

Traitements immuno- suppresseurs chez les patients à risque

Introduction

Les immunosuppresseurs (ImS) sont utilisés de plus en plus souvent et de plus en plus précocement au cours des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI). Ainsi, dans la cohorte CESAME qui regroupe 20919 patients recrutés en France, le pourcentage de sujets recevant ou ayant reçu des ImS est de 56% [1]. Cette utilisation large pose d'une part, un problème de tolérance à long terme et d'autre part, celui de l'indication chez des patients « à risque », soit chez lesquels le traitement ImS paraît *a priori* plus dangereux ou susceptible d'entraîner des complications particulières. L'exemple typique est celui du patient VIH ayant aussi une MICI pour lequel un traitement actif de la maladie intestinale est envisagé.

Nous nous limiterons dans cet exposé aux situations thérapeutiques les plus fréquentes lors de la prise en charge d'une MICI, soit : a) la mise en œuvre

d'un traitement par azathioprine, ou méthotrexate, chez un malade cortico-dépendant, (b) l'initiation d'un traitement par infliximab, et (c) le traitement par la ciclosporine d'une colite réfractaire aux corticoïdes.

Les principaux risques des traitements immunosuppresseurs

Les risques des ImS classiques [2-5] et des anti-TNF [6, 7] sont d'une part, les infections opportunistes, d'autre part, les lymphomes et les cancers. Ces risques sont résumés en fonction des ImS utilisés dans le tableau I.

Ces données doivent être relativisées en tenant compte de la durée du traitement, le risque de cancer induit étant faible si le traitement est de moins de 3 mois (ciclosporine, anti-TNF en induction). Il est aussi important de noter 2 points : a) la corticothérapie



J. COSNES
(Paris)

au-delà de 20 mg/j a une action immunosuppressive notamment dans la défense vis à vis des bactéries et de certains virus et à ce titre, doit être considérée comme un ImS ; b) ce sont les traitements combinés, associant plusieurs ImS qui sont les plus dangereux pour ce qui concerne le risque d'infections opportunistes. Ce fait, bien connu des transplantateurs, a aussi été démontré chez les patients MICI. Par exemple, l'association corticoïdes + azathioprine multiplie par un facteur 16 le risque d'infection opportuniste, alors que chaque drogue prise isolément multiplie ce risque par un facteur 2 [8]. L'expérience de Louvain sur l'utilisation de la ciclosporine dans les colites réfractaires rapporte 3 décès par infection opportuniste sur 86 patients [9].

TABLEAU I

	Infections	Affections malignes
azathioprine	EBV, CMV HPV, herpes	K spino-, baso-cellulaires lymphome
méthotrexate	EBV	lymphome
ciclosporine	pneumocystis, aspergillus	K spino-cellulaires lymphome, Kaposi
anti-TNF	BK, mycobactéries legionella, pneumocystis, listeria bactéries	lymphome K spino-, baso-cellulaires

Tirés à part : Jacques Cosnes, Hôpital Saint-Antoine, Service des Maladies de l'Appareil Digestif, 184, rue du Faubourg Saint-Antoine, 75571 Paris Cedex 12.

Les sujets à risque : les virus

Les virus des hépatites virales représentent les principaux virus posant problème à court terme lors de l'indication d'un traitement ImS chez un patient MICI. Les papillomavirus (HPV) et le virus Epstein Barr (EBV) constituent un danger potentiel à long terme. La proportion de patients MICI infectés par le virus de l'hépatite B (VHB) varie selon les séries de 1 à 12% [10].

Dans un travail multicentrique italien récent, 11 % des patients atteints de maladie de Crohn et 12 % des RCH avaient des anticorps anti-HBc, *vs* 5 % de la population contrôle [11]. La prévalence de l'infection par le VHB dans la population MICI en France est probablement inférieure à 1 % (données personnelles) mais on ne dispose pas de séries publiées. Les données obtenues chez le sujet transplanté ont clairement démontré que les ImS augmentent la réplication virale et le nombre d'hépatocytes infectés [12]. Plusieurs observations de réactivation de l'hépatite B chez des sujets séro-convertis porteurs d'anti-HBs et anti-HBc ont été rapportées. Inversement, l'arrêt des corticoïdes peut entraîner un rebond de cytolysse et une réduction de la virémie [12]. Les observations de MICI avec VHB traitées par ImS sont plus limitées, et les données rapportées chez les transplantés ne peuvent pas être transposées car le niveau d'immunosuppression recherché dans les MICI est moins élevé. L'azathioprine seule paraît dépourvue d'effet notable [11, 13]. Par contre, l'infliximab, seul ou associé à un autre ImS, peut être suivi d'aggravation franche de l'hépatite, et plusieurs cas d'hépatite fulminante ont été observés au cours de maladies rhumatologiques [14, 15] et au cours des MICI [10, 16]. Ces données justifient l'établissement du statut viral HB lors du diagnostic de MICI, la vaccination VHB systématique des sujets non vaccinés et le contrôle du titre des anticorps anti-HBs des sujets vaccinés. Chez le sujet infecté même séro-converti, il est indispensable de surveiller les transaminases et les marqueurs viraux sous et après corticothérapie et sous azathioprine. En cas de nécessité de traitement par infliximab, il faut prévenir l'acutisation de l'hépatite par un traitement antiviral [10]. La lamivudine est efficace dans cette indication [7]. Mais aujourd'hui, l'adéfovir doit probablement être préféré en raison du risque moindre de résistance secondaire.

La prévalence de l'infection par le VHC chez les patients MICI est de l'ordre de 7 % [10, 11]. Dans 2 séries françaises elle est de 6 % [17]. Parmi eux, la moitié environ est constituée de patients

réplicants. Chez le transplanté, les charges virales C augmentent rapidement avec le traitement ImS de la greffe, et la progression vers la cirrhose est plus rapide. Noter toutefois que l'azathioprine, et surtout la ciclosporine, auraient *in vitro* des activités anti-virus C. Les corticoïdes sont surtout dangereux par le risque de rebond cytotolytique (parallèle à une diminution de la virémie) après leur arrêt. Au cours des MICI, l'évolution de l'hépatite C paraît relativement peu sensible aux ImS prescrits aux doses habituelles. L'azathioprine semble être sans danger [11, 13]. L'infliximab seul paraît également bien toléré [18, 19]. Attention toutefois au sevrage corticoïde [13] et aux traitements combinés visant un niveau d'immunosuppression plus élevé.

La maladie VIH est peu fréquente au cours des MICI (12 cas connus sur 5 600 patients de la série de Saint-Antoine). Son pronostic s'est considérablement amélioré depuis l'arrivée des anti-rétroviraux. La position des infectiologues est de ne pas priver un patient VIH des possibilités thérapeutiques disponibles en cas de MICI, à condition que la maladie virale soit contrôlée. Ainsi, en l'absence de lymphopénie CD4 et de charge virale VIH significative, il est possible d'utiliser les ImS, y compris l'infliximab [20]. Les anti-TNF pourraient même avoir un effet bénéfique sur la charge virale et les manifestations systémiques de la maladie VIH [21, 22].

Les virus HPV posent un problème majeur à long terme du fait de leur potentiel carcinogène au niveau du col de l'utérus, de la vulve et de l'anus. Il faut noter que la contamination individuelle est quasi-constante dès les premiers rapports sexuels et que seules certaines classes de virus, en particulier les HPV₁₆ et HPV₁₈, ont un risque oncogène élevé. Ce risque est très augmenté chez les fumeuses, le tabac ayant un effet oncogène synergique. La vaccination n'est efficace qu'à titre préventif chez des jeunes non encore contaminés. L'utilisation large et surtout très prolongée des ImS pose le problème de leur effet potentialisateur du développement de néoplasies utérines. Ce point a été spécifiquement

étudié par 2 études préliminaires récentes parues sous forme d'abstract. Une étude de 534 femmes ayant une MICI a montré des frottis cervicaux anormaux chez 25 ; parmi elles, 68 % étaient fumeuses et 80 % recevaient ou avaient reçu des ImS [23]. La 2^e étude rapportait un taux très élevé, 36 %, de frottis anormaux, atteignant 45 % en cas de traitement ImS (*vs* 15 % chez les contrôles non-MICI), mais les lésions cervicales observées étaient considérées comme à faible risque d'évolution vers le cancer invasif [24]. Les données chez le transplanté sont plutôt rassurantes, avec un risque de cancer du col qui est peu augmenté. Le cancer du col représentait cependant dans les années 70, à l'ère de l'azathioprine, le 3^e cancer par ordre de fréquence chez la femme transplantée [25]. Il est clair que la prescription précoce de l'azathioprine chez la femme jeune, souvent fumeuse quand elle a une maladie de Crohn, constitue un risque potentiel et justifie des programmes spécifiques d'information et de surveillance.

Parmi les autres agents viraux, la survenue récente d'une mononucléose infectieuse ou d'une infection à CMV doit faire retarder l'introduction d'un traitement ImS. L'EBV pose aussi le problème du long terme du fait de sa très forte implication dans le développement des lymphomes observés sous ImS. L'avenir est à la surveillance longitudinale de la charge virale EBV afin de dépister à temps les sujets à risque de prolifération lymphocytaire et d'arrêter ou diminuer l'immunosuppression. Une sérologie CMV positive est aussi un facteur de risque de lymphome [26]. Enfin, les patients ayant des infections muqueuses ou cutanées récidivantes à virus herpès doivent être traités par valaciclovir parallèlement à la mise sous ImS, l'azathioprine notamment favorisant le développement d'infections herpétiques.

Les sujets à risque : les cancers

Le 2^e danger potentiel des traitements ImS est le développement d'un cancer. Ce risque a été bien évalué dans

les grandes séries de sujets transplantés rénaux. Les différentes séries reprises par Kauffman *et al.* ont montré un sur-risque de cancer chez les hommes, les sujets âgés de plus de 45 ans, les fumeurs, les non diabétiques, et les patients ayant un antécédent personnel de cancer [25]. En pratique, la surveillance doit être plus étroite chez le sujet masculin fumeur dépassant la cinquantaine, qui pourrait notamment bénéficier d'un scanner thoracique et d'un bilan endoscopique des voies aéro-digestives supérieures avant la mise sous azathioprine. Par ailleurs, il a été suggéré que le risque de cancer sous azathioprine était plus élevé chez les patients développant une neutropénie prolongée [27].

Un problème très particulier est celui du patient ayant un antécédent de cancer ou d'hémopathie maligne. Ce problème a été surtout étudié chez les candidats à la transplantation et les transplantés. Après transplantation hépatique pour carcinome hépatocellulaire (CHC), le risque de récurrence du CHC paraît lié à la dose cumulée de ciclosporine et non d'azathioprine ou de corticoïdes, d'après une étude rétrospective italienne [28]. Après transplantation rénale, dans une série irlandaise regroupant 1 000 transplantations, trois patients sur les 11 ayant eu un cancer ont récidivé ou ont eu un nouveau cancer, *versus* 83 sur les 857 sans antécédent néoplasique. Là encore, l'incidence des cancers (souvent des cancers spino-cellulaires agressifs) était plus élevée chez les transplantés traités par ciclosporine que chez ceux ayant reçu de l'azathioprine [29]. Il faut noter d'autre part que les lymphomes et sarcomes de Kaposi développés au cours d'un traitement ImS sont à haut risque de récurrence lors de la reprise du traitement ImS [30].

Au cours des MICI, il n'y a pas de données permettant de contre-indiquer l'azathioprine ou le méthotrexate en cas d'antécédent de cancer. Il faut évaluer le rapport bénéfice/risque au cas par cas : par exemple un antécédent de carcinome baso-cellulaire n'est pas une contre-indication à la double condition d'une surveillance dermatologique très rapprochée, dont le

malade accepte les contraintes, et de l'absence d'alternative thérapeutique. L'absence de recul incite par contre à la prudence pour ce qui concerne les traitements combinés et les anti-TNF. Dans la polyarthrite rhumatoïde, l'antécédent de cancer cutané (mélanome exclu) est un facteur indépendant de sur-risque de survenue d'un cancer cutané, au même titre qu'un traitement par infliximab seul ou associé au méthotrexate [31].

En pratique, les patients ayant un antécédent néoplasique peuvent recevoir un traitement ImS. Si cet antécédent est relativement proche (moins de 5 ans), il est licite de réaliser un bilan biologique et morphologique complet, et de proscrire les ImS en cas de doute ou de cancer évolutif. Dans le cas contraire, ou si l'antécédent est lointain, le traitement ImS peut être envisagé, sous surveillance.

Le risque de cancer cutané (épithélioma baso- et spino-cellulaire) est élevé sous azathioprine, car non seulement l'azathioprine est photosensibilisante mais aussi la présence de 6-thioguanine dans l'ADN des cellules épithéliales est mutagène sous l'effet des UVA [32]. Ces cancers, souvent agressifs et récidivants, sont observés de façon exclusive chez le sujet blanc, le plus souvent en peau exposée [33]. Les peaux très blanches et « solaires » (ayant déjà pris des coups de soleil) sont les plus à risque. Ces sujets justifient donc une surveillance particulière et des conseils de protection (*cf. infra*).

Les sujets à risque : le sujet âgé

La prescription d'ImS est plus discutée chez le sujet âgé en raison du double risque infectieux et néoplasique. Sur le plan infectieux, l'azathioprine ne paraît pas entraîner un risque majeur. Les corticoïdes et les traitements combinés sont par contre à haut risque, moins du fait d'un plus fort risque de contamination que du mauvais pronostic d'une infection grave type légionellose ou pneumocystose. La tolérance particulière de l'infliximab a été testée chez des patients de plus de

70 ans ayant une polyarthrite ou une spondylarthropathie. Dans l'ensemble, cette tolérance était identique à celle observée chez les patients plus jeunes, mais l'âge était un facteur de risque de complications infectieuses notamment bactériennes [34, 35]. Pour le risque de cancer, le problème est surtout celui du cancer latent dont l'évolution pourrait être accélérée par le traitement ImS. La recherche extensive d'un cancer infra-clinique avant transplantation a été proposée pour mieux sélectionner les candidats à la transplantation cardiaque. Cette recherche, incluant le dosage des marqueurs tumoraux (PSA, ACE), le scanner abdomino-thoracique, la mammographie, le frottis cervical et l'hémocult, a permis de diagnostiquer 10 cancers infracliniques chez 67 candidats à la greffe [36]. Il paraît licite de suivre une stratégie sinon identique au moins proche, avant de débiter un traitement ImS chez un sujet ayant dépassé la soixantaine.

Les sujets à risque : anti-TNF et tuberculose latente

La tuberculose reste la principale complication des anti-TNF et l'identification précise des sujets à risque est obligatoire. On ne peut pas se limiter à un résultat normal de radiographie de thorax et une intra-dermo-réaction à la tuberculine (Tubertest) inférieure à 5 mm pour débiter un anti-TNF. Le Quantiféron-TB test, test réalisé sur du sang hépariné, approuvé aux États-Unis, devrait remplacer l'IDR dans les années à venir ; il paraît fiable au cours des MICI (Lukas M, communication à l'IOIBD 2006). Outre les mesures habituelles, il faut s'assurer par un interrogatoire orienté que le sujet n'a pas été traité antérieurement pour tuberculose surtout avant les années 70, n'a pas été en contact avec un patient tuberculeux, n'a pas séjourné de façon prolongée en zone d'endémie. En cas de doute, un traitement antituberculeux par Rifampicine-Isoniazide est nécessaire au moins 3 semaines avant la 1^{re} perfusion d'anti-TNF.

Prescrire et surveiller un traitement ImS chez un sujet à risque

Au moment du diagnostic de MICI, compte tenu du caractère peu prévisible de l'évolution et de la probable nécessité un jour de débiter un traitement ImS, il paraît utile de réaliser une vaccination HBs (ou de s'assurer de la présence d'anticorps anti-HBs chez un sujet vacciné longtemps auparavant). Les cas exceptionnels de poussée de MICI ayant suivi une vaccination ne doivent pas entrer en considération. Si le diagnostic est établi avant 15 ans, ou avant le premier rapport sexuel, la vaccination anti-HPV nous paraît devoir être recommandée.

Lors de la décision de mise en œuvre d'un traitement ImS de 1^{re} ligne type azathioprine, il faut faire les sérologies VIH, VHC et VHB, cette dernière y compris chez le sujet vacciné. Si le sujet n'est pas protégé contre le virus B, il faut débiter la vaccination. De plus, le patient doit bénéficier d'un examen cutané par un dermatologue et d'un examen gynécologique avec frottis, la marge anale ayant été examinée par le gastroentérologue. Chez l'homme de plus de 50 ans, il faut aussi un toucher rectal et un dosage de PSA.

Avant la mise sous anti-TNF, outre les précautions relatives à la prévention de la tuberculose et le traitement prophylactique par antituberculeux des sujets à risque, il faut éliminer une infection virale latente (examen clinique, NFS, transaminases) et s'assurer de l'absence de foyers infectieux dentaires ou sinusiens (examen stomatologique, panoramique dentaire, radiographie des sinus).

En cas de traitement ImS majeur ou combiné (par exemple ciclosporine + corticoïdes + azathioprine, ou sevrage des corticoïdes sous azathioprine, ou six premiers mois d'anti-TNF), il faut prévenir la pneumocystose par Bactrim[®] ou aérosols de pentamidine pendant la période à risque. Sauf contre-indication ou allergie, le Bactrim (Bactrim Forte 1 cp 1 jour sur 2) doit être préféré car il est plus efficace et protecteur aussi vis-à-vis de la nocardiose et de la toxo-

plasiose. Les conseils de prévention des listeria (fromages) et de la légionellose (douches) sont par contre assez illusoire sur le plan individuel.

Pendant un traitement ImS prolongé, voire définitif, les surveillances dermatologique et gynécologique doivent être maintenues. Sous azathioprine, il faut recommander chez les sujets à peau claire une protection solaire efficace : port de vêtements et de chapeaux, écran total, pas d'exposition aux heures chaudes (entre 11 et 17 heures) ; un examen annuel par un dermatologue est utile. Chez la femme jeune, sous azathioprine, méthotrexate, ou anti-TNF, une surveillance gynécologique avec frottis cervicaux au moins une fois par an est indispensable. Le gastroentérologue doit aussi surveiller l'anus. Il ne faut pas oublier les rappels des vaccinations usuelles, tous les vaccins, à l'exception des vaccins vivants (fièvre jaune, varicelle), étant réalisables. La vaccination antigrippale est habituellement conseillée quoiqu'il faut savoir qu'elle est moins efficace [37].

Conclusion

La banalisation devenue extrême de la prescription des ImS tels que l'azathioprine et le méthotrexate au cours des MICI ne doit pas conduire à un relâchement dans les modalités de surveillance de ces traitements. Les points les plus sensibles sont le virus B (pour lequel il faut poursuivre les efforts de la vaccination pour tous) et les suivis dermatologique et gynécologique. De ce point de vue, presque tous les sujets sont à risque. Les phases de double ou triple immunosuppression, les immunosuppressions majeures doivent être dans la mesure du possible raccourcies et évitées, en gardant toujours l'objectif de chercher le niveau d'immunosuppression minimal permettant le contrôle de la MICI sans augmenter les risques d'infection opportuniste et d'affection maligne. En attendant des vaccinations spécifiques, l'avenir est au suivi des charges virales EBV et CMV, agents principaux des lymphomes qui restent la pathologie à long terme la plus angoissante.

RÉFÉRENCES

1. Beaugerie L CF, Bouvier AM. The use of immunomodulators and biologics in inflammatory bowel diseases: a cross-sectional French nationwide cohort 2004-2005. *Gastroenterology* 2006; 130: A648-A649.
2. Fraser AG. Methotrexate: first-line or second-line immunomodulator? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003; 15 (3): 225-31.
3. Kandiel A, Fraser AG, Korelitz BI, Brensinger C, Lewis JD. Increased risk of lymphoma among inflammatory bowel disease patients treated with azathioprine and 6-mercaptopurine. *Gut* 2005; 54 (8): 1121-5.
4. McGovern DP, Jewell DP. Risks and benefits of azathioprine therapy. *Gut* 2005; 54 (8): 1055-9.
5. Korelitz BI, Mirsky FJ, Fleisher MR, Warman JI, Wisch N, Gleim GW. Malignant neoplasms subsequent to treatment of inflammatory bowel disease with 6-mercaptopurine. *Am J Gastroenterol* 1999; 94 (11): 3248-53.
6. Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, Buchan I, Matteson EL, Montori V. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *Jama* 2006; 295 (19): 2275-85.
7. Roux CH, Brocq O, Breuil V, Albert C, Euller-Ziegler L. Safety of anti-TNF-alpha therapy in rheumatoid arthritis and spondylarthropathies with concurrent B or C chronic hepatitis. *Rheumatology (Oxford)* 2006; 45 (10): 1294-7.
8. Toruner M LE, Colombel JF. Risk factors for opportunistic infections in inflammatory bowel diseases: a case-control study. *Gastroenterology* 2006; 130: A71.
9. Arts J, D'Haens G, Zeegers M, et al. Long-term outcome of treatment with intravenous cyclosporin in patients with severe ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2004; 10 (2): 73-8.
10. Esteve M, Saro C, Gonzalez-Huix F, Suarez F, Forne M, Viver JM. Chronic hepatitis B reactivation following infliximab therapy in Crohn's disease patients: need for primary prophylaxis. *Gut* 2004; 53 (9): 1363-5.
11. Biancone L, Pavia M, Del Vecchio Blanco G, et al. Hepatitis B and C virus infection in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2001; 7 (4): 287-94.

12. Perrillo R. Acute flares in chronic hepatitis B: the natural and unnatural history of an immunologically mediated liver disease. *Gastroenterology* 2001; 120: 1009-22.
13. Biancone L, Del Vecchio Blanco G, Pallone F, Castiglione F, Bresci G, Sturniolo G. Immunomodulatory drugs in Crohn's disease patients with hepatitis B or C virus infection. *Gastroenterology* 2002; 122 (2): 593-4.
14. Wendling D, Auge B, Bettinger D, et al. Reactivation of a latent precore mutant hepatitis B virus related chronic hepatitis during infliximab treatment for severe spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2005; 64 (5): 788-9.
15. Ostuni P, Botsios C, Punzi L, Sfriso P, Todesco S. Hepatitis B reactivation in a chronic hepatitis B surface antigen carrier with rheumatoid arthritis treated with infliximab and low dose methotrexate. *Ann Rheum Dis* 2003; 62 (7): 686-7.
16. Millonig G, Kern M, Ludwiczek O, Nachbaur K, Vogel W. Subfulminant hepatitis B after infliximab in Crohn's disease: need for HBV-screening? *World J Gastroenterol* 2006; 12 (6): 974-6.
17. Longo F, Hebuterne X, Tran A, et al. [Prevalence of hepatitis C in patients with chronic inflammatory bowel disease in the region of Nice and evaluation of risk factors]. *Gastroenterol Clin Biol* 2000; 24 (1): 77-81.
18. Campbell S, Ghosh S. Infliximab therapy for Crohn's disease in the presence of chronic hepatitis C infection. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13 (2): 191-2.
19. Desai SB, Furst DE. Problems encountered during anti-tumour necrosis factor therapy. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2006; 20 (4): 757-90.
20. Beltran B, Nos P, Bastida G, Iborra M, Hoyos M, Ponce J. Safe and effective application of anti-TNF-alpha in a patient infected with HIV and concomitant Crohn's disease. *Gut* 2006; 55 (11): 1670-1.
21. Ting PT, Koo JY. Use of etanercept in human immunodeficiency virus (HIV) and acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) patients. *Int J Dermatol* 2006; 45 (6): 689-92.
22. Filippi J, Roger PM, Schneider SM, et al. Infliximab and human immunodeficiency virus infection: Viral load reduction and CD4+ T-cell loss related to apoptosis. *Arch Intern Med* 2006; 166 (16): 1783-4.
23. Venkatesan T, Beaulieu, DB, Ferrer V. Abnormal PAP smear, cervical dysplasia and immunomodulator therapy in women with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2006; 130: A3.
24. Kane S, Khatibi, B, Reddy D. Use of immunosuppressants results in a higher incidence of abnormal PAP smears in women with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2006; 130: A2-A3.
25. Kauffman HM, Cherikh WS, McBride MA, Cheng Y, Hanto DW. Post-transplant de novo malignancies in renal transplant recipients: the past and present. *Transpl Int* 2006; 19 (8): 607-20.
26. Wasson S, Zafar MN, Best J, Reddy HK. Post-transplantation lymphoproliferative disorder in heart and kidney transplant patients: a single-center experience. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2006; 11 (1): 77-83.
27. Disanti W, Rajapakse RO, Korelitz BI, Panagopoulos G, Bratcher J. Incidence of neoplasms in patients who develop sustained leukopenia during or after treatment with 6-mercaptopurine for inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4 (8): 1025-9.
28. Vivarelli M, Cucchetti A, Piscaglia F, et al. Analysis of risk factors for tumor recurrence after liver transplantation for hepatocellular carcinoma: key role of immunosuppression. *Liver Transpl* 2005; 11 (5): 497-503.
29. McGeown MG, Douglas JF, Middleton D. One thousand renal transplants at Belfast City Hospital: post-graft neoplasia 1968-1999, comparing azathioprine only with cyclosporin-based regimes in a single centre. *Clin Transpl* 2000: 193-202.
30. al-Sulaiman MH, Mousa DH, Dhar JM, al-Khader AA. Does regressed post-transplantation Kaposi's sarcoma recur following reintroduction of immunosuppression? *Am J Nephrol* 1992; 12 (5): 384-6.
31. Chakravarty EF, Michaud K, Wolfe F. Skin cancer, rheumatoid arthritis, and tumor necrosis factor inhibitors. *J Rheumatol* 2005; 32 (11): 2130-5.
32. O'Donovan P, Perrett CM, Zhang X, et al. Azathioprine and UVA light generate mutagenic oxidative DNA damage. *Science* 2005; 309 (5742): 1871-4.
33. Moosa MR, Gralla J: Skin cancer in renal allograft recipients - experience in different ethnic groups residing in the same geographical region. *Clin Transplant* 2005; 19 (6): 735-41.
34. Maillard H, Ornetti P, Grimault L, et al. Severe pyogenic infections in patients taking infliximab: a regional cohort study. *Joint Bone Spine* 2005; 72 (4): 330-4.
35. Chevillotte-Maillard H, Ornetti P, Mistrih R, et al. Survival and safety of treatment with infliximab in the elderly population. *Rheumatology (Oxford)* 2005; 44 (5): 695-6.
36. Conraads VM, Denollet J, Vorlat A, Mouljn AC, Vrints CJ. Screening for solid organ malignancies prior to heart transplantation. *Transplantation* 2001; 71 (10): 1481-3.
37. Holvast A, Huckriede A, Wilschut J, et al. Safety and efficacy of influenza vaccination in systemic lupus erythematosus patients with quiescent disease. *Ann Rheum Dis* 2006; 65 (7): 913-8.

RÉSUMÉ

IS chez les sujets à risque

- attention au VHB (a-TNF)
- VHC et VIH ne sont pas des contre-indications
- suivi gynécologique (frottis) 1 /an (HPV, fumeuse)
- PSA et Rx thorax après 50 ans
- protection solaire (azathioprine ++)
- pas de traitements combinés ou les + courts possibles