

## La peau du transplanté

Deuxième partie :  
aspects cancérologiques

Coordinateur :  
C. Francès

## Carcinomes cutanés après transplantation

### *Cutaneous carcinomas after organ transplantation*

● Sylvie Euvrard\*

#### RÉSUMÉ

Les carcinomes représentent 95% des cancers cutanés postgreffe et sont les tumeurs les plus fréquentes après transplantation : ils touchent à long terme plus de la moitié des patients. Le délai de survenue est en moyenne de 8 à 10 ans après la greffe ; il est plus court chez les sujets plus âgés. Le risque est multiplié par 100 pour les carcinomes spinocellulaires et par 10 pour les carcinomes basocellulaires. Les carcinomes siègent sur les parties découvertes et sont souvent associés à d'autres lésions dysplasiques, kératoses préépithéliomateuses ou maladies de Bowen. La plupart des patients greffés et ayant eu ensuite un carcinome spinocellulaire développent d'autres tumeurs cutanées dans les 5 ans, nécessitant des interventions à répétition. Ils ont aussi un risque accru de cancer extracutané. Les facteurs favorisants sont essentiellement l'exposition solaire, le phototype et les yeux clairs, l'âge et les traitements immunosuppresseurs. La prise en charge des carcinomes doit être multidisciplinaire et comprend à la fois des traitements dermatologiques et une révision de l'immunosuppression. La prévention repose sur une protection solaire stricte et sur un traitement précoce des lésions pré malignes. Plusieurs protocoles évaluent actuellement différentes stratégies immunosuppressives chez des patients greffés ayant un carcinome cutané dans le but de réduire le nombre de nouvelles tumeurs.

**Mots-clés :** Carcinome spinocellulaire – Immunosuppression – Transplantation d'organe – Inhibiteurs de la protéine mTOR – Protection solaire.

#### SUMMARY

Skin carcinomas account for 95% of all skin cancers in transplant recipients and are the most frequent cancers after transplantation, affecting in the long term 50% of patients. The interval between a transplantation and the occurrence of a carcinoma is on average 8 to 10 years, but is shorter in older patients. The relative risk is higher for squamous cell carcinoma ( $\times 100$ ) than for basal cell carcinoma ( $\times 10$ ). Carcinomas are located on sun-exposed areas and are often associated with other dysplastic lesions, premalignant keratoses or Bowen's disease. Most transplant recipients who have a squamous cell carcinoma, develop multiple new skin tumours within 5 years, requiring multiple treatments, and also non-cutaneous cancers. Risk factors include mainly sun exposure, fair skin type and light eyes, aging and immunosuppressive treatments. Prevention consists of strict sun protection and early treatment of premalignant lesions. Several trials are assessing various immunosuppressive strategies in transplant patients with skin carcinomas in order to decrease the tumoral burden.

**Keywords:** Squamous cell carcinoma – Immunosuppression – Organ transplantation – mTOR inhibitors – Sun protection.

Les carcinomes représentent 95% des cancers cutanés postgreffe et sont les tumeurs les plus fréquentes après transplantation (1, 2). Ils représentent à long terme une importante morbidité compromettant souvent la qualité de vie des patients. Leur prise en charge doit être multidisciplinaire et comprend à la fois des traitements dermatologiques et une révision de l'immunosuppression (3). Une grande partie d'entre eux pourraient être évités par des mesures de prévention

comportant une protection solaire stricte et une immunosuppression optimisée.

#### ASPECTS ÉPIDÉMIOLOGIQUES

L'incidence des carcinomes cutanés augmente régulièrement avec l'ancienneté de la transplantation, atteignant en Europe et aux États-Unis environ 5% à 2 ans (4), 6 à 20% à 5 ans, 10 à 37% à 10 ans et 40 à 60% à 20 ans (3, 5). Les

\* Service de dermatologie, unité spécialisée dans le suivi des greffés d'organe, hôpital Edouard-Herriot, Lyon.

chiffres varient selon l'âge du patient au moment de la transplantation : le risque est 6 fois plus élevé pour les patients âgés de 35 à 55 ans au moment de la greffe, et 12 fois plus élevé pour les patients âgés de plus de 55 ans au moment de la greffe, par rapport à ceux greffés avant 35 ans (6). Cela explique en grande partie l'incidence plus élevée observée en transplantation cardiaque par rapport à la transplantation rénale (5, 7). Le délai de survenue après la greffe est en moyenne de 8 à 10 ans pour des sujets greffés à 40 ans ; il est plus court chez les sujets plus âgés (3 ans après 60 ans) et très exposés au soleil. Le risque est multiplié par 100 pour les carcinomes spinocellulaires (CSC) et par 10 pour les carcinomes basocellulaires (CBC). Par rapport à la population générale, le ratio CSC/CBC est inversé (4/1).

### ASPECTS CLINIQUES

Les carcinomes siègent sur les parties découvertes – essentiellement la tête, le cou et les membres supérieurs. La localisation dépend de l'âge du patient au moment de la transplantation. Le dos des mains et les membres supérieurs sont le siège le plus fréquent des lésions chez les patients greffés avant 40 ans, tandis que la tête et le cou représentent 80 % des lésions chez ceux greffés après 40 ans. Les patients développent des carcinomes multiples, simultanément et/ou successivement, associés à d'autres tumeurs à caractère multiple de type kératose préépithélio-mateuse, maladie de Bowen (carcinome in situ) et kératoacanthome (figures 1 et 2). Toutes ces lésions peuvent avoir un aspect clinique similaire, ce qui rend souvent le contrôle histologique nécessaire au diagnostic. Après un premier CSC, 80 à 90 % des patients greffés développent d'autres tumeurs cutanées dans les 5 ans (8). Comme dans la population générale, où le CSC est la tumeur la plus prédictive de second cancer, les CSC semblent aussi associés à des cancers extracutanés dans au moins 20 % des cas – 35 % pour les CSC métastatiques – dans les 5 ans post-greffe. La présence de lésions verruco-kératosiques plus ou moins diffuses est

fréquente et également prédictive de CSC (9). D'autres lésions cutanées comme les kératoses séborrhéiques multiples (10) et l'hyperplasie sébacée (11) seraient aussi associées aux carcinomes de façon significative. En revanche, la présence de verrues vulgaires n'est pas prédictive de CSC (12). La multiplicité des CSC augmente le risque de CSC agressifs avec récurrence locale (13 %), généralement dans les 6 premiers mois suivant l'ablation de la tumeur, et avec évolution métastatique (5 à 8 %). Néanmoins, le taux de mortalité



**Figure 1.** Lésions multiples de kératose pré-maligne et maladie de Bowen chez une patiente greffée rénale.



**Figure 2.** Volumineux carcinome spinocellulaire chez un greffé cardiaque, associé à de nombreuses lésions verruco-kératosiques.

lié aux CSC reste mal connu. Seule une étude australienne concernant des greffés cardiaques rapporte que les cancers cutanés seraient responsables de 27 % des décès survenant après la quatrième année post-greffe (13).

### LES FACTEURS DE RISQUE

La pathogénie des carcinomes est multifactorielle : elle comprend des facteurs constitutionnels et des facteurs extrinsèques, sur lesquels repose la prévention.

□ Les principaux facteurs constitutionnels favorisants sont représentés par le phototype clair, la sensibilité aux brûlures solaires, les yeux clairs, les cheveux blonds ou roux et l'âge. Différents facteurs génétiques, dont certains sont liés au phototype, ont été incriminés, tels que le polymorphisme des enzymes impliqués dans le métabolisme des radicaux libres (glutathion-S transférase), ou du gène promoteur de l'interleukine 10 (3). Les facteurs les plus étudiés sont les mutations du gène suppresseur de tumeur p53, qui peuvent être détectées en peau saine et représentent un marqueur de risque de CSC. La recherche de phénotype mutateur au niveau des carcinomes s'est révélée négative, à l'inverse d'autres tumeurs survenant dans un contexte d'immunosuppression (14).

Récemment, plusieurs auteurs se sont intéressés au rôle de la maladie initiale (5). En transplantation rénale, il semble que le risque soit augmenté en cas de polykystoses (4, 6, 15). En revanche, les données sur le diabète sont contradictoires. Alors que certaines études ont rapporté un risque plus faible chez les patients diabétiques, pouvant être en rapport avec une moins bonne absorption des traitements immunosuppresseurs (4-6, 16), une étude hollandaise a trouvé que le risque était multiplié par 3 en cas de transplantation de rein et pancréas par rapport au rein seul (17). Aucune cardiopathie ne semble jouer un rôle en transplantation cardiaque ; en revanche,

en transplantation hépatique, le risque de cancer cutané serait plus élevé en cas de cirrhose alcoolique ou de cholangite sclérosante.

□ Les facteurs extrinsèques sont essentiellement l'exposition solaire, avec une atteinte préférentielle des zones découvertes, et les traitements immunosuppresseurs. Si l'effet cumulatif du soleil pris tout au long de la vie intervient dans l'émergence du premier carcinome, il a été montré que l'observance d'une bonne protection solaire après l'apparition d'un premier CSC réduit le nombre de nouvelles tumeurs (8). Récemment, on a rapporté le rôle carcinogène de médicaments responsables de photosensibilité comme les diurétiques, en particulier dans l'association amiloride et hydrochlorothiazide (18), ou encore le voriconazole utilisé de façon prolongée (19). D'autres facteurs extrinsèques, dont la dialyse, le tabagisme et l'alcool, pourraient augmenter le risque.

□ Le rôle des papillomavirus humains (PVH) a été suspecté dès les premières publications en raison de la coexistence de lésions verruqueuses et des carcinomes, puis de la détection de génome viral dans les tumeurs. Actuellement, plus de 120 sous-types de PVH ont été identifiés (20, 21). Au cours des dernières années, de nombreux travaux ont été entrepris sur la distribution des PVH, comportant à la fois des études sérologiques et les nouvelles techniques de biologie moléculaire appliquées non seulement aux tumeurs mais aussi à la peau saine, en particulier dans les follicules pileux des sourcils, considérés comme des réservoirs de PVH. Ces études ont été conduites chez les patients avec ou sans carcinome, greffés ou non. La plupart des études ont porté sur les bêtapapillomavirus détectés initialement dans une maladie génétique très rare appelée "épidermodysplasie verruciforme", où les patients développent avant l'âge de 30 ans des CSC associés à des verrues planes (22). Le rôle de ces bêtapapillomavirus reste mal connu, puisque, dans une étude impliquant 6 pays diffé-

rents, ces virus ont été détectés en peau saine chez 81 à 98 % de 560 sujets greffés et chez 84 à 91 % de sujets immunocompétents (23). Néanmoins, la détection préférentielle de certains types de bêtapapillomavirus dans des CSC en comparaison avec la peau saine suggère que certaines souches pourraient jouer un rôle (20). Les résultats des études sérologiques sont également complexes. Une équipe utilisant une méthode permettant de détecter simultanément 34 types de PVH ne retrouve pas d'association particulière chez des greffés avec carcinome par rapport à la population contrôle (24). Les mêmes auteurs rapportent en revanche des différences géographiques entre Londres et Oxford sur deux populations de greffés sans carcinome (25). Des données récentes suggèrent que d'autres virus, comme le *Merkel cell polyomavirus*, pourraient être impliqués (26).

### LE RÔLE CLÉ DES TRAITEMENTS IMMUNOSUPPRESSEURS

Leur rôle est largement démontré, et les données récentes permettent d'envisager de nouvelles stratégies immunosuppresseuses. Les cancers cutanés résultent à la fois d'une baisse de l'immunosurveillance et de l'action carcinogénique propre de certaines drogues, indépendamment de l'immunosuppression (3, 27).

L'incidence des carcinomes est proportionnelle à la longueur et à l'intensité de l'immunosuppression. Il a été démontré que le risque de cancer cutané est plus élevé chez les patients ayant une moins bonne fonction rénale nécessitant davantage d'immunosuppression avec créatininémie à plus de 150 mmol/l à la fin de la première année et chez les patients sous trithérapie par rapport à ceux sous bithérapie (3, 28). Une étude prospective sur 5 ans comparant des patients sous ciclosporine (CsA) à doses standard et à taux réduits a montré plus de cancers dans le groupe standard (29). En revanche, le risque est abaissé chez

les receveurs de donneurs vivants, qui nécessitent généralement moins d'immunosuppression que les receveurs de donneurs cadavériques.

Les propriétés carcinogéniques, en particulier l'interaction des rayons ultraviolets avec les différents immunosuppresseurs, ont été particulièrement bien étudiées au cours des dernières années. Il a été mis en évidence que l'azathioprine est responsable d'une hypersensibilité aux ultraviolets (UVA) engendrant des effets mutagènes (30, 31). Le retentissement des drogues immunosuppresseuses actuelles en différentes combinaisons sur l'effet carcinogène des ultraviolets B (UVB) a été étudié sur la souris. Comparées à des souris contrôles, les souris traitées par CsA produisent le plus grand nombre de tumeurs malignes. En revanche, les souris traitées par sirolimus (SRL), même en association avec la CsA, ont moins de tumeurs que les souris contrôles (33). Les effets respectifs du SRL et du mycophénolate mofétil (MMF) ont également été évalués, seuls ou en association. L'apparition de grosses tumeurs est retardée au maximum par le SRL, puis par l'association SRL + MMF plus que le MMF seul, et par le MMF seul plus que chez les souris contrôles (32). Dans cette même étude, le taux des mutations photo-induites par la p53 s'est avéré le plus bas avec le SRL.

Des études cliniques prospectives montrent que les patients traités de novo par les inhibiteurs de la protéine mTOR ont moins de cancers cutanés que ceux traités par les anticalcineurines dans les 3 premières années (16, 34). Par ailleurs, les données à 2 ans de l'étude CONVERT comparant 551 greffés rénaux mis sous SRL secondairement (de 5 à 162 mois après la greffe) en remplacement des anticalcineurines à 273 patients gardant ce traitement montrent 2,2 % de cancers cutanés sous SRL versus 7,7 % sous anticalcineurines (35). Il n'est pas exclu que ces résultats soient aussi le fait d'un certain degré de minimisation dans le groupe SRL.

### ASPECTS THÉRAPEUTIQUES

La prise en charge des carcinomes dépend du type histologique des lésions et de leur nombre (3). Les lésions superficielles de type carcinome basocellulaire ou kératoses préépithéliomateuses peuvent être traitées sans contrôle histologique par les méthodes habituelles (cryothérapie, électrocoagulation) et par l'application de 5 fluoro-uracile, d'imiquimod, de diclofénac, ou par photothérapie dynamique en cas de lésions multiples (3, 36, 37).

Les lésions tumorales nodulaires doivent être traitées par ablation chirurgicale, avec un contrôle histologique permettant de vérifier la qualité de l'exérèse et d'adapter la surveillance. Les carcinomes spinocellulaires nécessitent une surveillance plus rapprochée (tous les 3 mois) que les carcinomes basocellulaires (entre 6 mois et 1 an), surtout s'ils montrent des critères cliniques et histologiques d'agressivité: croissance rapide, localisation péri-orificielle au niveau du visage, atteinte de l'hypoderme et des plans sous-jacents, infiltration des fibres nerveuses, différenciation. Les lésions de grande taille ou de sites anatomiques difficiles peuvent nécessiter une collaboration multidisciplinaire avec des chirurgiens spécialisés en fonction de la topographie, notamment une chirurgie maxillo-faciale ou orthopédique pour des lésions des mains et des pieds. Une atteinte ganglionnaire nécessite un curage simple s'il n'existe pas d'extension extracapsulaire. La radiothérapie ne sera utilisée qu'en traitement adjuvant de métastases ganglionnaires multiples ou en cas d'effraction extracapsulaire. En cas de métastases viscérales, une chimiothérapie doit être instaurée. Elle comporte classiquement cisplatine, bléomycine et 5 fluoro-uracile, mais son efficacité est médiocre. De nouveaux traitements avec le cétuximab (38) ou la capécitabine (39) sont à l'étude. Les rétinoïdes per os (acitrétine) peuvent être utiles pour réduire les kératoses et le nombre de nouveaux carcinomes, mais leur effet n'est que suspensif et leur tolé-

rance à long terme est médiocre. Il est recommandé de les utiliser à des doses modérées de 0,2 à 0,4 mg/kg (40).

### LA RÉVISION DE L'IMMUNOSUPPRESSION

Bien qu'il n'y ait pas de consensus sur le niveau de gravité des carcinomes justifiant cette mesure, une révision de l'immunosuppression se discute non seulement en cas de carcinomes agressifs ou multiples, mais de plus en plus précocement, dès l'apparition d'un premier CSC, pour réduire le risque de nouveaux carcinomes à court et à long terme et le risque de cancer non cutané (3, 8). Le bénéfice cutané de la minimisation chez les patients avec carcinome a été documenté dans plusieurs situations (41), à l'arrêt complet du traitement en cas de retour en dialyse ou après réduction pour des carcinomes agressifs ou même après un premier CSC (8). Les pratiques de minimisation restent arbitraires et varient selon les habitudes des praticiens et les comorbidités des patients. Elles pourraient bénéficier à l'avenir de différents marqueurs évaluant l'état immunitaire (42, 43). Parallèlement à la minimisation, plusieurs stratégies immunosuppressives peuvent être envisagées. Les études sur le remplacement de l'azathioprine par le MMF sont très limitées. Un travail récent a montré que l'hypersensibilité aux UVA des patients sous azathioprine était réduite après MMF, ce que suggère une réduction de l'effet carcinogène à long terme (44). En pratique, dans notre expérience, le remplacement de l'azathioprine par le MMF chez d'anciens greffés n'apparaît pas toujours bénéfique et mérite des études complémentaires. Actuellement, c'est surtout le remplacement des anticalcineurines par les inhibiteurs de la protéine mTOR qui est le plus étudié. Plusieurs séries, dont la plupart sont des études non contrôlées, ont rapporté une réduction du nombre de nouvelles tumeurs chez des patients ayant des carcinomes multiples et traités avec SRL (45, 46) ou évérolimus

(45, 47, 48). De plus, il semble que la réduction des tumeurs porte davantage sur les CSC que sur les CBC (47). L'analyse immunohistochimique des CSC chez les mêmes patients, avant et après introduction du SRL, suggère que, comme dans les expériences animales, la réduction de la carcinogenèse serait due à un effet antiangiogène du SRL (49). Dans toutes les études d'introduction secondaire du SRL ou de l'évérolimus, les phénomènes d'intolérance constituent un problème majeur conduisant à l'arrêt du traitement dans près de 40% des cas. Les données de l'étude CONVERT montrent que ces phénomènes surviennent plus souvent chez les patients ayant une clairance de la créatinine inférieure à 40 (35). Les manifestations cutanées d'intolérance sont particulièrement fréquentes (50).

Plusieurs études prospectives randomisées évaluent actuellement l'effet du remplacement des anticalcineurines par le sirolimus (Tumorapa, Rescue, Proskin) ou l'évérolimus (Certicoeur) ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)) sur la prévention secondaire des cancers cutanés chez les greffés rénaux ou cardiaques ayant déjà développé des carcinomes cutanés. Malgré les données prometteuses des inhibiteurs de la protéine mTOR, le bénéfice de leur introduction secondaire chez ces patients reste à comparer à celui de la minimisation.

### LA PROTECTION SOLAIRE

Elle a fait l'objet de nombreuses études montrant la difficulté d'informer les patients de façon efficace (51). Les conseils de protection renforcée incluent la protection vestimentaire, l'utilisation de crèmes solaires d'indice élevé (supérieur à 30) et un comportement adapté (éviter les activités à risque, éviter l'exposition aux horaires les plus ensoleillés). L'utilisation continue d'une crème solaire a montré après 2 ans une réduction significative des kératoses actiniques et des CSC en comparaison à un groupe contrôle (52). Des études

complémentaires sont nécessaires pour confirmer à plus grande échelle ces données préliminaires.

### CONCLUSION

Les cancers cutanés représentent un facteur de morbidité important dans la survie à long terme des patients greffés. Un grand nombre de cas pourrait être prévenu par une surveillance dermatologique régulière permettant de détecter et traiter précocement toute lésion suspecte et de surveiller l'observance de la protection solaire. En France, la section "Peau et greffe d'organe" de la Société française de dermatologie a mis au point un document officiel à l'usage des patients, accessible sur Internet ([www.sfdermato.org](http://www.sfdermato.org)). Des documents en anglais sont aussi disponibles sur des sites internationaux européens ([www.scopenetwork.org](http://www.scopenetwork.org)) ou nord-américains ([www.itscc.org](http://www.itscc.org)).

L'apparition de cancers cutanés doit faire discuter une révision de l'immunosuppression ; les résultats des protocoles en cours devraient permettre de définir les meilleures stratégies immunosuppressives pour réduire non seulement le risque de cancer cutané mais aussi celui d'autres cancers. ■

### RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Euvrard S, Kanitakis J, Claudy A. Skin cancers after organ transplantation. *N Engl J Med* 2003;348:1681-91.
2. Kessler M, Jay N, Molle R, Guillemin F. Excess risk of cancer in renal transplant patients. *Transplant Int* 2006;19:908-14.
3. Ulrich C, Kanitakis J, Stockfleth E, Euvrard S. Skin cancer in organ transplant recipients: where do we stand today? *Am J Transplant* 2008;8:2192-8.
4. Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson DT, Wang C. Cancer after kidney transplantation in the United States. *Am J Transplant* 2004;4:905-13.
5. Euvrard S, Claudy A. Post-transplant skin cancer: the influence of organ and pretransplant disease. *Cancer Treat Res* 2009;146:65-74.
6. Otley C, Cherikh WS, Salsche SJ, McBride MA, Christenson LJ, Kauffman HM. Skin cancer in organ transplant recipients: effect of pretransplant end-organ disease. *J Am Acad Dermatol* 2005;53:783-90.
7. Brewer JD, Colegio OR, Philips PK et al. Incidence of and risk factors for skin cancer after heart transplant. *Arch Dermatol* 2009;145:1391-6.
8. Euvrard S, Kanitakis J, Decullier E et al. Subsequent skin cancers in kidney and heart transplant recipients after the first squamous cell carcinoma. *Transplantation* 2006;81:1093-100.
9. Bouwes Bavinck JN, Euvrard S, Naldi L 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;127:1647-56.
10. Lally A, Casabonne D, Waterboer T et al. Association of seborrhoeic warts with skin cancer in renal transplant recipients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009;Sept. 1.
11. Salim A, Reece SM, Smith AG et al. Sebaceous hyperplasia and skin cancer in patients undergoing renal transplant. *J Am Acad Dermatol* 2006;55:878-81.
12. Joly P, Bastuji-Guérin S, Francès C et al. Squamous cell carcinomas are associated with verru-keratotic cutaneous lesions but not with common warts in organ-transplant patients. A case-control study. *Transplantation* 2010 (in press).
13. Ong CS, Keogh AM, Kossard S, MacDonald PS, Spratt PM. Skin cancer in Australian heart-transplant recipients. *J Am Acad Dermatol* 1999;40:27-34.
14. Borie C, Euvrard S, Vérola O et al. No evidence for microsatellite instability in immunodeficiency-related skin cancers. *Am J Transplant* 2010;10(1):192-3.
15. Bretagnol A, Halimi JM, Roland M et al. Autosomal dominant polycystic kidney disease: risk factor for nonmelanoma skin cancer following kidney transplantation. *Transpl Int* 2010 Mar 5. [Epub ahead of print].
16. Kauffman HM, Cherikh WS, Cheng Y et al. Maintenance immunosuppression with target-of-rapamycin inhibitors is associated with a reduced incidence of de novo malignancies. *Transplantation* 2005;80:883-9.
17. Wisgerhof HC, Van der Boog PJ, de Fijter JW et al. Increased risk of squamous cell carcinoma in simultaneous pancreas kidney transplant recipients compared with kidney transplant recipients. *J Invest Dermatol* 2009;129:2886-94.
18. Jensen AO, Thomsen HF, Engebjerg MC et al. Use of photosensitising diuretics and risk of skin cancer: a population-based case-control study. *Br J Cancer* 2008;99:1522-8.
19. Vanacker A, Fabrè, Van Dorpe J et al. Aggressive cutaneous squamous cell carcinoma associated with prolonged voriconazole therapy in a renal transplant patient. *Am J Transplant* 2008;8:877-80.
20. Asgari MA, Kiviat NB, Critchlow CW et al. Detection of human papillomavirus DNA in cutaneous squamous cell carcinoma among immunocompetent individuals. *J Invest Dermatol* 2008;128:1409-17.
21. De Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, Bernard HU, Zur Hausen H. Classification of papillomaviruses. *Virology* 2004;324:17-27.
22. Bouwes Bavinck JN, Plasmeijer EI, Feltkamp MC. Beta-papillomavirus infection and skin cancer. *J Invest Dermatol* 2008;128:1355-8.
23. De Koning MN, Weissenborn SJ, Abeni D et al. Prevalence and associated factors of betapapillomavirus infections in individuals without squamous cell carcinomas. *J Gen Virol* 2009;90:1611-21.
24. Casabonne D, Lally A, Mitchell L et al. A case-control study of cutaneous squamous cell carcinoma among Caucasian organ transplant recipients: the role of antibodies against human papillomavirus and other risk factors. *Int J Cancer* 2009;125:1935-45.
25. Casabonne D, Waterboer T, Michael KM et al. The sero-epidemiology of human papillomavirus among Caucasian transplant recipients in the UK. *Infect Agent Cancer* 2009;4:13.
26. Kassem A, Technau K, Kurz AK et al. Merkel cell polyomavirus sequences are frequently detected in non-melanoma skin cancer of immunosuppressed patients. *Int J Cancer* 2009;125:356-61.
27. Guba M, Graeb C, Jauch KW, Geissler EK. Pro- and anti-cancer effects of immunosuppressive agents used in organ transplantation. *Transplantation* 2004;77:1777-82.
28. Campistol JM, Eris J, Oberbauer R et al. Sirolimus therapy after early cyclosporine withdrawal reduces the risk for cancer in adult renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:581-9.
29. Dantal J, Hourmant M, Cantarovich D et al. Effect of long-term immunosuppression in kidney-graft recipients on cancer incidence: randomised comparison of two cyclosporin regimens. *Lancet* 1998;351:623-8.
30. De Graaf YGL, Rebel H, Elghalbzouri A et al. More epidermal p53 patches adjacent to skin carcinomas in renal transplant recipients than in immunocompetent patients: the role of azathioprine. *Exp Dermatol* 2008;17:349-55.
31. O'Donovan P, Perrett C M, Zhang X et al. Azathioprine and UVA light generate mutagenic oxidative DNA damage. *Science* 2005;309:1871-4.

Retrouvez les références complètes sur notre site [www.edimark.fr](http://www.edimark.fr)