patients ayant bénéficié d'un relais par inhibiteur de mTOR après un premier CE avaient trois fois moins de néoplasies cutanées 2 ans après changement de traitement que le groupe ayant poursuivi la ciclosporine (4). Le bénéfice était d'autant plus marqué que le changement était précoce après la survenue du CE. Les inhibiteurs de mTOR entraînant un retard de cicatrisation, il est recommandé de les débiter 3 semaines après la chirurgie. Il conviendra ensuite de les arrêter 7 à 10 jours avant et 3 semaines après une chirurgie ultérieure (65).

L'**évérolimus** est moins étudié mais permettrait des résultats similaires (66).

Les **anticalcineurines et l'azathioprine** ont un effet carcinogène propre. L'azathioprine entraîne une hypersensibilité aux UVA et a un effet mutagène (67). Le remplacement de l'azathioprine par le MMF permet de diminuer la photosensibilité mais pas les complications cancéreuses. Un remplacement par les inhibiteurs de mTOR serait préférable (67). Ainsi, d'un point de vue dermatologique, il serait souhaitable de remplacer la ciclosporine ou l'azathioprine après dix ans de transplantation ou dès qu'apparaît un CE (2).

III. Limites et biais

Principale limite : l'absence d'exhaustivité

Le caractère non exhaustif ne permet pas de tirer des conclusions en termes d'incidence. La file active de l'ensemble des greffés d'organes suivis dans le NPDC

en 2012-2013 était de près de 3000 transplantés. Chacun des transplantés devant consulter de manière annuelle en dermatologie, afin d'être exhaustifs, nous aurions dû recevoir plus de 3000 fiches initiales de patients et plus de 6000 fiches de suivi. Nous avons analysé des fiches concernant 353 patients soit 11,8% de la file active. Notre étude peut donc ne pas être représentative de l'ensemble de la population des transplantés du NPDC. De plus, certains de nos résultats, concernant les facteurs de risque notamment, sont parcellaires car nous n'avons pas eu l'information souhaitée pour chaque patient. Etablir une cohorte prospective fiable (ou registre) nécessiterait un budget important, du personnel et des logiciels. A titre d'exemple, le registre EPIMAD Nord-Ouest (Registre des Maladies Inflammatoires Chroniques du Tube Digestif du NDPC de la Somme et de la Seine-Maritime) requiert 5 enquêtrices à temps plein (68).

Le manque d'exhaustivité peut s'expliquer soit par l'absentéisme du patient à sa consultation annuelle soit par l'absence de remplissage/envoi des fiches par le dermatologue (manque de temps, oubli ou non prise de connaissance de l'information qui leur a été transmise).

Difficultés rencontrées liées au design de l'étude

La principale difficulté rencontrée est liée à l'ampleur de notre étude. Il s'agit de l'exploitation des données recueillies dans le cadre de la mise en place d'un réseau et de fiches standardisées de suivi des greffés de l'ensemble de la région avec de nombreux intervenants dermatologues différents. Nous avons choisi d'effectuer un état des lieux global de la population sans nous limiter à une question précise centrée sur une pathologie et/ou un organe. Notre choix nous a conduit à récupérer une très grande quantité de données à traiter. Ce travail chronophage a limité nos

capacités d'analyses. Nous avons donc orienté les analyses statistiques en nous concentrant sur ce qui était cliniquement pertinent.

Nous avons ensuite été confrontés à la présence de nombreux questionnaires papiers illisibles ou incomplets (noms, date de naissance, date de greffe...). Plusieurs n'étaient pas exploitables. Certains ont pu être complétés *a posteriori* à l'aide du dossier médical disponible sur le logiciel Sillage et des listes de greffés rénaux. Face à cette difficulté, nous avons créé et transmis à tous les dermatologues en juin 2013, un questionnaire informatisé reprenant les mêmes items.

Nous avons été surpris par le nombre de dermatologue ayant rempli uniquement la fiche initiale et non la fiche de suivi (n=118). Nous avons réalisé deux fiches afin que la fiche initiale ne soit remplie qu'une fois, évitant de reprendre à chaque consultation de suivi les informations transmises initialement. ***A posteriori*, la réalisation d'une seule fiche contenant toutes les données aurait évité la perte d'information.**

Biais de sélection

La fréquence des complications peut être biaisée et peut être surestimée car:

- Les patients ayant des pathologies consultent plus souvent.
- Les dermatologues, en l'absence de pathologies rencontrées, peuvent oublier de remplir la fiche.

La fréquence des complications peut aussi être sous-estimée car :

- Les dermatologues peuvent ne pas remplir/envoyer la fiche par manque de temps lorsque le patient présente de nombreuses complications.
- Les patients qui consultent régulièrement sont plus sensibilisés à la nécessité du suivi, à la photoprotection et peuvent avoir moins de pathologies.

L'évaluation de l'information du patient sur la photoprotection et de la nécessité d'une autosurveillance a donc également pu être surestimée chez ces patients plus observants.

Biais de recrutement

Nous avons observé un pourcentage élevé de greffés suivis au CHRU (64%). Ce pourcentage peut être biaisé par le nombre plus important de fiches remplies au CHRU compte tenu de nos rappels fréquents et d'une récupération systématique des fiches. Ce pourcentage élevé de greffé suivis au CHRU n'est probablement pas le reflet exact de la répartition du lieu de suivi des patients.

Biais de confusion

Il existe également de nombreux biais de confusion notamment liés à l'âge du patient, la durée de greffe et le nombre de traitements. Nous avons pris en compte ces facteurs de confusion en réalisant des analyses multivariées.

IV. Constitution d'un réseau de surveillance dermatologique

Notre étude a été réalisée dans le cadre de la mise en place d'un réseau de surveillance dermatologique des greffés. Elle avait pour objectif de préciser la fréquence actuelle des pathologies dermatologiques des greffés d'organes dans le NPDC et proposer une méthode de surveillance adaptée.

La mise en place de ce réseau a pour objectif, d'une part, d'améliorer le suivi des patients et d'autre part de permettre de collecter des informations pour des

travaux de recherche sur les complications cutanées et la surveillance dermatologique.

A. Objectifs du réseau pour chacun des membres

Nous avons listé les objectifs à atteindre, souhaitables pour les praticiens et les patients:

- Pour les greffeurs :

- Adresser facilement leur patient à un dermatologue à proximité du domicile à l'aide d'une liste détaillant le nom et les spécialités des dermatologues par villes.

- Recevoir un courrier suite à la consultation de dermatologie mentionnant clairement les pathologies rencontrées, la prise en charge et la nécessité de changer de traitement immunosuppresseur en cas de CE ou si la situation n'est plus contrôlable (polyépithéliomatose). Cette décision est souvent prise lors des RCP.

- Pour les dermatologues:

- Recevoir de la part du greffeur un courrier mentionnant en gras la demande d'avis ou de consultation.

- Prendre en charge au mieux ces patients greffés à l'aide de recommandations notamment sur le traitement des kératoses actiniques. Bénéficier d'une formation continue.

- Ne pas retarder les consultations avec le remplissage de fiches en plus du dossier. Nous pourrions envisager que les fiches remplacent le courrier ou créer un dossier patient accessible par chacun des acteurs de la surveillance des greffés. Le fichier informatique créé en 2013 peut être en effet partagée avec les greffeurs.

- Pour les patients :

- Etre examiné par un médecin compétent ayant son dossier complet et communiquant facilement avec le greffeur (coordination entre soignants).

- Etre examiné à un rythme adapté à ses facteurs de risque ni plus ni moins.
- Etre pris en charge à proximité de son domicile pour éviter les déplacements itératifs.

Afin de répondre à ces objectifs, nous avons réorganisé le suivi dermatologique des greffés.

B. Consultation pré ou post greffe immédiate pour déterminer la surveillance ultérieure

L'objectif est de déterminer pour chaque patient un profil de risque et proposer un plan de suivi personnalisé. Ce plan de suivi serait établi à la première consultation de dermatologie et révisé ensuite en fonction de l'évolution (survenue d'éventuelles complications cutanées, modifications des traitements IS...).

Une consultation pré-greffe est habituellement recommandée afin de diagnostiquer d'éventuelles pathologies contre-indiquant la transplantation (2).

Suite à des délais trop importants en consultation de dermatologie et au nombre non négligeable de sorties de listes de transplantation, une consultation post-greffe immédiate a été autorisée au CHRU de Lille à la place de la consultation systématique pré-greffe pour les patients qui ne présentaient pas de lésions suspectes lors de l'examen du greffeur. Il était proposé que seule cette consultation de dermatologie pré-greffe ou post greffe immédiate soit poursuivie au CHRU.

En pratique, la demande de consultation pré-greffe ou post greffe par le greffeur s'effectue sur un bon type (Annexe 7) à faxer au Professeur Delaporte avec l'étiquette du patient, mentionnant le service et le médecin demandeur, la date de greffe effectuée ou prévue et la ville de domicile du patient. Le professeur Delaporte suggère alors un dermatologue proche du domicile du patient (pour le suivi ultérieur)

sur le bon. La consultation est programmée dans les délais et le bon est classé dans le dossier.

Cette consultation pré ou post greffe immédiate permet de recevoir rapidement le malade, lui expliquer l'importance de la consultation de dermatologie, l'examiner entièrement et rechercher les facteurs de risque du patient pour organiser le suivi ultérieur adapté selon le schéma ci-dessous (Figure 6). Cette consultation est le moment le plus opportun pour l'informer sur l'importance (i) de l'autosurveillance, (ii) de la protection solaire en lui remettant une feuille d'éducation à la photoprotection (Annexe 5) et (iii) de la nécessité de consulter un dermatologue au moins une fois par an (son dermatologue habituel s'il en a un ou celui que nous lui suggérons à proximité de son domicile). Nous lui remettons les coordonnées détaillées du dermatologue afin qu'il puisse prendre rendez-vous par lui-même. A la fin de la consultation, nous envoyons un double du courrier au greffeur et au futur dermatologue.

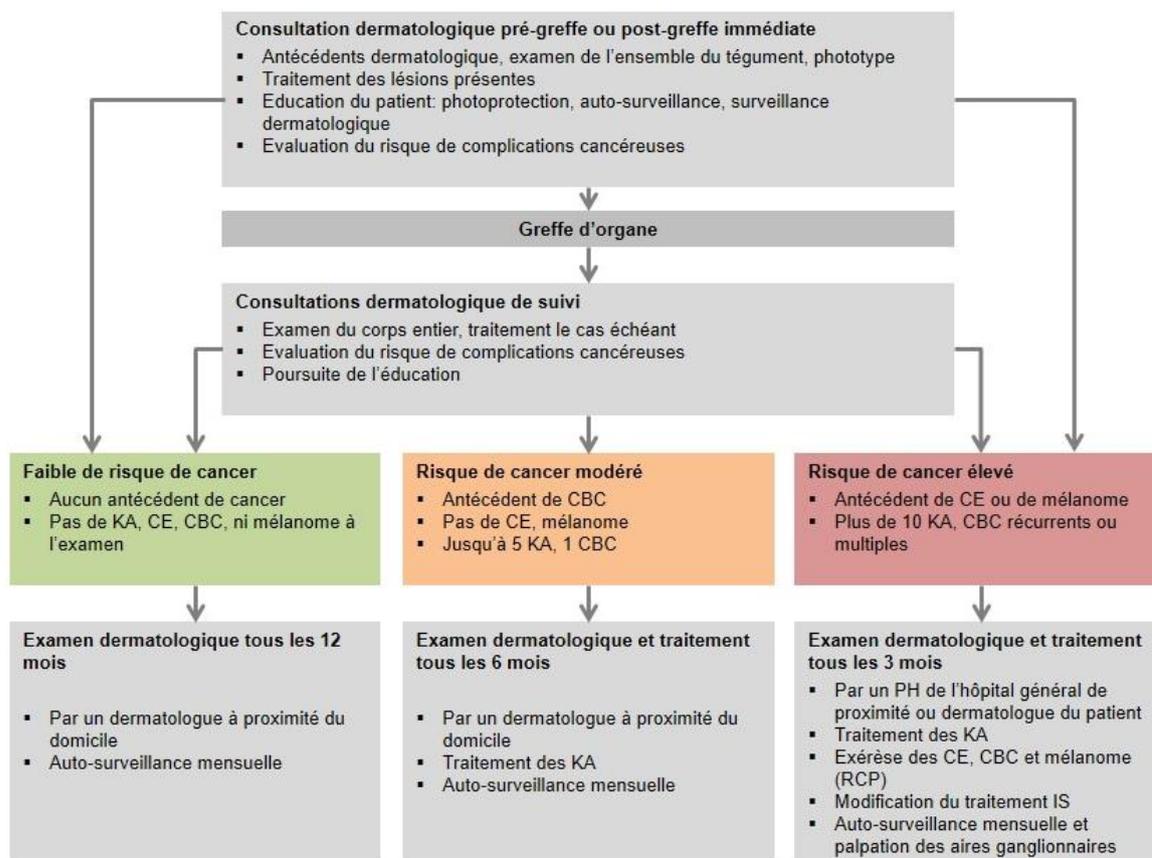


Schéma de prise en charge à proposer selon les facteurs de risque du patient

Sources (15) et (2)

Ce nouveau système permet de planifier la prise en charge du patient dès le départ et faciliter le suivi ultérieur à proximité du domicile. L'un des inconvénients de ce système est l'absence de reprogrammation automatique du rendez-vous. Le patient doit prendre lui-même rendez-vous. Si le patient ne prend pas contact avec le dermatologue comme demandé, nous ne sommes pas en mesure de lui envoyer une lettre de rappel. Cependant, la consultation pré et post greffe immédiate sensibilise les patients à l'importance de la surveillance. Lors du suivi annuel chez le greffeur, une consultation de dermatologie est exigée. Si celle-ci n'a pas été réalisée, le patient doit la reprogrammer.

La consultation post-greffe immédiate autorisée au CHRU en remplacement de la consultation pré-greffe reste discutable. Le risque serait de réaliser la

transplantation chez un patient ayant un mélanome peu évident pour des yeux non avertis. Les pathologies cutanées nécessitant un report de greffe selon les recommandations sont un CE à haut risque, un mélanome de stade AJCC supérieur à II, un carcinome de Merkel ou une maladie de Kaposi (2). Ces pathologies devraient attirer l'attention du patient et du greffeur et motiver une consultation de dermatologie en urgence, mais nous ne sommes pas à l'abri d'une lésion passée inaperçue.

C. Mise en place des fiches de recueil standardisées

Des fiches de recueil standardisées ont été mises en place permettant (i) de résumer sur une même fiche à l'aide de cases à cocher tous les éléments à rechercher lors d'une consultation de suivi de greffe, (ii) d'informer rapidement le greffeur des complications et (iii) d'effectuer l'étude prospective des pathologies rencontrées.

En vue de pérenniser le recueil de données, la question de la meilleure fiche de recueil se pose. Idéalement, celle-ci devrait être rapidement remplie et expédiée, classée d'une part dans le dossier du patient dans le cadre de son suivi et d'autre part, anonymisée et archivée en lieu sûr accessible et exploitable par tous pour d'éventuelles études. L'informatique et le web apparaissent comme étant les meilleurs outils. Cependant, il convient de s'assurer que le cadre réglementaire est respecté avant d'élargir la communication des données. Dans notre étude, nous avons utilisé des questionnaires informatisés, les avantages étaient la facilité et la rapidité pour remplir et recueillir les données, la sauvegarde informatique sur tableau excel et la possibilité de partager les données en temps réel. Cependant, pour remplir ces questionnaires une connexion internet était nécessaire. Peu de dermatologues libéraux ont remplis les fiches par informatique. Il faudrait donc

s'assurer que les dermatologues soient disposés à remplir une fiche par informatique permettant à terme de remplacer le courrier. Ces questionnaires sont dit sécurisés mais il conviendrait de vérifier qu'ils puissent conserver à long terme des données médicales accessibles par différents spécialistes.

Depuis la fin de l'étude, l'absence de relance pour remplir les questionnaires a entraîné une réelle baisse du nombre de questionnaires reçus. Cependant, le plus important est que les greffeurs reçoivent un compte-rendu détaillé de la consultation de dermatologie et que les patients soient bien suivis, ce qui semble bien réalisé.

V. Perspectives

Le réseau DERMATOGREF 59-62, initialement créé en collaboration avec le réseau Néphronor, s'est développé en s'associant au réseau Cirrtrans (réseau de transplantation hépatique à l'initiative du Pr S. Dharancy). La mise en place d'un dossier-patient commun informatisé faciliterait la communication avec les réseaux, la prise en charge des malades et le recueil de données en vue d'études scientifiques. Cependant, cet outil n'est encore que peu développé. Nous pourrions développer cet outil à l'avenir en collaboration avec les réseaux Néphronor et Cirrtrans.

Tous les dermatologues du NPDC sont invités à participer au réseau de surveillance des greffés. Nous transmettons à chacun des greffeurs la liste actualisée des dermatologues du NPDC par villes avec leurs spécialités (PDT, chirurgie carcinologique...) afin qu'ils puissent adresser leurs patients chez un dermatologue de proximité. Nous prévoyons de contacter au préalable chaque dermatologue afin de vérifier qu'il nous autorise à transmettre aux greffeurs ses coordonnées. Ce travail a permis de faire un état des lieux global sur les

complications cutanées actuellement observées dans le NPDC. L'objectif est qu'il puisse servir de base pour orienter de nouvelles études plus ciblées.

A travers ce travail, plusieurs problématiques non développées dans la littérature ont été soulevées pouvant faire l'objet d'études complémentaires et/ou de publications:

- L'étude de l'efficacité et de la tolérance de l'Ingénol Mébutate (PICATO) pour le traitement des KA chez les transplantés en comparaison au 5-FU. En effet, l'ingénol mébutate, une substance extraite de la plante *Euphorbia Peplus*, est recommandé depuis 2014 et a montré son efficacité pour le traitement des KA (69). Cependant, celui-ci n'a pas été étudié chez les greffés. Compte-tenu de l'absence d'effets secondaires à risque pour le greffon, celui-ci pourrait être utilisé hors AMM dans cette indication avec de bons résultats et une amélioration de la qualité de vie (une application par jour pendant 2 à 3 jours contre 2x/jour pendant 1 mois pour le 5-FU à 5%).
- La supériorité de l'imiquimod sur le 5-FU topique et la cryothérapie a été mise en évidence en 2007 chez des immunocompétents (70). A notre connaissance, aucune étude de l'efficacité et de la tolérance de l'imiquimod en comparaison au 5-FU n'a été réalisée chez les greffés porteurs de KA. Une étude randomisée pourrait être réalisée chez les greffés ayant des KA diffuses sur une surface de 100 cm².
- L'utilisation des rétinoïdes topiques en entretien pour la prévention de nouvelles KA pourrait également faire l'objet d'une étude.
- Les complications cutanées des greffés d'îlots de pancréas sont encore peu décrites dans la littérature. Nous n'avons retrouvé qu'une étude comparant les cancers cutanés post transplantation du pancréas contre transplantation rénale et pancréatique. Les autres complications cutanées n'étaient pas

étudiées (49). Etudier les complications cutanées chez les greffés d'îlots sous inhibiteurs de mTOR depuis 5 à 10 ans serait également une piste de travail.

CONCLUSION

Notre étude a permis d'actualiser les données sur les complications cutanées des greffés dans le NPDC et de confirmer que:

- Les pathologies cancéreuses, infectieuses et effets secondaires des IS sont directement corrélés à la durée d'immunosuppression ;
- La nature de l'organe greffé ne semble pas modifier directement le risque de complications néoplasiques ;
- Le phototype clair est un facteur de risque de développer des KA;
- Les phototypes V-VI sont à faible risque de pathologies cancéreuses cutanées et pourraient n'être suivis que tous les deux ans ;
- Les patients s'estiment bien informés des mesures de photoprotection mais ne les respectent pas ;
- Les patients ayant des pathologies verruqueuses avaient plus souvent des pathologies précancéreuses et cancéreuses. La présence de multiples pathologies verruqueuses constitue un marqueur de risque et peut faire discuter une modification du traitement IS en privilégiant les inhibiteurs de mTOR.

Cette étude nous a également permis d'apporter de nouvelles informations :

- Un patient sur quatre suivi en consultation présente au moins une KA ;
- Il semble exister moins de pathologies infectieuses et verruqueuses depuis l'utilisation des inhibiteurs de mTOR ;

- On note également moins d'effets secondaires cutanés des IS que dans les études antérieures. Cela est probablement lié au relais de la ciclosporine par le tacrolimus. L'arrivée des inhibiteurs de mTOR ne semble pas avoir induit plus d'effets secondaires cutanés ;
- L'imiquimod et la PDT, bien qu'ayant prouvé leur efficacité dans le traitement des kératoses actiniques sont peu utilisés dans le NPDC, particulièrement en libéral.

Les complications infectieuses et effets secondaires des IS apparaissent moins fréquents dans notre étude qu'il y a dix ans. Cela peut-être lié aux modifications des schémas immunosuppresseurs utilisant plus fréquemment les inhibiteurs de mTOR, le MMF et le tacrolimus. La fréquence des complications cutanées des transplantés, en particulier cancéreuses, reste élevée. Les kératoses actiniques sont observées chez 25% des patients, particulièrement en zones photoexposées et sont directement corrélées à la durée d'immunosuppression et au phototype clair. La surveillance dermatologique adaptée au patient (phototype, antécédents de néoplasies cutanées) est primordiale permettant l'éducation à l'auto-surveillance, à la photoprotection, le dépistage précoce des lésions et la discussion d'une modification des IS avec les greffeurs. Le développement du réseau permet d'optimiser la surveillance dermatologique en favorisant la prise en charge du patient à proximité de son domicile et la communication avec les greffeurs. La mise en place d'une fiche standardisée accessible par tous permettrait d'améliorer le recueil de données pour mieux étudier cette population.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Agence de la biomédecine - rapport médical et scientifique [Internet]. [cited 2015 Jun 5]. Available from: <http://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2011/donnees/organes/06-rein/synthese.htm>
2. Ulrich C, Arnold R, Frei U, Hetzer R, Neuhaus P, Stockfleth E. Skin changes following organ transplantation: an interdisciplinary challenge. *Dtsch Arztebl Int.* 2014 Mar 14;111(11):188–94.
3. Ulrich C, Hackethal M, Meyer T, Geusau A, Nindl I, Ulrich M, et al. Skin infections in organ transplant recipients. *J Dtsch Dermatol Ges J Ger Soc Dermatol JDDG.* 2008 Feb;6(2):98–105.
4. Euvrard S, Morelon E, Rostaing L, Goffin E, Brocard A, Tromme I, et al. Sirolimus and Secondary Skin-Cancer Prevention in Kidney Transplantation. *N Engl J Med.* 2012 Jul 26;367(4):329–39.
5. Euvrard S, Kanitakis J, Claudy A. Skin Cancers after Organ Transplantation. *N Engl J Med.* 2003 Apr 24;348(17):1681–91.
6. Penn I. Cancers in renal transplant recipients. *Adv Ren Replace Ther.* 2000 Apr;7(2):147–56.
7. Lindelöf B, Sigurgeirsson B, Gäbel H, Stern RS. Incidence of skin cancer in 5356 patients following organ transplantation. *Br J Dermatol.* 2000 Sep;143(3):513–9.
8. Buell JF, Trofe J, Hanaway MJ, Beebe TM, Gross TG, Alloway RR, et al. Immunosuppression and Merkel cell cancer. *Transplant Proc.* 2002 Aug;34(5):1780–1.
9. Fortina AB, Piaserico S, Caforio ALP, Abeni D, Alaibac M, Angelini A, et al. Immunosuppressive level and other risk factors for basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma in heart transplant recipients. *Arch Dermatol.* 2004 Sep;140(9):1079–85.
10. Euvrard S, Kanitakis J. Skin cancer after transplantation: what's new? *Oncologie.* 2013;106–10.
11. Harwood CA, Mesher D, McGregor JM, Mitchell L, Leedham-Green M, Raftery M, et al. A surveillance model for skin cancer in organ transplant recipients: a 22-year prospective study in an ethnically diverse population. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* 2013 Jan;13(1):119–29.
12. Ramsay HM, Fryer AA, Hawley CM, Smith AG, Harden PN. Non-melanoma skin cancer risk in the Queensland renal transplant population. *Br J Dermatol.* 2002 Nov;147(5):950–6.
13. Euvrard S, Kanitakis J, Decullier E, Butnaru AC, Lefrançois N, Boissonnat P, et al.

- Subsequent skin cancers in kidney and heart transplant recipients after the first squamous cell carcinoma. *Transplantation*. 2006 Apr 27;81(8):1093–100.
14. Euvrard S, Kanitakis J, Pouteil-Noble C, Dureau G, Touraine JL, Faure M, et al. Comparative epidemiologic study of premalignant and malignant epithelial cutaneous lesions developing after kidney and heart transplantation. *J Am Acad Dermatol*. 1995 Aug;33(2 Pt 1):222–9.
 15. Ulrich C, Kanitakis J, Stockfleth E, Euvrard S. Skin Cancer in Organ Transplant Recipients—Where Do We Stand Today? *Am J Transplant*. 2008 Nov 1;8(11):2192–8.
 16. Hardie IR, Strong RW, Hartley LC, Woodruff PW, Clunie GJ. Skin cancer in Caucasian renal allograft recipients living in a subtropical climate. *Surgery*. 1980 Feb;87(2):177–83.
 17. 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 Aug;65(2):263–79.
 18. 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(1):13–29.
 19. Wolf IH. [Skin infections after transplantation]. *Hautarzt Z Für Dermatol Venerol Verwandte Geb*. 2010 Mar;61(3):230–3.
 20. Wisgerhof HC, Edelbroek JRJ, de Fijter JW, Feltkamp MCW, Willemze R, Bouwes Bavinck JN. Trends of skin diseases in organ-transplant recipients transplanted between 1966 and 2006: a cohort study with follow-up between 1994 and 2006. *Br J Dermatol*. 2010 Feb 1;162(2):390–6.
 21. Hariharan S, Johnson CP, Bresnahan BA, Taranto SE, McIntosh MJ, Stablein D. Improved graft survival after renal transplantation in the United States, 1988 to 1996. *N Engl J Med*. 2000 Mar 2;342(9):605–12.
 22. 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 Sep 1;8(9):1891–900.
 23. 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. *J Invest Dermatol*. 2007 Jul;127(7):1647–56.
 24. Forchetti G, Suppa M, Del Marmol V. Overview on non-melanoma skin cancers in solid organ transplant recipients. *G Ital Dermatol E Venereol Organo Uff Soc Ital Dermatol E Sifilogr*. 2014 Aug;149(4):383–7.
 25. Chen QP, Aw DCW. Epidemiology of skin diseases in renal transplant recipients in a tertiary hospital. *Ann Acad Med Singapore*. 2010 Dec;39(12):904–5.
 26. Sułowicz J, Wojas-Pelc A, Ignacak E, Betkowska-Prokop A, Kuzniewski M, Sułowicz W. [Risk factors of non melanoma skin cancers in kidney transplant patients]. *Przegląd Lek*. 2014;71(1):19–25.

27. Borges-Costa J, Vasconcelos JP, Travassos AR, Guerra J, Santana A, Weigert A, et al. [Skin cancer in kidney transplant recipients: incidence and association with clinical and demographic factors]. *Acta Médica Port.* 2013 Apr;26(2):123–6.
28. Mertz KD, Proske D, Kettelhack N, Kegel C, Keusch G, Schwarz A, et al. Basal cell carcinoma in a series of renal transplant recipients: epidemiology and clinicopathologic features. *Int J Dermatol.* 2010 Apr;49(4):385–9.
29. Hogewoning AA, Goettsch W, van Loveren H, de Fijter JW, Vermeer BJ, Bouwes Bavinck JN. Skin infections in renal transplant recipients. *Clin Transplant.* 2001 Feb;15(1):32–8.
30. Lugo-Janer G, Sánchez JL, Santiago-Delpin E. Prevalence and clinical spectrum of skin diseases in kidney transplant recipients. *J Am Acad Dermatol.* 1991 Mar;24(3):410–4.
31. Zamanian A, Mahjub H, Mehralian A. Skin diseases in kidney transplant recipients. *Urol J.* 2006;3(4):230–3.
32. Alper S, Kilinc I, Duman S, Toz H, Ceylan C, Unal I, et al. Skin diseases in Turkish renal transplant recipients. *Int J Dermatol.* 2005 Nov;44(11):939–41.
33. Bakr NI, El-Sawy E, Hamdy AF, Bakr MA. Skin infections in Egyptian renal transplant recipients. *Transpl Infect Dis Off J Transplant Soc.* 2011 Apr;13(2):131–5.
34. Geissler EK. Skin cancer in solid organ transplant recipients: are mTOR inhibitors a game changer? *Transplant Res.* 2015 Jan 14;4(1):1.
35. Dharancy S, Catteau B, Mortier L, Boleslawski E, Declerck N, Canva V, et al. Conversion to sirolimus: a useful strategy for recalcitrant cutaneous viral warts in liver transplant recipient. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc.* 2006 Dec;12(12):1883–7.
36. Shahidi S, Moeinzadeh F, Mohammadi M, Gholamrezaei A. Sirolimus-based immunosuppression for treatment of cutaneous warts in kidney transplant recipients. *Iran J Kidney Dis.* 2011 Sep;5(5):351–3.
37. Stallone G, Schena A, Infante B, Di Paolo S, Loverre A, Maggio G, et al. Sirolimus for Kaposi's sarcoma in renal-transplant recipients. *N Engl J Med.* 2005 Mar 31;352(13):1317–23.
38. Brennan DC, Aguado JM, Potena L, Jardine AG, Legendre C, Säemann MD, et al. Effect of maintenance immunosuppressive drugs on virus pathobiology: evidence and potential mechanisms. *Rev Med Virol.* 2013 Mar;23(2):97–125.
39. Turner AP, Shaffer VO, Araki K, Martens C, Turner PL, Gangappa S, et al. Sirolimus enhances the magnitude and quality of viral-specific CD8+ T-cell responses to vaccinia virus vaccination in rhesus macaques. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* 2011 Mar;11(3):613–8.
40. Clifton MM, Johnson SM, Roberson PK, Kincannon J, Horn TD. Immunotherapy for recalcitrant warts in children using intralesional mumps or Candida antigens. *Pediatr Dermatol.* 2003 Jun;20(3):268–71.

41. Joly P, Bastuji-Garin S, Frances C, Lebbe C, Aubin F, Penso-Assathiany D, et al. Squamous cell carcinomas are associated with verrucokeratotic cutaneous lesions but not with common warts in organ-transplant patients. A case-control study. *Transplantation*. 2010 May 27;89(10):1224–30.
42. Belloni-Fortina A, Piaserico S, Bordignon M, Gambato M, Senzolo M, Russo FP, et al. Skin cancer and other cutaneous disorders in liver transplant recipients. *Acta Derm Venereol*. 2012 Jul;92(4):411–5.
43. De Berker DAR, Taylor AE, Quinn AG, Simpson NB. Sebaceous hyperplasia in organ transplant recipients: Shared aspects of hyperplastic and dysplastic processes? *J Am Acad Dermatol*. 1996 Nov;35(5, Part 1):696–9.
44. Salim A, Reece SM, Smith AG, Harrison D, Ramsay HM, Harden PN, et al. Sebaceous hyperplasia and skin cancer in patients undergoing renal transplant. *J Am Acad Dermatol*. 2006 Nov;55(5):878–81.
45. Halter SA, Dempsey P, Matsui Y, Stokes MK, Graves-Deal R, Hogan BL, et al. Distinctive patterns of hyperplasia in transgenic mice with mouse mammary tumor virus transforming growth factor- α . Characterization of mammary gland and skin proliferations. *Am J Pathol*. 1992 May;140(5):1131–46.
46. Harwood CA, Swale VJ, Bataille VA, Quinn AG, Ghali L, Patel SV, et al. An association between sebaceous carcinoma and microsatellite instability in immunosuppressed organ transplant recipients. *J Invest Dermatol*. 2001 Feb;116(2):246–53.
47. Lindelöf B, Granath F, Dal H, Brandberg Y, Adami J, Ullén H. Sun habits in kidney transplant recipients with skin cancer: a case-control study of possible causative factors. *Acta Derm Venereol*. 2003;83(3):189–93.
48. Ducroux E, Boillot O, Ocampo MA, Decullier E, Roux A, Dumortier J, et al. Skin Cancers After Liver Transplantation: Retrospective Single-Center Study on 371 Recipients. *Transplantation*. 2014 Mar 11;
49. Spanogle JP, Kudva YC, Dierkhising RA, Kremers WK, Roenigk RK, Brewer JD, et al. Skin cancer after pancreas transplantation. *J Am Acad Dermatol*. 2012 Oct;67(4):563–9.
50. Park G-H, Chang SE, Won CH, Lee MW, Choi JH, Moon KC, et al. Incidence of primary skin cancer after organ transplantation: An 18-year single-center experience in Korea. *J Am Acad Dermatol*. 2014 Mar;70(3):465–72.
51. Terhorst D, Drecoll U, Stockfleth E, Ulrich C. Organ transplant recipients and skin cancer: assessment of risk factors with focus on sun exposure. *Br J Dermatol*. 2009;161:85–9.
52. Moloney FJ, Almarzouqi E, O’Kelly P, Conlon P, Murphy GM. Sunscreen use before and after transplantation and assessment of risk factors associated with skin cancer development in renal transplant recipients. *Arch Dermatol*. 2005 Aug;141(8):978–82.
53. Mahé E, Morelon E, Fermanian J, Lechaton S, Pruvost C, Ducasse M-F, et al. Renal-transplant recipients and sun protection. *Transplantation*. 2004 Sep 15;78(5):741–4.
54. Ulrich C, Jürgensen 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 Nov;161 Suppl 3:78–84.
55. Brin L, Zubair AS, Brewer JD. Optimal management of skin cancer in immunosuppressed patients. *Am J Clin Dermatol*. 2014 Aug;15(4):339–56.
56. Santos-Juanes J, Esteve A, Mas-Vidal A, Coto-Segura P, Salgueiro E, Gómez 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. *Dermatol Basel Switz*. 2011;222(2):109–12.
57. Ulrich C, Bichel J, Euvrard S, Guidi B, Proby CM, van de Kerkhof PCM, 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 Dec;157 Suppl 2:25–31.
58. 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. *Br J Dermatol*. 2007 Feb;156(2):320–8.
59. 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*. 2005 Mar;152(3):518–23.
60. Berg D, Otley CC. Skin cancer in organ transplant recipients: Epidemiology, pathogenesis, and management. *J Am Acad Dermatol*. 2002 Jul;47(1):1–17; quiz 18–20.
61. cec-reco-f47380ad9d255491edd2ed5edc8f64a5.pdf.
62. Haute Autorité de Santé - Nouvelles recommandations sur la prise en charge diagnostique et thérapeutique du carcinome basocellulaire de l'adulte. [Internet]. [cited 2015 Jun 1]. Available from: http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_240750/fr/nouvelles-recommandations-sur-la-prise-en-charge-diagnostique-et-therapeutique-du-carcinome-basocellulaire-de-ladulte
63. Prise en charge diagnostique et thérapeutique du carcinome épidermoïde cutané (spino-cellulaire) et de ses précurseurs. Recommandations. *Ann Dermatol Vénéréologie*. 2009 Sep;136, Supplement 5:S166–75.
64. Hoogendijk-van den Akker JM, Harden PN, Hoitsma AJ, Proby CM, Wolterbeek R, Bouwes Bavinck JN, et al. Two-year randomized controlled prospective trial converting treatment of stable renal transplant recipients with cutaneous invasive squamous cell carcinomas to sirolimus. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2013 Apr 1;31(10):1317–23.
65. Pignot G, Lebreton T, Chekulaev D, Peyromaure M, Saighi D, Flam T, et al. [Healing and targeted therapies: Management in perioperative period?]. *Prog En Urol J Assoc Fr Urol Société Fr Urol*. 2011 Mar;21(3):166–72.
66. Euvrard S, Boissonnat P, Roussoulières A, Kanitakis J, Decullier E, Claudy A, et al. Effect of everolimus on skin cancers in calcineurin inhibitor-treated heart transplant recipients. *Transpl Int Off J Eur Soc Organ Transplant*. 2010 Aug;23(8):855–7.

67. Hofbauer GFL, Attard NR, Harwood CA, McGregor JM, Dziunycz P, Iotzova-Weiss G, et al. Reversal of UVA skin photosensitivity and DNA damage in kidney transplant recipients by replacing azathioprine. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. 2012 Jan;12(1):218–25.
68. Equipe [Internet]. [cited 2015 May 31]. Available from: <http://www3.univ-lille2.fr/epiweb/travaux/epimad/equipe.html>
69. Samorano LP, Torezan LA, Sanches JA. Evaluation of the tolerability and safety of a 0.015% ingenol mebutate gel compared to 5% 5-fluorouracil cream for the treatment of facial actinic keratosis: a prospective randomized trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. 2015 Feb 27;
70. Krawtchenko N, Roewert-Huber J, Ulrich M, Mann I, Sterry W, Stockfleth E. A randomised study of topical 5% imiquimod vs. topical 5-fluorouracil vs. cryosurgery in immunocompetent patients with actinic keratoses: a comparison of clinical and histological outcomes including 1-year follow-up. *Br J Dermatol*. 2007 Dec;157 Suppl 2:34–40.

ANNEXES

Annexe 1 : Photographies des complications cutanées

Pathologies précancéreuses et cancéreuses

*Kératoses actiniques multiples du vertex
et champ de cancérisation*



*Carcinome épidermoïde (CE) infiltrant
du vertex et champ de cancérisation*



CE infiltrant de la lèvre supérieure



Carcinome basocellulaire mandibulaire droit



Mélanome SSM de la cuisse



Carcinome neuroendocrine de Merkel du menton



Maladie de Kaposi



Pathologies Infectieuses

Verrues profuses



Pityriasis Versicolor



Effets secondaires des IS

Hypertrophie gingivale et hypertrichose sous ciclosporine



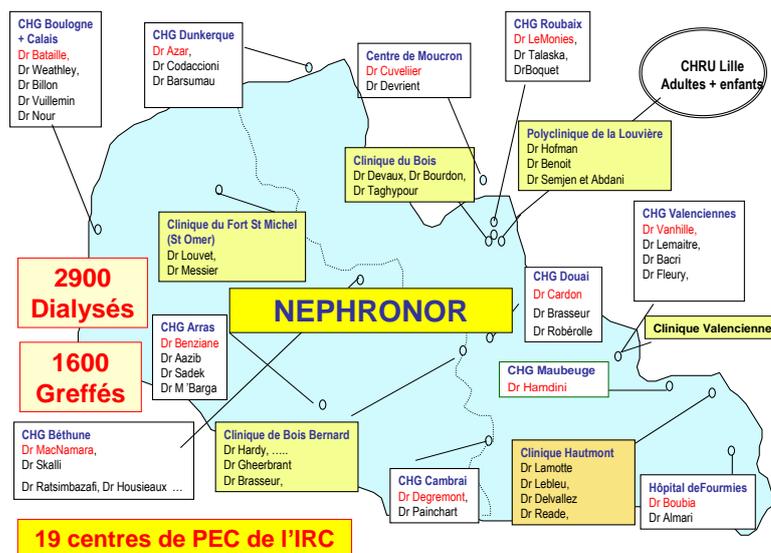
Rosacée papulo-pustuleuse sous corticothérapie



Hyperplasie sébacée sous ciclosporine



Annexe 2 : Mise en place du réseau DERMATOGREF 59-62 en lien avec le Réseau NEPHRONOR.



- Groupe Métropole Sud Dr Buche Sébastien PH partagé Lille Seclin en collaboration avec l'équipe de Néphrologie du CHRU (Pr Christian Noel)
- Groupe Métropole Nord Est Dr Olivier Carpentier en collaboration avec le Dr Lemonier
- Groupe Artois Dr Lengrand à Arras en collaboration avec le Dr Benziane et le Dr Tam Morel à Douai en collaboration avec le Dr Cardon
- Groupe Littoral Dr Sophie Darras en collaboration avec le Dr Azar
- Groupe Hainaut Dr Annie Vermersch en collaboration avec le Dr Vanhille



**RESEAU DE PRISE EN CHARGE DE L'INSUFFISANCE RENALE CHRONIQUE
DANS LE NORD PAS DE CALAIS**

Hôpital Huriez Rez de Jardin Ouest - CHRU de Lille - rue M. Polonovski - 59037 LILLE cedex - Tél : 03.20.44.40.28 - Fax : 03.20.44.40.45

Coordinateur

Dr Célia LESSORE de S^m FOY
celia.lessore@chru-lille.fr

Lille, le 5 décembre 2011

Coordinateur adjoint

Pr Christian NOEL
christian.noel@chru-lille.fr

OBJET : Suivi dermatologique des greffés rénaux

Secrétaire

Dr Pierre BATAILLE
ppierrebataille@gmail.com

Chers confrères,

Vous connaissez l'importance du suivi dermatologique chez les patients greffés rénaux.

Secrétariat du Réseau

Latifa BOUSAID
latifa.bousaid@chru-lille.fr

Nos confrères dermatologues (Pr THOMAS et Dr SCALBERT, dermatologues au CHRU de Lille) ont travaillé pour améliorer cette prise en charge selon 2 axes :

Infirmière d'Education

Martine LAURIUO
martine.lauriou@chru-lille.fr

- **Education du patient greffé** vis-à-vis de la protection solaire,
- **Standardisation** de la surveillance cutanée par les dermatologues de ville

Attachés de Recherche Clinique

Hasna CAMARA
hasna.camara@chru-lille.fr

Sébastien GOMIS
sebastien.gomis@chru-lille.fr

Tél. : 03.20.44.40.46

Lors de la réunion de l'association des dermatologues du 1er décembre 2011, le Pr THOMAS et Dr SCALBERT ont présenté les objectifs du réseau DERMATONOR quant à la surveillance dermatologique des transplantés d'organes et les moyens employés : fiches de surveillance standardisée, questionnaire patient et fiche d'éducation à la protection solaire.

A la demande du réseau DERMATONOR, le réseau NEPHRONOR vous transmet dès à présent le questionnaire que nous vous remercions de bien vouloir transmettre à chaque patient greffé rénal ou futur greffé (cf pièce jointe). Ce questionnaire est composé :

- d'un **questionnaire thérapeutique** qui peut nécessiter l'aide du néphrologue référent (induction initiale + traitement immunosuppresseur actuel)
- d'un **auto-questionnaire sur les habitudes et les connaissances** vis-à-vis de la photoprotection et du suivi dermatologique.

Les dermatologues de ville vont désormais envoyer / faxer les fiches de surveillance dans le service de suivi de greffe à Huriez. Ils transmettrons une fiche d'éducation à la protection solaire reprenant toutes les mesures à prendre.

Sentiments distingués, Dr Célia LESSORE de SAINTE FOY

Annexe 3 : Fiche initiale

Réseau Dermatonor - Nom du dermatologue :

Fiche initiale à remplir par le patient avec l'aide du transplanteur (1ère partie)

Date : _____ Nom (de jeune fille pour les femmes): _____
 Prénom : _____ Date de naissance : _____
 Greffe réalisée ou Bilan pré-greffe (Remplir les items traitements ultérieurement si inconnus)

- Organe(s) greffés: _____
- Date de la greffe (mois/année) :..... /.....
- Induction par - antilymphocytaire
- antiCD25

Immunosuppresseurs et Corticoïdes en cours	Dose en mg/jour

- Tabagisme régulier : Oui Non
- Chauve : Oui Non

Exposition solaire

- Travail à l'extérieur > 5 ans Oui Non
- Habitation en zone tropicale ou sub-tropicale > 6 mois Oui Non
- Voyages en pays chauds + 1mois/an Oui Non
- Utilisation de cabines à UV Oui Non

• Estimez-vous votre **exposition solaire cumulée** :

Absente Légère Modérée ou Intense ?

Protection solaire

- Que portez-vous **tous les jours (même en hiver) quand vous sortez dehors** de :

Ecran solaire indice 50et+ 40 30 20

Lunettes Chapeau Vêtements manches longues

- Aviez-vous eu une **information claire concernant la protection solaire** nécessaire chez vous? Oui Non

- Est-il nécessaire de consulter votre dermatologue **tous les ans** ? Oui Non

- Réalisez-vous une **auto-surveillance** ? Oui Non

- Pour les femmes : avez-vous un **suivi gynécologique** régulier ? Oui Non

Merci de faxer / envoyer cette fiche à Mme MP Decool au secrétariat de néphrologie du
 CHRU de Lille au 0320445221

Annexe 4 : Fiche de surveillance

Réseau Dermatonor - Nom du dermatologue :

FICHE DE SURVEILLANCE DERMATOLOGIQUE DES TRANSPLANTÉS

Patient : Nom (de jeune fille pour les femmes) :

Prénom : Sexe : F H

Date de naissance :

Date de consultation : ... / ... /

 Greffé : date de la greffe (mois/année) : / Bilan pré-greffe

Phototype (de 0 à 6) : ...

Immunosuppresseurs et Corticoïdes en cours	Dose en mg/jour

Depuis la dernière consultation, quelles sont les pathologies apparues dans l'intervalle ou retrouvées ce jour? :

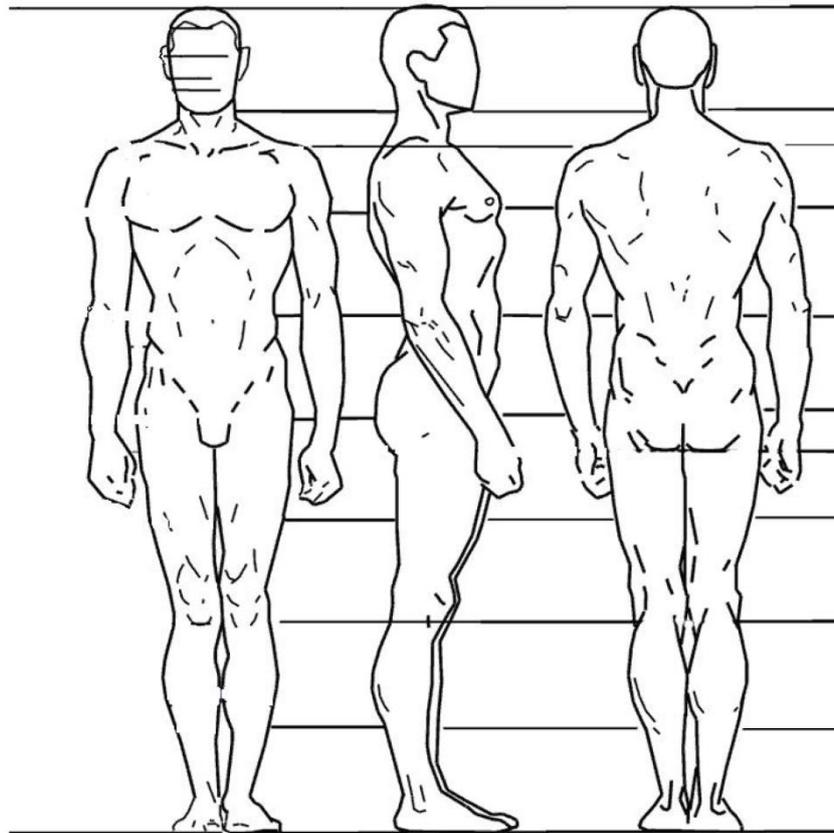
Pathologies	Type	Nbre	Siège Annotations possibles/schéma	Biopsie /Plvmt		Traitement Envisagé/ Réalisé / RCP ?	Gravité Métastases, récidives
				Oui	Non		
Kératoses actiniques				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
C.Basocellulaire				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
C.Epidermoïde				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Kératoacanthomes				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
C. anogénitaux				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Mélanome				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Autres C. (Merkel, Kaposi ou Lymphome)				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Verrues				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Herpès				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Zona				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
P. Versicolor				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Dermatophytie				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Autres :				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		

Effets secondaires des IS :

Hypertrichose Hypertrophie gingivale Folliculites Hyperplasie sébacée
 Aphtes Oedème Acné Vergetures
 Couperose Purpura de Bateman

Merci de faxer / envoyer cette fiche à Mme MP Decool au secrétariat de néphrologie du
 CHRU de Lille au 0320445221 .

Réseau Dermatonor - Nom du dermatologue :



Nom : Prénom :

Date :

Si présence de Kératoses Actiniques , cocher le traitement choisi:

Si plusieurs traitements utilisés simultanément, préciser pour chacun le nombre de KA traitées et leur localisation.

- Cryothérapie (20 à 40 sec de blanchiment pour chaque lésion)
- Aldara crème 5% (3 applications/semaine pendant 4 semaines, période de repos de 4 semaines suivie d'un second cycle de 3/semaine pendant 4 semaines)
- Efudix crème 5% (2 applications/ jour pendant 4 semaines)
- Autre (préciser le nom et les modalités) :

Efficacité : Pourcentage de KA disparues sous traitement : %

Tolérance sur une échelle de 0 à 10 (0= pas d'irritation locale,10= irritation maximale) :.....

Merci de faxer / envoyer cette fiche à Mme MP Decool au secrétariat de néphrologie du CHRU de Lille au 0320445221 .

Annexe 5 : Fiche d'éducation à la protection solaire

FICHE D'EDUCATION THERAPEUTIQUE – PROTECTION SOLAIRE

L'**exposition solaire** peut favoriser la survenue de nombreux **cancers** cutanés qui peuvent mettre en jeu le pronostic vital chez les greffés d'organes.

A chaque fois que vous avez une **activité de plein air** : jardinage, promenade, sports, ou que vous faites un long trajet en voiture, même les vitres fermées, vous êtes exposés !

Il faut donc :

1) Une protection vestimentaire : fondamentale !

- **Chapeau** à large bord, (la casquette ne protège ni le cou ni les oreilles),
- **Lunettes** de soleil,
- Chemise à **manches longues** et pantalon ou jupe longue. Evitez les shorts!

2) Des produits antisolaires

- Avec un **indice de protection élevé** contre les rayons ultraviolets 50+.
- Protégeant à la fois des UVA et les UVB.
- Application de 2 couches sur le visage et les zones non protégées par les vêtements **plusieurs fois par jour (environ toutes les 2H)**.
- Surtout si vous vous **baignez** ou si vous **transpirez** (même les produits résistants à l'eau).
- **Même l'hiver par temps clair ou l'été par temps couvert.**

3) Eviter de sortir dehors entre 11 h et 16 h, même par temps froid ou nuageux.

4) Ne jamais s'exposer dans des cabines de bronzage

5) Examiner votre peau chaque mois pour détecter de nouvelles lésions qui peuvent être des lésions pré-cancéreuses ou des cancers débutants.

- **Tout changement** de l'aspect de la peau, que ce soit des élévations ou des tâches sur la peau, doit être **signalé à votre médecin**.
- Tout bouton ou croûte ou plaie **ne guérissant pas** doit être montré à votre **dermatologue**.

6) Consultation de dermatologie avant ou juste après la greffe puis annuelle (au minimum) pour examiner régulièrement l'ensemble de votre peau même si votre auto-examen vous paraît normal.

La plupart des cancers de la peau peuvent être évités. Le plus important est l'examen régulier de votre peau et la protection solaire.

Devant le risque également plus élevé des **cancers anogénitaux** chez les transplantés, nous conseillons pour les femmes un suivi **gynécologique régulier**.

Annexe 6 : Tableaux descriptifs des patients avec carcinomes (CE et CBC)

Tableau 6a : Descriptif des patients ayant un ou plusieurs CE

N° patient	Sexe	Phototype	Age	Type de greffe	Durée de greffe	Lieu de suivi	Nb CS	Nb KA	Nb CE	Délai entre CS	Type de CE	Localisation CE	Traitement	Nb CBC
24	H	I-II	69	Rénale	22	CHG	3	15 et +	9	23 mois	4 Infiltrants, 5 In situ	2 Céphalique, 3 Bras° G, 4 non PE	Chirurgie	2
119	H	I-II	73	Rénale	32	CHRU	5	15 et +	2	n.a.	In situ, Kératoacanthome	Céphalique, Mains	Chirurgie	Aucun
120	F	n.d.	59	Ilots	8	CHRU	2	Aucun	1	n.a.	In situ	Céphalique	Chirurgie	Aucun
152	F	n.d.	56	Rénale	14	CHRU	2	1	1	n.a.	In situ	Avant-bras	Chirurgie	1
173	H	III-IV	41	Allogreffe	12	CHRU	4	15 et +	2	n.a.	1 In situ et 1 infiltrant	Céphalique	Chirurgie	Aucun
178	F	I-II	57	Rénale	18	Libéral	3	2	1	n.a.	In situ	Céphalique	Chirurgie	Aucun
179	H	III-IV	70	Rénale	14	CHRU	2	6 à 14	1	n.a.	In situ	Oreille	5-FU 5%	Aucun
184*	H	III-IV	52	Rénale	24	CHRU	2	15 et +	8	n.a.	3 Infiltrants, 5 In situ	Avant-bras, Mains	Chirurgie	Aucun
221*	F	III-IV	61	Rénale + Autre	21	CHRU	6	15 et +	1	n.a.	Infiltrant	Céphalique	Chirurgie	Aucun
243	H	III-IV	49	Rénale	28	CHRU	6	3 à 5	1	n.a.	Infiltrant	Main	Chirurgie	Aucun
257	H	III-IV	52	Rénale	29	CHRU	4	15 et +	1	n.a.	Infiltrant	Céphalique	Chirurgie	Aucun

Tableau 6b : Descriptif des patients ayant un ou plusieurs CBC

N° patient	Sexe	Phototype	Age	Type de greffe	Durée de greffe	Lieu de suivi	Nb cs	Nb KA	Nb CBC	Délai entre CS	Type de CBC	Localisation CBC	Traitement CBC	Nb CE
14	H	I-II	69	Rénale	5	Libéral	2	3 à 5	2	11 mois	Superficiel / Infiltrant	Dos	Chirurgie	Aucun
20	H	I-II	72	Rénale	7	Libéral	2	15 et +	2	n.a.	Nodulaire	Oreille	Chirurgie	Aucun
24	H	I-II	69	Rénale	22	CHG	3	15 et +	2	16 mois	Infiltrant	Oreille / Dos	Chirurgie	9
31	F	n.d.	59	Hépatique	17	CHRU	1	Aucun	1	n.a.	Nodulaire	Céphalique	Chirurgie	Aucun
80	F	n.d.	66	Rénale	13	CHRU	3	Aucun	2	n.a.	Trabéculaire infiltrant	Nez, Dos	Chirurgie	Aucun
152	F	n.d.	56	Rénale	14	CHRU	2	1	1	n.a.	Nodulaire	Céphalique	Chirurgie	1
165*	H	III-IV	53	Rénale + Autre	20	CHRU	2	1	1	n.a.	Nodulaire	Céphalique	Chirurgie	Aucun
193‡	H	I-II	55	Rénale	6	CHRU	5	3 à 5	2	4 mois	Superficiel	Torse	Imiquimod/Chir	Aucun
198	H	III-IV	52	Rénale	13	CHRU	5	3 à 5	1	n.a.	Infiltrant	Bras	Chirurgie	Aucun
270	H	III-IV	61	Rénale	4	CHRU	3	Aucun	1	n.a.	n.d.	Céphalique	Chirurgie	Aucun
319	H	III-IV	55	Rénale	8	CHRU	2	1	1	n.a.	Infiltrant	Céphalique	Chirurgie	Aucun
351	H	III-IV	59	Rénale	10	CHRU	2	Aucun	1	n.a.	Superficiel	Bras	Imiquimod	Aucun

Patients surlignés en bleu foncé : patients ayant des CE et CBC. Non PE : situés en zone non photoexposées (sternal, axillaire, épaule, cuisse)

*Patients ayant eu deux greffes successives. Nb : nombre ; Durée de greffe en années,

Bras° : 2 situés sur l'avant-bras et 1 sur le bras

‡ 1 patient avec 2 CBC superficiels traités initialement par imiquimod puis pris en charge chirurgicalement compte tenu de leur persistance à 4 mois.

Annexe 7 : Bon de demande de consultation pré ou post greffe immédiate

BON A FAXER AU 45916

à l'attention du Pr DELAPORTE

DEMANDE DE CONSULTATION DERMATOLOGIQUE PRE OU POST-GREFFE IMMEDIATE
--

Etiquette du patient* ou

Service demandeur*:

Noms :

Prénom :

Date de naissance :

Téléphone* :

- Date de greffe*:

- Ville de domicile du patient*:

- Téléphone du patient*: - Médecin responsable :

Immunosuppresseurs en cours	Dose en mg/jour

* : Renseignements obligatoires

AUTEUR : SCALBERT-SADONES

Prénom : Camille

Date de Soutenance : 22 JUIN 2015

Titre de la Thèse : Etude descriptive des complications cutanées des greffés d'organes du Nord-Pas-de-Calais et constitution d'un réseau de surveillance dermatologique

Thèse - Médecine - Lille 2015

Cadre de classement : Dermatologie

DES + spécialité : Dermatologie - Vénérologie

Mots-clés: greffés d'organes, transplantés, complications cutanées, immunosuppresseurs, surveillance dermatologique, réseau

Contexte: Les greffés d'organe développent de multiples complications cutanées cancéreuses, infectieuses et secondaires aux traitements immunosuppresseurs (IS). L'arrivée des inhibiteurs de mTOR a modifié la fréquence et le type de ces complications. L'objectif était d'étudier la fréquence actuelle des complications cutanées des transplantés et leurs facteurs de risque dans la région Nord-Pas-de-Calais (NPDC) et d'optimiser la surveillance dermatologique.

Méthodes: Des questionnaires à remplir lors des consultations de suivi de greffes ont été envoyés à chaque dermatologue du NPDC. Les caractéristiques des patients et les complications observées lors de la consultation étaient recueillies de manière prospective. Des données concernant 528 patients ont été enregistrées entre janvier 2012 et janvier 2014. 353 patients greffés depuis au moins un an ont été inclus dans cette étude descriptive.

Résultats: Les patients étaient majoritairement des hommes (65%), d'âge médian 56 ans avec une durée médiane de greffe de 8,5 ans. Parmi les 353 patients, 90 (25%) présentaient des kératoses actiniques (KA), 11 avaient des carcinomes épidermoïdes (CE) et 12 des carcinomes basocellulaires. Ces lésions étaient significativement corrélées à la durée de greffe, à l'âge du patient, au phototype clair et au sexe masculin ($p < 0,05$). Les patients ayant une protection solaire absente avaient significativement plus de CBC ($p = 0,04$). 31% des patients avaient des pathologies infectieuses dont 70% étaient des pathologies verruqueuses. La présence de pathologies verruqueuses était significativement corrélée à celle de KA ($p = 0,03$) et CE ($p = 0,04$) après ajustement sur l'âge et la durée de greffe. 51% avaient des effets secondaires des IS. 80% des patients se considéraient bien informés des mesures de photoprotection mais 70% avaient une protection solaire absente ou insuffisante.

Conclusion: La fréquence des complications cutanées reste élevée même si elle apparaît moindre en comparaison aux études antérieures à l'utilisation d'inhibiteurs de mTOR. Celles-ci sont directement corrélées à l'immunodépression. La surveillance dermatologique est primordiale ainsi que l'adaptation des traitements IS. La mise en place d'un réseau de surveillance dermatologique permet de les optimiser en favorisant la communication avec les greffeurs et un suivi adapté à chaque patient selon ses facteurs de risque.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur E. DELAPORTE

Assesseurs: Monsieur le Professeur C. NOEL, Monsieur le Professeur L. MORTIER, Madame le Docteur S. DARRAS – VERCAMBRE