

Folia Pharmacotherapeutica juin 2023

## Immunosuppresseurs après une transplantation d'organe : traitement de fond et risque de cancer

À ce jour, le traitement de fond après une transplantation d'organe consiste en une association de l'inhibiteur de la calcineurine (ICN) tacrolimus, de l'antiprolifératif mycophénolate mofétil et généralement aussi d'un corticostéroïde. Mais il peut être nécessaire d'adapter le schéma de traitement pour différentes raisons. L'ICN ciclosporine et l'antiprolifératif azathioprine peuvent par exemple être utilisés en cas d'intolérance au tacrolimus et au mycophénolate mofétil, respectivement.

Les inhibiteurs de mTOR (sirolimus, évérolimus) sont des alternatives possibles, mais ils ne sont généralement pas recommandés dans le cadre d'un schéma de traitement immunosuppresseur initial en raison de leurs effets indésirables (p. ex. cicatrisation retardée).

Globalement, le risque de cancer après une transplantation d'organe est augmenté par un facteur de 2 à 4. La cause de cette augmentation du risque de cancer est multifactorielle.

L'immunosuppression est considérée comme étant le principal facteur de risque, car elle entraîne une diminution de l'immunosurveillance et du contrôle immunologique d'infections virales oncogènes. On observe dès lors surtout des cancers dans la pathogenèse desquels les virus oncogènes jouent un rôle, p. ex. le sarcome de Kaposi, les lymphomes, les cancers anogénitaux ou le cancer hépatique. Les cancers de la peau sont également fréquents.

Le risque de cancer après une transplantation d'organe est plutôt déterminé par l'intensité et la durée du traitement immunosuppresseur que par les composants individuels du schéma de traitement. Il n'a pas été clairement établi que les schémas de traitement immunosuppresseurs diffèrent les uns des autres en ce qui concerne le risque de cancer. En revanche, quelques données probantes indiquent que le risque de cancer est moins augmenté avec les schémas de traitement qui contiennent des inhibiteurs de mTOR qu'avec ceux qui n'en contiennent pas. Ils ont un rôle potentiel dans la prévention secondaire du cancer de la peau.

### Introduction

L'espérance de vie après une transplantation d'organe a augmenté. Nous devons cette avancée à diverses évolutions dans la thérapie immunosuppressive et améliorations dans la prise en charge des infections et des maladies cardiovasculaires. De ce fait, le cancer a progressé dans la liste des principales causes de décès chez les patients après une transplantation d'organe. Dans le présent article, nous abordons le risque de cancer associé aux immunosuppresseurs utilisés pour le traitement de fond après une transplantation d'organe. Nous commençons par une introduction sur le traitement de fond qui s'applique dans une mesure importante pour la transplantation de différents organes.

### Traitement de fond par immunosuppresseurs

Après une transplantation d'organe, les immunosuppresseurs visent à inhiber les réactions de rejet et à prévenir le rejet de l'organe greffé. Dans la phase qui suit la transplantation, l'accent est mis sur une immunosuppression intensive en prévention d'une réaction de rejet aigu. Le traitement utilise des immunosuppresseurs à doses élevées ou l'ajout d'une thérapie d'induction (p. ex. immunoglobulines antilymphocytes ou basiliximab). Lorsque le patient est stable, le **traitement de fond** prend le relais, composé d'une association d'immunosuppresseurs aux mécanismes d'action différents. L'objectif est ainsi de maximiser l'efficacité du traitement de fond tout en limitant la dose et la toxicité.

#### Médicaments utilisés pour le traitement de fond

- **Inhibiteurs de la calcineurine (ICN)** : ciclosporine, tacrolimus
- **Antiprolifératifs** : mycophénolate mofétil (une prodrogue de l'acide mycophénolique), acide

mycophénolique, azathioprine

- **Inhibiteurs de mTOR** : évérolimus, sirolimus
- **Corticostéroïdes**

Les inhibiteurs de la calcineurine (ICN) forment la pierre angulaire du traitement depuis des dizaines d'années. Dans la **pratique clinique actuelle**, l'association consiste souvent en l'ICN tacrolimus, l'antiprolifératif mycophénolate mofétil et généralement aussi un corticostéroïde<sup>1</sup>. L'ICN ciclosporine et l'antiprolifératif azathioprine peuvent par exemple être utilisés en cas d'intolérance au tacrolimus et au mycophénolate mofétil, respectivement.



L'ICN ciclosporine peut être utilisé si le tacrolimus provoque des effets indésirables tels qu'une neurotoxicité, un diabète et des troubles gastro-intestinaux.

L'antiprolifératif azathioprine peut être utilisé si le mycophénolate mofétil provoque des effets indésirables tels qu'une **toxicité gastro-intestinale**. En cas de grossesse ou de désir d'enfant, l'antiprolifératif utilisé sera l'azathioprine, en raison de l'effet tératogène de l'acide mycophénolique.

Les réductions de doses du mycophénolate mofétil motivées par des effets indésirables de nature gastro-intestinale sont associées à un plus grand nombre de réactions de rejet. Au lieu de réduire la dose de mycophénolate mofétil, on peut essayer l'acide mycophénolique.

Les inhibiteurs de mTOR sont des alternatives aux ICN et aux antiprolifératifs, mais ils ne sont généralement pas recommandés dans le cadre d'un schéma de traitement immunosuppresseur initial en raison de leurs effets indésirables (p. ex. cicatrisation retardée, augmentation des réactions de rejet aigu)<sup>1</sup>. La conversion d'un ICN vers un inhibiteur de mTOR dans une phase ultérieure de l'immunosuppression est une stratégie visant à prévenir une **néphrotoxicité** irréversible liée à l'utilisation prolongée d'ICN. Quelques données probantes indiquent par ailleurs que le risque de cancer est moins augmenté avec les inhibiteurs de mTOR. Cependant, ils sont associés à des effets indésirables qui justifient souvent l'arrêt du traitement (cf. infra). Ces médicaments peuvent également être utilisés pour remplacer le mycophénolate mofétil en cas de **toxicité gastro-intestinale**.



#### **Les inhibiteurs de mTOR dans le contexte de la fonction rénale**

Pour limiter la néphrotoxicité due aux ICN, un ICN peut – dans une phase ultérieure de l'immunosuppression – être remplacé par ou combiné à un inhibiteur de mTOR dans un schéma avec l'acide mycophénolique ± un corticostéroïde. Dans le cas d'une combinaison d'un inhibiteur de mTOR et d'un ICN, il est recommandé d'opter pour un ICN faiblement dosé. Utilisés seuls, les inhibiteurs de mTOR ne sont pas néphrotoxiques, mais ils peuvent aggraver la néphrotoxicité des ICN.

Pour épargner le rein, l'antiprolifératif peut aussi être remplacé par un inhibiteur de mTOR en association avec un ICN faiblement dosé chez les patients transplantés rénaux. Le niveau de preuve de cette stratégie est toutefois faible.

#### **Inhibiteurs de mTOR en remplacement de l'acide mycophénolique en cas d'intolérance**

En cas d'intolérance à l'acide mycophénolique, il peut être recommandé de combiner un inhibiteur de mTOR avec un ICN faiblement dosé ± un corticostéroïde.

Il peut s'avérer nécessaire d'adapter le schéma de traitement immunosuppresseur en présence de complications telles que des effets indésirables des ICN, une défaillance précoce de l'organe transplanté, des réactions de rejet chronique, des infections et un diagnostic de cancer. Il peut également être nécessaire de l'adapter en cas de désir d'enfant ou pendant une grossesse (cf. Répertoire : rubrique Grossesse et allaitement).

Les effets indésirables et les interactions médicamenteuses des immunosuppresseurs utilisés après une transplantation sont abordés dans le Répertoire. Les ICN et les inhibiteurs de mTOR ont une marge thérapeutique-toxique étroite et requièrent un suivi thérapeutique pharmacologique.

## Les immunosuppresseurs en tant que cause de cancer après une transplantation d'organe

Les immunosuppresseurs réduisent la capacité du système immunitaire à détecter et à éliminer les cellules anormales (« *immunosurveillance* ») et augmentent surtout l'incidence **des cancers liés à des infections virales**. Le virus d'Epstein-Barr peut ainsi causer un syndrome lymphoprolifératif post-transplantation (SLPT). Le SLPT couvre différentes formes de lymphomes qui peuvent survenir après une transplantation. Pour le reste, le virus herpès humain de type 8 peut provoquer un sarcome de Kaposi ; le papillomavirus humain, des cancers anogénitaux et des cancers de la tête et du cou ; et les virus de l'hépatite B et C, un cancer du foie. En parallèle, certains immunosuppresseurs – comme les ICN et l'azathioprine – ont un effet cancérigène indépendant de leur action immunosuppressive. L'acide mycophénolique et les inhibiteurs de mTOR ont, en revanche, des propriétés antitumorales. Les inhibiteurs de mTOR sont également utilisés à hautes doses en oncologie.

Il n'est pas simple de déterminer la part de chaque immunosuppresseur dans le risque de cancer. Les patients reçoivent une combinaison de différents immunosuppresseurs, à différentes posologies et à différents moments du traitement.

## Épidémiologie du cancer après une transplantation d'organe

Dans la littérature, les auteurs font souvent référence à une très grande étude américaine, datant de 2011 et recueillant des données relatives au cancer après une transplantation à partir de 1987<sup>2</sup>. Le traitement immunosuppresseur, ainsi que d'autres aspects, ont naturellement évolué à différents niveaux au fil des années. Selon l'étude, le risque de tout cancer est doublé, par rapport à la population générale, chez les patients qui ont subi une transplantation rénale, hépatique, cardiaque ou pulmonaire. D'autres études évoquent une augmentation globale d'un facteur 2 à 4<sup>2,3</sup>. Le risque global se situe dans le même ordre de grandeur pour tous les types de transplantation d'organe<sup>3</sup>, mais l'incidence varie pour certains cancers spécifiques<sup>2,3</sup>.

Le risque de cancer est augmenté pour la plupart des cancers, mais, comme dit précédemment, l'augmentation est maximale pour les cancers dans la pathogenèse desquels des virus (latents) jouent un rôle. Dans l'étude américaine, les cancers non liés à une infection virale étaient également examinés séparément. Dans cette catégorie (telle que définie par les auteurs), le risque le plus élevé concernait le cancer de la lèvre et le cancer de la peau. Le risque de cancer de la prostate et de cancer du sein n'était accru ni dans l'étude américaine ni dans d'autres études.

De nouveaux immunosuppresseurs sont apparus juste avant le début de ce siècle. Compte tenu, entre autres, du nombre moins élevé de rejets aigus, l'ICN ciclosporine a largement été remplacé par l'ICN tacrolimus ; et l'antiprolifératif azathioprine, par le mycophénolate mofétil. Un certain nombre d'études nationales, menées dans différents pays avec des données à long terme, ont récemment examiné le risque de cancer après une transplantation d'organe avant et après cette période. Les résultats manquaient de cohérence<sup>4-7</sup>.

## Risque de cancer : différences entre immunosuppresseurs

La littérature disponible sur la contribution de chaque immunosuppresseur dans le risque de cancer après une transplantation d'organe est complexe et donne des résultats contradictoires. Il s'agit d'un domaine de recherche actif. Dans l'ensemble, plusieurs auteurs concluent qu'il n'existe pas de données probantes claires étayant des différences entre les schémas de traitement immunosuppresseur en ce qui concerne le risque de cancer<sup>8,9</sup>. Le risque de cancer semble surtout dépendre de **la durée et l'intensité de l'immunosuppression**, et non des immunosuppresseurs qui composent un schéma de traitement. Les petites différences qui pourraient éventuellement exister sont annulées par les effets plus puissants d'autres facteurs de risque connus, tels que le tabagisme, une affection rénale sous-jacente ou un antécédent de cancer<sup>9</sup>.

Sans vouloir être exhaustifs, nous tentons ici d'offrir un aperçu de récentes revues systématiques ayant évalué le risque de cancer associé aux immunosuppresseurs. Nous avons essentiellement sélectionné des revues relatives à la transplantation rénale, car c'est pour cette indication que nous disposons du plus de données.

Une récente revue de 11 études (dont 9 RCT) a évalué le risque global de cancer et de cancer de la peau pour des schémas de traitement avec et sans tacrolimus<sup>10</sup>. Les auteurs ont identifié un risque augmenté pour les deux critères d'évaluation dans le groupe avec **tacrolimus**, surtout en comparaison de l'inhibiteur de mTOR **sirolimus**. Le risque de cancer n'était **pas différent** entre l'ICN **tacrolimus** et l'ICN **ciclosporine**. Cette comparaison a fait l'objet de la majorité des études. Dans une étude antérieure, qui comparait le tacrolimus et la ciclosporine, les résultats se sont révélés contradictoires. D'après les auteurs, la majorité des études étaient de qualité élevée. La durée moyenne du suivi, de 35 mois (intervalle : 12-120 mois), était toutefois trop courte pour évaluer le développement de tumeurs malignes.

De nombreux regards se tournent avec intérêt vers une prise en charge stratégique visant à limiter la néphrotoxicité due à l'utilisation prolongée d'ICN. Dans la première phase du traitement de fond, lorsque le risque de rejet aigu culmine, le patient reçoit un ICN. Cette phase passée, l'ICN est remplacé par un inhibiteur de mTOR. Les études portant sur l'avantage de cette approche sont contradictoires. Une récente revue de 29 RCT concernant la transplantation rénale a conclu que la **conversion d'un ICN vers un inhibiteur de mTOR** résultait en une incidence plus faible de cancer et en une meilleure fonction de l'organe transplanté<sup>11</sup>. Cependant, les patients ont été plus nombreux (20 à 40 %) à arrêter le traitement en raison d'effets indésirables associés aux inhibiteurs de mTOR, comme une augmentation des rejets aigus, des infections, une protéinurie, une leucopénie, une acné et des aphtes. Dans une revue de RCT datant de 2014, le risque de cancer était également moins élevé avec l'inhibiteur de mTOR sirolimus qu'avec les traitements sans sirolimus, mais la **mortalité était étonnamment plus élevée** dans le groupe sirolimus<sup>12</sup>. Ce constat a été fait à la fois dans les études où le sirolimus faisait partie du schéma de traitement initial et dans les « études de conversion ». La mortalité augmentée était principalement associée aux maladies cardiovasculaires et aux infections. Il existe néanmoins quelques données probantes en faveur du relais d'un ICN vers le sirolimus, par rapport à la poursuite d'un traitement à base d'ICN, pour la prévention secondaire du cancer de la peau, sans augmentation probable de la mortalité<sup>13,14</sup>.

Une revue Cochrane de RCT a comparé l'efficacité et l'innocuité des antiprolifératifs **acide mycophénolique** et **azathioprine** utilisés pour l'immunosuppression primaire après une transplantation rénale<sup>15</sup>. Aucune différence statistiquement significative n'a été relevée pour le critère d'évaluation de cancer. Mais la qualité des données probantes était très faible, empêchant de tirer la moindre conclusion robuste.

Une revue plus récente de RCT et d'études observationnelles lors de transplantations de divers organes a comparé le risque de cancer pour un schéma de traitement **avec et sans mycophénolate mofétil**<sup>16</sup>. Les 3 groupes témoins étaient sous azathioprine, inhibiteurs de mTOR et aucun traitement « complémentaire » (recevant donc seulement un ICN ± un corticostéroïde). Il n'y a pas eu de différence entre le mycophénolate et les inhibiteurs de mTOR. Le risque de cancer était moins élevé avec le mycophénolate mofétil qu'avec l'azathioprine, mais pas lorsque l'analyse n'incluait que les RCT. Plus spécifiquement, le risque était moindre pour le cancer de la peau, le SLPT et les tumeurs solides. Le risque global de cancer était également moins élevé avec le mycophénolate mofétil que sans traitement complémentaire. Cette dernière observation suggère que le mycophénolate mofétil exerce possiblement un effet protecteur dans le cadre d'un traitement à base d'ICN. D'après les auteurs, 8 des 12 RCT incluses présentaient un faible risque de biais. La majorité des 28 études observationnelles incluses étaient, de l'avis des auteurs, de qualité satisfaisante.

Une autre revue d'études observationnelles, qui s'est spécifiquement penchée sur le risque de cancer de la peau après une transplantation d'organe, a relevé un risque plus élevé de carcinome épidermoïde pour l'**azathioprine** que pour les schémas de traitement sans azathioprine<sup>17</sup>.



Ce constat est étayé par le mécanisme d'action de l'azathioprine, qui entraîne un effet mutagène synergique en conséquence d'une photosensibilité accrue de la peau aux UV-A et d'une accumulation de métabolites dans l'ADN<sup>17</sup>.

Les **corticostéroïdes** font souvent partie du schéma de traitement immunosuppresseur après une transplantation d'organe. C'est surtout important peu après la transplantation, lorsque le risque de rejet aigu culmine. L'utilisation chronique de corticostéroïdes a été associée à d'importants effets indésirables, notamment des changements métaboliques. Une revue Cochrane a évalué l'arrêt, voire la non-institution de corticostéroïdes par rapport à leur poursuite après une transplantation rénale. Les auteurs ont dégagé un risque plus élevé de rejet aigu, mais aucune différence au niveau de complications telles qu'infections et tumeurs malignes. Les auteurs soulignent la nécessité de mener des études prospectives de plus longue durée<sup>18</sup>.

## Conclusion

Le traitement de fond après une transplantation d'organe consiste habituellement en une association de 2 ou 3 immunosuppresseurs. Il peut être nécessaire d'adapter le traitement pour plusieurs raisons. Le schéma de traitement immunosuppresseur associé à l'augmentation la moins élevée du risque de cancer après une transplantation d'organe n'est pas clairement établi. Le risque de cancer semble surtout dépendre de la durée et de l'intensité de l'immunosuppression. Quelques données probantes indiquent que le risque de cancer est moins augmenté avec les inhibiteurs de mTOR, surtout dans la prévention secondaire du cancer de la peau. Mais les effets indésirables des inhibiteurs de mTOR entraînent souvent l'arrêt de ces médicaments.

## Sources

- 1 Nelson, J., et al., *Consensus recommendations for use of maintenance immunosuppression in solid organ transplantation: Endorsed by the American College of Clinical Pharmacy, American Society of Transplantation, and International Society for Heart and Lung Transplantation: An executive summary*. *Pharmacotherapy*, 2022. 42(8): p. 594-598.
- 2 Engels, E.A., et al., *Spectrum of cancer risk among US solid organ transplant recipients*. *Jama*, 2011. 306(17): p. 1891-901.
- 3 Chapman, J.R., A.C. Webster, and G. Wong, *Cancer in the transplant recipient*. Cold Spring Harb Perspect Med, 2013. 3(7).
- 4 Friman, T.K., et al., *Cancer risk and mortality after solid organ transplantation: A population-based 30-year cohort study in Finland*. *Int J Cancer*, 2022. 150(11): p. 1779-1791.
- 5 Blosser, C.D., G. Haber, and E.A. Engels, *Changes in cancer incidence and outcomes among kidney transplant recipients in the United States over a thirty-year period*. *Kidney Int*, 2021. 99(6): p. 1430-1438.
- 6 Piselli, P., et al., *Variation in Post-Transplant Cancer Incidence among Italian Kidney Transplant Recipients over a 25-Year Period*. *Cancers (Basel)*, 2023. 15(4).
- 7 O'Neill, J.P., et al., *Post-transplant malignancy in solid organ transplant recipients in Ireland, The Irish Transplant Cancer Group*. *Clin Transplant*, 2019. 33(10): p. e13669.
- 8 Sprangers, B., et al., *Risk factors associated with post-kidney transplant malignancies: an article from the Cancer-Kidney International Network*. *Clin Kidney J*, 2018. 11(3): p. 315-329.
- 9 Cheung, C.Y. and S.C.W. Tang, *An update on cancer after kidney transplantation*. *Nephrol Dial Transplant*, 2019. 34(6): p. 914-920.
- 10 Wang, L., et al., *Carcinogenicity risk associated with tacrolimus use in kidney transplant recipients: a systematic review and meta-analysis*. *Transl Androl Urol*, 2022. 11(3): p. 358-366.
- 11 Zeng, J., et al., *Conversion From Calcineurin Inhibitors to Mammalian Target of Rapamycin Inhibitors in Kidney Transplant Recipients: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials*. *Front Immunol*, 2021. 12: p. 663602.
- 12 Knoll, G.A., et al., *Effect of sirolimus on malignancy and survival after kidney transplantation: systematic review and meta-analysis of individual patient data*. *Bmj*, 2014. 349: p. g6679.
- 13 Euvrard, S., et al., *Sirolimus and secondary skin-cancer prevention in kidney transplantation*. *N Engl J Med*, 2012. 367(4): p. 329-39.
- 14 Karia, P.S., et al., *Association of Sirolimus Use With Risk for Skin Cancer in a Mixed-Organ Cohort of Solid-Organ Transplant Recipients With a History of Cancer*. *JAMA Dermatol*, 2016. 152(5): p. 533-40.
- 15 Wagner, M., et al., *Mycophenolic acid versus azathioprine as primary immunosuppression for kidney transplant recipients*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015(12): p. Cd007746.
- 16 Hirunsatitpran, P., et al., *Mycophenolic acid and cancer risk in solid organ transplant recipients: Systematic review and meta-analysis*. *Br J Clin Pharmacol*, 2022. 88(2): p. 476-489.

17 Jiyad, Z., et al., *Azathioprine and Risk of Skin Cancer in Organ Transplant Recipients: Systematic Review and Meta-Analysis*. Am J Transplant, 2016. 16(12): p. 3490-3503.

18 Haller, M.C., et al., *Steroid avoidance or withdrawal for kidney transplant recipients*. Cochrane Database Syst Rev, 2016. 2016(8): p. Cd005632.

### Colophon

Les *Folia Pharmacotherapeutica* sont publiés sous l'égide et la responsabilité du *Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique* (Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie) a.s.b.l. agréée par l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS).

Les informations publiées dans les *Folia Pharmacotherapeutica* ne peuvent pas être reprises ou diffusées sans mention de la source, et elles ne peuvent en aucun cas servir à des fins commerciales ou publicitaires.

### Rédacteurs en chef: (redaction@cbip.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) et  
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain).

### Éditeur responsable:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.