

Utilisation des inhibiteurs de Checkpoint en transplantation rénale

Docteur Marine Novion

Unité de transplantation rénale

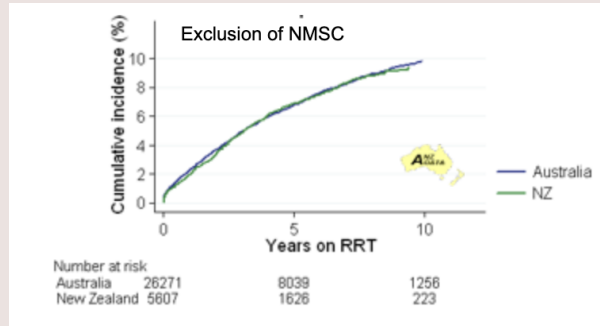
Service de Néphrologie Transplantation Dialyse Aphérèses

CHU de Bordeaux

Journée CANCEROGREF Mercredi 20 Mai 2026

Risque néoplasique en transplantation

Incidence cumulée : 10% à 10 ans

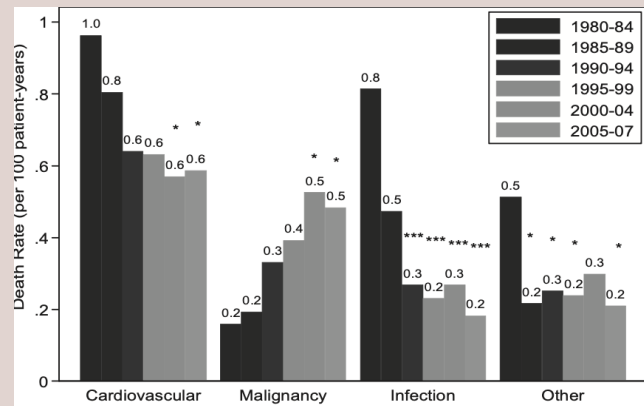


Risque relatif : 2 à 4 fois vs population générale

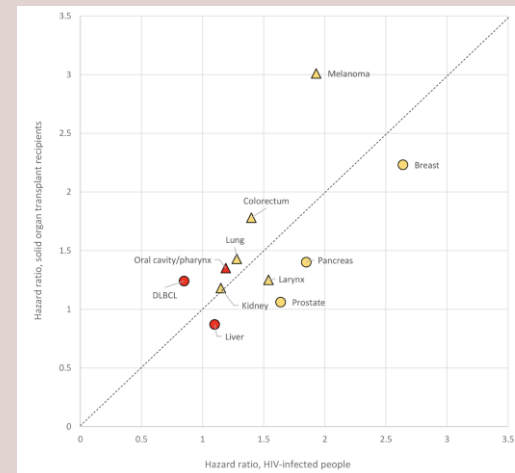
Site	Kidney		Liver		Heart and/or lung	
	Observed	SIR (95% CI)	Observed	SIR (95% CI)	Observed	SIR (95% CI)
All cancers	2,774 ¹	6.5 (6.3–6.8)	150 ¹	3.4 (2.9–4.0)	361 ¹	10 (9.0–11)
All non-SCC cancers	928	2.3 (2.1–2.4)	99	2.3 (1.9–2.8)	117	3.3 (2.8–4.0)

Immunosuppression chronique et les infections virales (EBV, VHB, VHC, HPV, HHV8) constituent les principaux facteurs de risque.

Augmentation de la mortalité par cancer



Mortalité spécifique par cancer plus importante



x 1,5 à 2,5
Ajusté sur le stade et les traitements déjà reçus

Le risque n'est pas uniforme

Cancer site*	Observed cases	Expected cases	SIR†	95% lower CI	95% upper CI	P-value
Infection-related malignancies						
NHL	1504	199.4	<u>7.54</u>	<u>7.17</u>	<u>7.93</u>	<0.0001
Nodal NHL	831	136.6	<u>6.08</u>	<u>5.68</u>	<u>6.51</u>	<0.0001
Extranodal NHL	673	62.8	<u>10.72</u>	<u>9.93</u>	<u>11.56</u>	<0.0001
Liver	930	80.5	<u>11.56</u>	<u>10.83</u>	<u>12.33</u>	<0.0001
Stomach	152	90.9	<u>1.67</u>	<u>1.42</u>	<u>1.96</u>	<0.0001
Kaposi sarcoma	120	2.0	<u>61.46</u>	<u>50.95</u>	<u>73.49</u>	<0.0001
Oropharynx including tonsil	106	52.8	<u>2.01</u>	<u>1.64</u>	<u>2.43</u>	<0.0001
Anus	90	15.4	<u>5.84</u>	<u>4.70</u>	<u>7.18</u>	<0.0001
Hodgkin lymphoma	85	23.7	<u>3.58</u>	<u>2.86</u>	<u>4.43</u>	<0.0001
Vulva	58	7.6	<u>7.60</u>	<u>5.77</u>	<u>9.83</u>	<0.0001
Cervix	45	43.6	1.03	0.75	1.38	0.88
Penis	22	5.3	<u>4.13</u>	<u>2.59</u>	<u>6.26</u>	<0.0001
Nasopharynx	8	8.3	0.96	0.42	1.90	1.00
Vagina	7	3.0	<u>2.35</u>	0.94	4.84	0.07

Infection-unrelated malignancies

Lung	1344	682.8	<u>1.97</u>	<u>1.86</u>	<u>2.08</u>	<0.0001
Prostate	1039	1126.9	0.92	0.87	0.98	0.009
Kidney	752	161.8	<u>4.65</u>	<u>4.32</u>	<u>4.99</u>	<0.0001
Colorectum	627	504.9	<u>1.24</u>	<u>1.15</u>	<u>1.34</u>	<0.0001
Breast	481	567.9	<u>0.85</u>	<u>0.77</u>	<u>0.93</u>	0.0002
Melanoma	381	160.3	<u>2.38</u>	<u>2.14</u>	<u>2.63</u>	<0.0001
Thyroid	238	80.8	<u>2.95</u>	<u>2.58</u>	<u>3.34</u>	<0.0001
Urinary bladder	225	148.1	<u>1.52</u>	<u>1.33</u>	<u>1.73</u>	<0.0001
Skin (non-melanoma, non-epithelial)	184	13.3	<u>13.85</u>	<u>11.92</u>	<u>16.00</u>	<0.0001
Pancreas	157	107.3	<u>1.46</u>	<u>1.24</u>	<u>1.71</u>	<0.0001

Le risque n'est pas uniforme

Carcinogénèse cutanée

L'immunosuppression chronique multiplie le risque de **kératoses actiniques (KA)** et de **carcinomes épidermoïdes (CEC)**

CEC souvent multiples, agressifs et responsables d'une morbi-mortalité significative

50 % des cancers des patients greffés

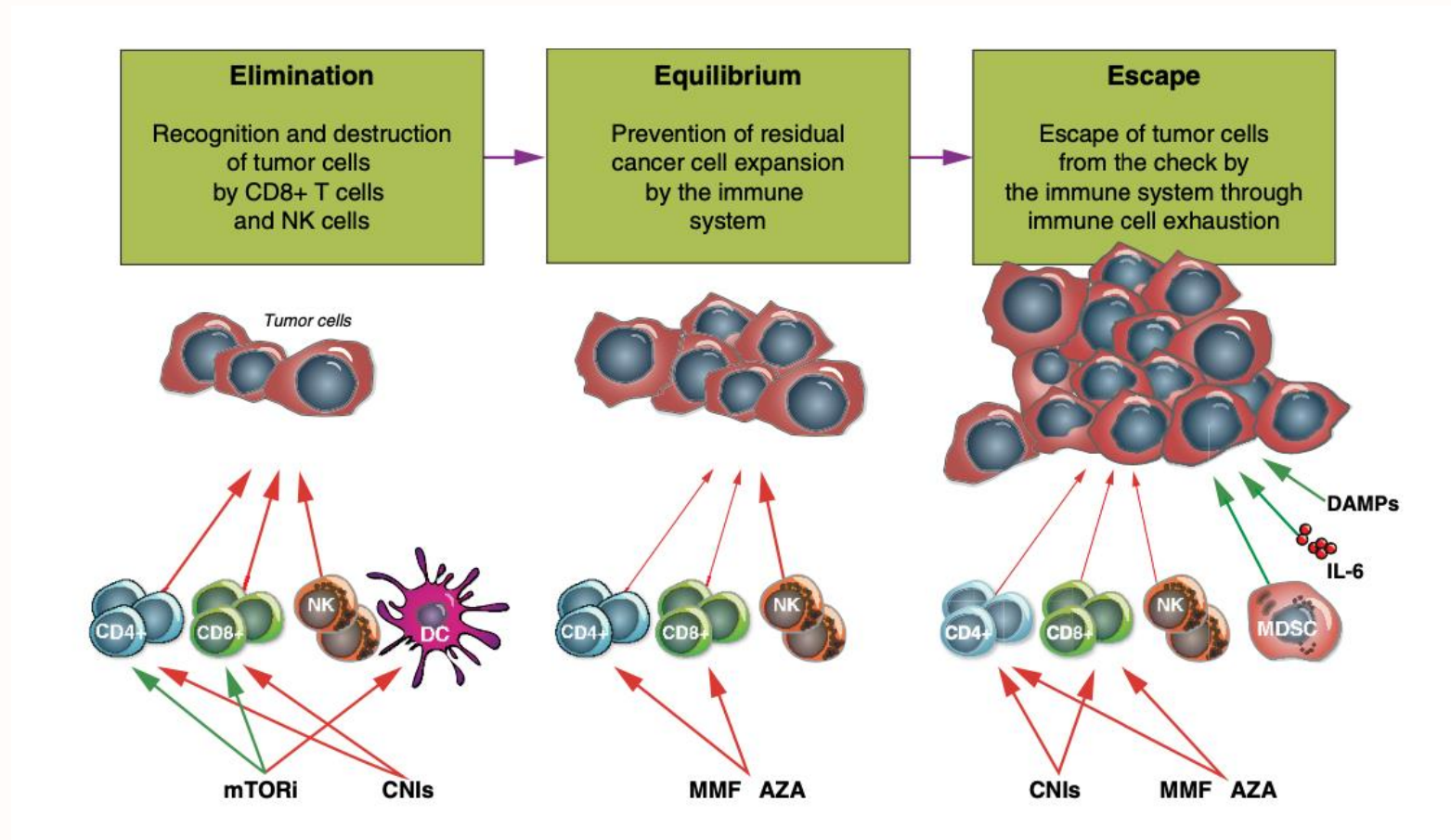


Table 3. Risk of Cutaneous Squamous Cell Carcinoma in 8026 Organ Transplant Recipients in Norway From 1968 Through 2012*

Variable	Patients, No.	Person-years	No. of SCCs		Unadjusted		
			Observed	Expected	SIR (95% CI)	SIR Ratio	Adjusted SIR Ratio (95% CI)
Graft organ							
Kidney	6177	57 000	686	13.7	50.1 (46.4-54.0)	1	1 [Reference]

Site	Kidney	
	Observed	SIR (95% CI)
All cancers	2,774 ¹	6.5 (6.3-6.8)
All non-SCC cancers	928	2.3 (2.1-2.4)
Skin	1,924	54 (52-56)
Squamous cell carcinoma	1,846	121 (116-127)
Malignant melanoma	44	2.3 (1.7-3.1)
Merkel cell carcinoma	6	52 (19-113)

Oncogenèse et immunité anti-tumorale



Oncogénèse et immunité anti-tumorale

Recrutement de cellules immunosuppressives

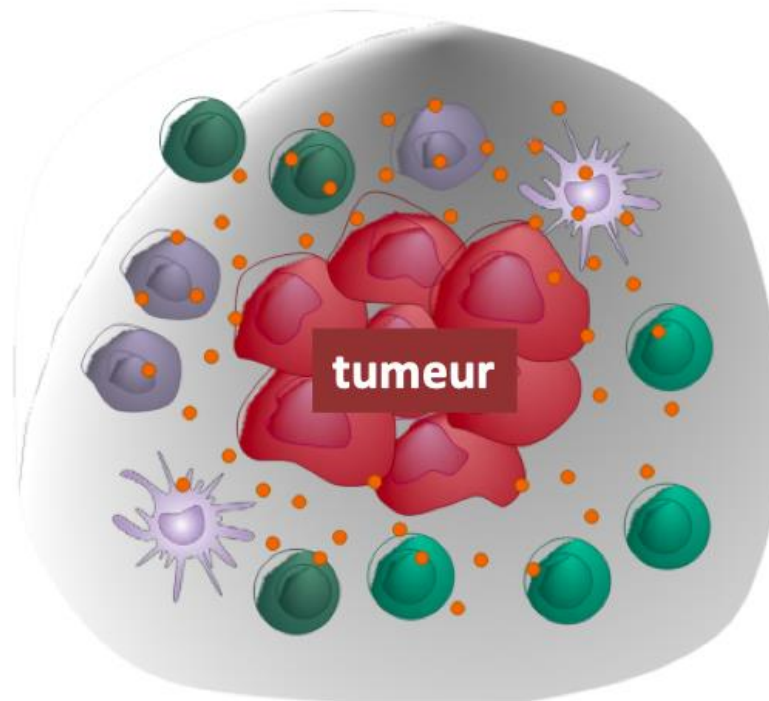
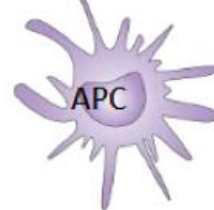


Présentation antigène inefficace

Downregulation of MHC Expression

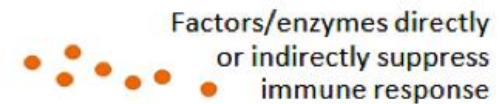


Suppression of APC

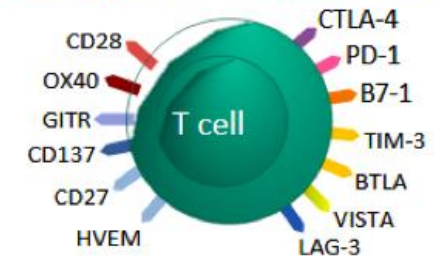


Microenvironnement tumoral

Libération de facteurs immunosuppresseurs



Dysregulation du « checkpoint* » immunitaire

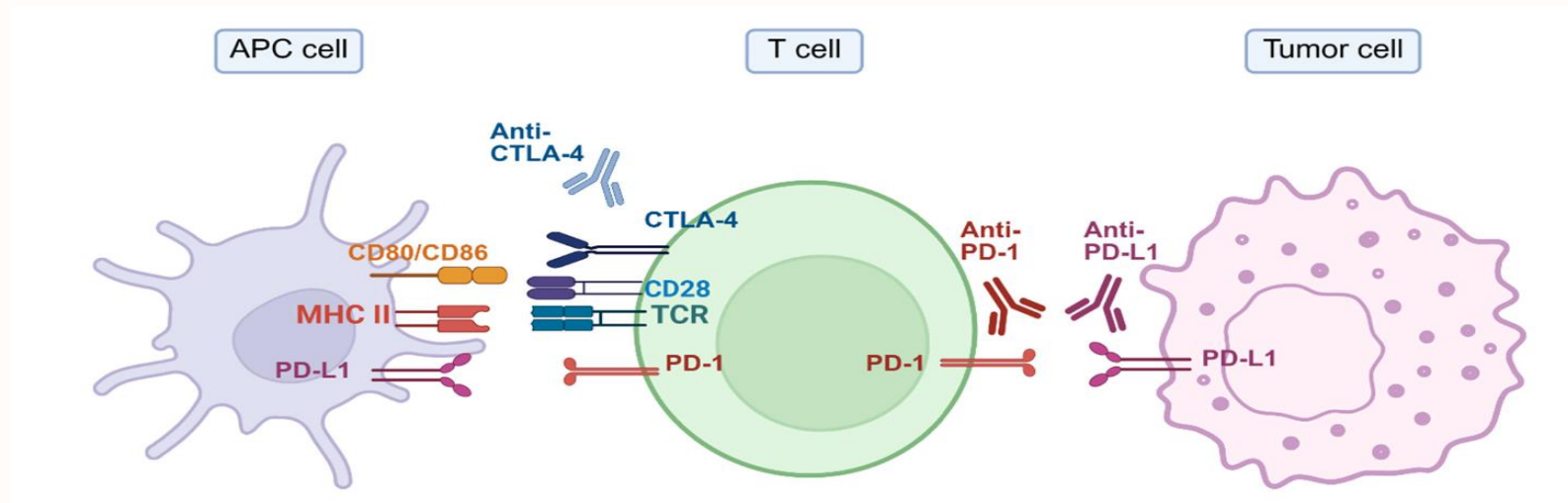


Récepteurs de Costimulation

Récepteurs de Coinhibition

Inhibiteurs de Checkpoint (ICI) : mécanisme d'action

Ciblent des récepteurs de co-inhibition de la réponse lymphocytaire T (**PD-1**, **PD-L1**, **CTLA-4**), permettant de rétablir l'activité anti-tumorale des lymphocytes T préalablement inhibée par les cellules cancéreuses.



Depuis 2011,

- En première ligne pour de nombreux cancers en stade avancé ou métastatique:
- En traitement adjuvant

Mélanome, carcinome spinocellulaire, cancers urothéliaux et rénaux, cancers bronchopulmonaires, lymphome de Hodgkin, cancers digestifs

Utilisation des ICI en transplantation d'organe

Exclusion des essais

Les patients transplantés sont systématiquement exclus des principaux essais cliniques évaluant les inhibiteurs de checkpoint.

Deux préoccupations majeures

Efficacité compromise ?

Le traitement immunosuppresseur pourrait limiter l'efficacité des inhibiteurs de checkpoint.

Risque de rejet

Les ICI pourraient stimuler la réponse alloimmune en inhibant les voies de régulation lymphocytaire PD-1/PD-L1 et CTLA-4/CD80-86

Données actuelles : case report et études rétrospectives

Efficacité préservée

→ Taux de réponse superposable à la population générale

Etude rétrospective récente portant sur 10 patients transplantés rénaux traités par anti-PD-1 pour des CEC, les **taux de réponse** étaient comparables à ceux observés chez 95 patients immunocompétents.

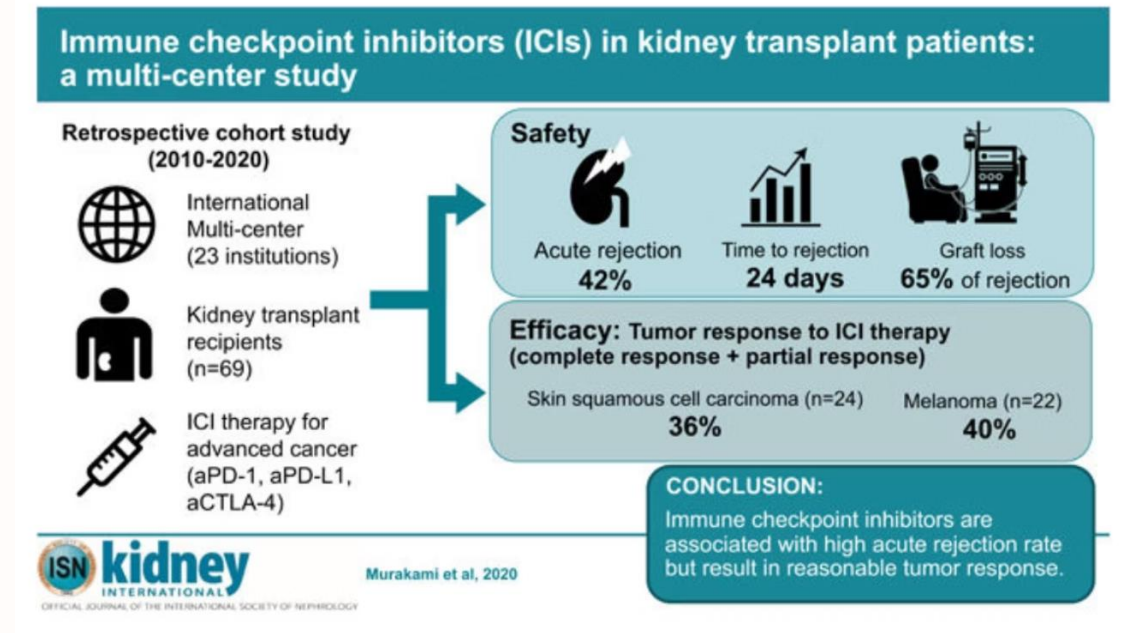
Yosef E et al., Oncologist. 2025

Risque de rejet important

- 40 à 50%, médiane de survenue 4-6 semaines
- Facteurs confondants : différence majeure dans l'IS avec baisse importante des IS et absence de biopsie systématique
- FdR de rejet : inconnus

Perte de greffon

→ Entre 50 à 80 % des patients ayant fait un rejet



65% des patients ont eu une modification de leur IS : **conversion vers imTOR et arrêt des antiprolifératifs**
35% de baisse de l'IS

Facteur protecteur identifié : traitement par **inhibiteur de mTOR** à l'initiation des ICI

Données actuelles : essais randomisés

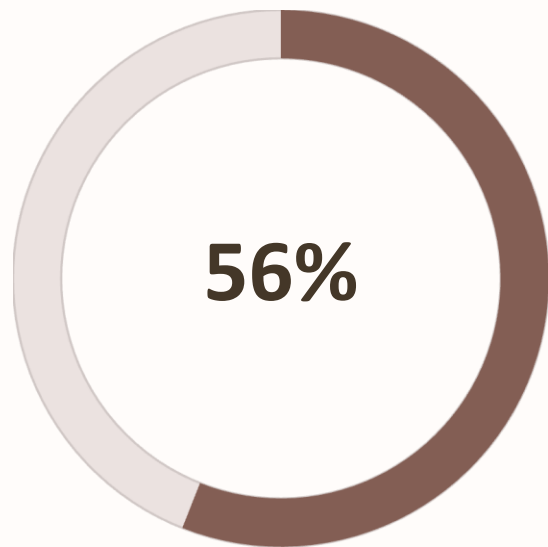
Study title	Immune checkpoint inhibitors in kidney transplant recipients [7]	CONTRAC-1 [6]	Nivolumab + tacrolimus + prednisone ± ipilimumab for kidney transplant recipients with advanced Cutaneous cancers [29]
Authors, Year	Carroll et al., 2022	Hanna et al., 2024	Schenk et al., 2024
Patient Number	17	12	8
Tumor Group	Any advanced cancer otherwise meeting ICI indication	Advanced cSCC	Advanced Skin Cancers
ICI Type	16 patients on Anti-PD1 therapy 1 patient on Anti-PDL1 therapy	Cemiplimab (Anti PD1)	Initial Nivolumab (Anti PD1) in 8/8 patients Transition to Nivolumab + Ipilimumab (anti-CTLA4) in 6/8 patients
Maintenance Immunosuppression	Maintain prior baseline maintenance immunosuppression	mTORi and dynamic prednisone taper ^a	Tacrolimus (trough 2–5 ng/mL) and Prednisone 5 mg daily
Rejection	2/17, 11.7%	0/12, 0%	3/8, 37.5%
Allograft Biopsy Findings	2 cases of ACR	N/A	1 case of ACR, Mixed Rejection (ACR + ABMR) × 2
Extra-Renal Immune Related Adverse Events	1/17, colitis	1/12, colitis	2/8, arthralgia, maculopapular rash
Objective Response Rate	53%	45%	25%

Expérience française

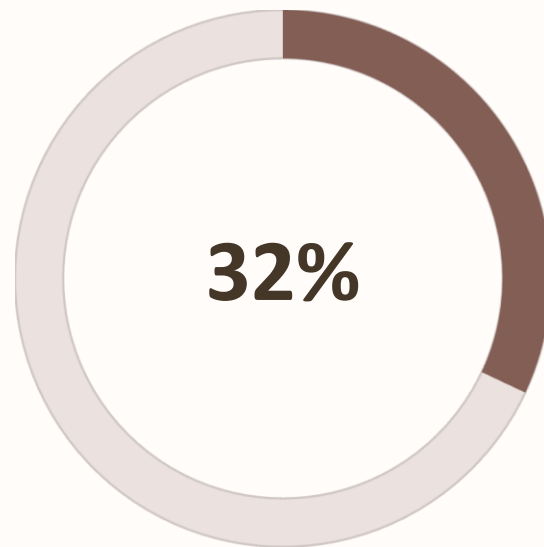
FRANCE

2015-2024

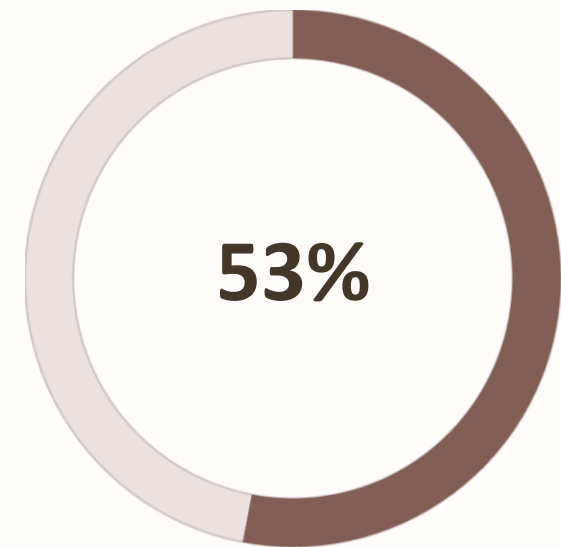
Etude rétrospective multicentrique française impliquant **6 centres de transplantation rénale** :
34 patients transplantés rénaux ayant reçu des inhibiteurs de checkpoint pour une pathologie oncologique.



Cancers cutanés

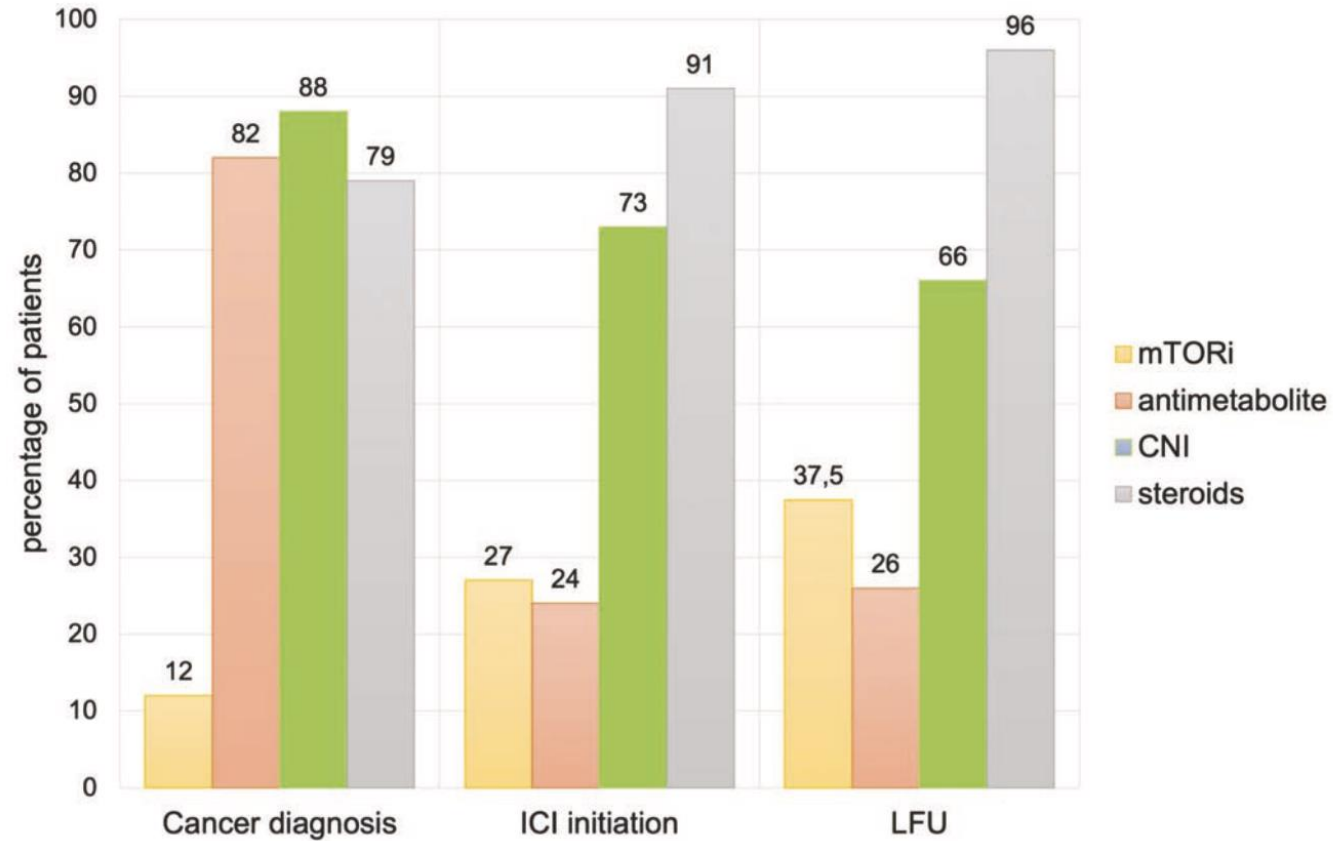


Cancers broncho-pulmonaires



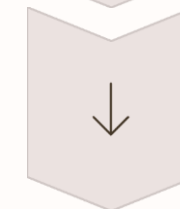
Pembrolizumab

Adaptation du traitement immunosuppresseur



Augmentation

Inhibiteurs mTOR : 12% → 27%
Corticostéroïdes : 79% → 91%



Diminution

Antimétabolites : 82% → 24%



Stratégie

61 % des patients recevaient une trithérapie. Réduction à la double immunosuppression chez 70%

Résultats : efficacité et complications

Efficacité oncologique

38%

Taux de réponse

Réponse objective au traitement

5,5

Survie médiane

Sans progression (mois)

10,7

Survie globale

Médiane (mois)

Résultats : efficacité et complications

Rejets et perte de greffon

26,5%

Prouvé par biopsie

100%

Rejet cellulaire

30% rejet mixte

24j

Médiane de survenue

44%

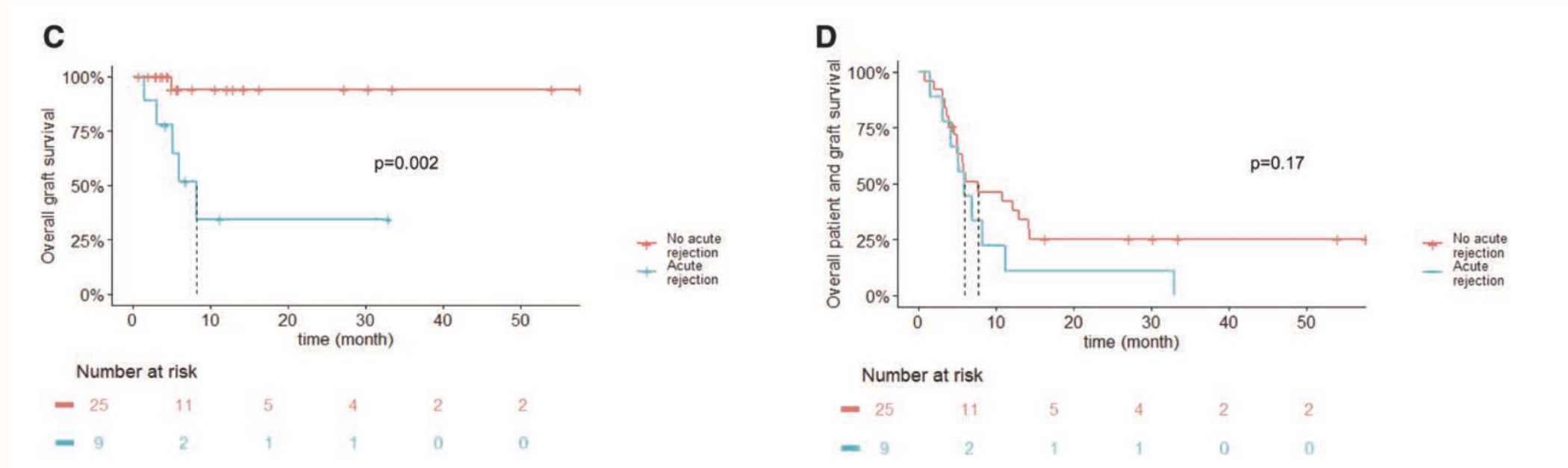
Perte de greffon

12% du total de la cohort

Résultats : efficacité et complications

Variable	AR (N = 9)	No AR (N = 25)	P
ICI to graft rejection, d	52 (24–80)	NA	NA
Creatinine level at rejection, $\mu\text{mol/L}$	537 \pm 343	NA	NA
UPCR at rejection (n = 7), g/g	2.9 (0.3–5.9)	NA	NA
Blood CRP at rejection (n = 7), mg/L	65 \pm 42	NA	NA
Type of rejection, n (%)			
Acute TCMR	6 (66)	NA	NA
Mixed TCMR/AMR	3 (33)		
Acute TCMR grade, n			
Borderline lesions	1		
IA	1	NA	NA
IIA	2		
IIB	3		
Missing data	2		
Treatments of acute rejection, n			
Corticosteroids	8		
Plasma exchange	1	NA	NA
None	1		
AR response to treatments, n (%)			
Complete resolution	3 (33)		
Partial resolution	2 (22)	NA	NA
Graft loss	4 (44)		
Graft nephrectomy, n (%)	3 (33)	NA	NA

Résultats : efficacité et complications

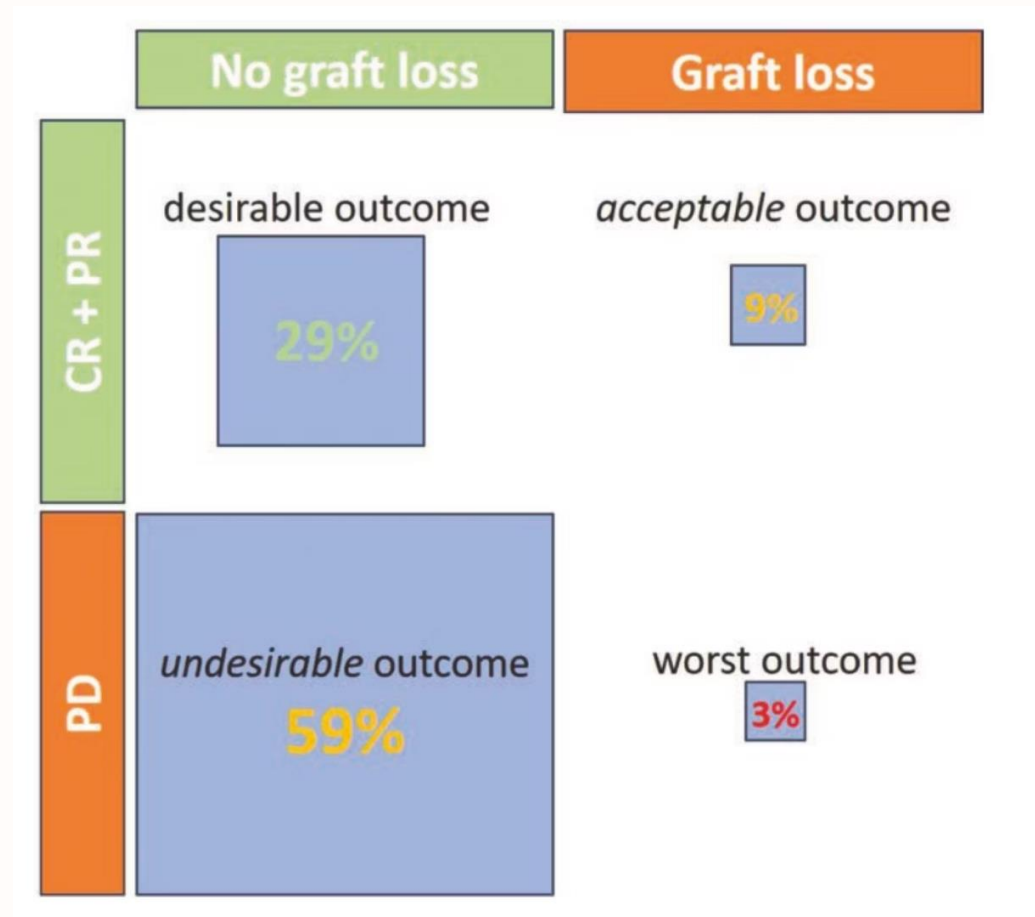


→ La majorité des pertes de greffon = décès avec greffon fonctionnel (62%)

→ Données concordantes avec les études publiées : parmi les patients présentant un rejet, le décès est la cause la plus fréquente de perte de greffon

Portuguese AJ et al., J Natl Compr Canc Netw 2022

Perspectives : vers une décision partagée



Inhibiteurs de checkpoint et régime immunosuppresseur : CONTRACT Study

BOSTON

Etude monocentrique phase I testant le **Cemiplimab** (anti-PD1) chez des patients transplantés rénaux avec CEC avancé

Novembre 2020 à Mars 2023

12 patients transplantés rénaux

Age médian 62 ans

Modification du régime
immunosuppresseur chez tous les patients
(7 à 10 jours avant la première perfusion
d'ICI)

- Inhibiteurs de mTOR (EVE / SIROLIMUS)
- Corticothérapie 10mg avec encadrement
de chaque cycle d'ICI

Cemiplimab 350mg/21 jours

Majoration transitoire de la corticothérapie
: 40mg J-1 jusqu'à J3 de l'ICI puis 20mg J4 à
J6 puis 10mg

Inhibiteurs de checkpoint et régime immunosuppresseur : CONTRACT Study

Efficacité oncologique

46 %

Taux de réponse

Réponse objective au traitement

22,5

Survie médiane

Sans progression (mois)

22,5

Survie globale

Médiane (mois)

AUCUN REJET

Outcomes of Solid Organ Transplant Recipients With Advanced Cancers Receiving Immune Checkpoint Inhibitors

A Systematic Review and Individual Participant Data Meta-Analysis

Nida Saleem, MBBS; Jiayue Wang, MSc; Angela Rejuso, BMSci; Armando Teixeira-Pinto, PhD; Jacqueline H. Stephens, PhD; Annabelle Wilson, PhD; Anh Kieu, MPH; Ryan P. Gately, MBBS; Farzaneh Boroumand, PhD; Edmund Chung, PhD; Billie Bonevski, PhD; Matteo S. Carlino, PhD; Robert Carroll, PhD; Wai H. Lim, PhD; Jonathan C. Craig, PhD; Naoka Murakami, MD, PhD; Germaine Wong, PhD

RESULTS Of 140 studies, 128 studies involving 343 SOTRs treated with ICI were included. Most participants were male (76.9%), kidney transplant recipients (70.9%), with a median (IQR) age of 63 years (14-88 years), and treated with programmed cell death protein-1 inhibitors (72.9%). Within 3 years of ICI initiation, 52.8% (95% CI, 43.9%-61.6%) died of cancers. Acute rejection occurred in 36.2% (95% CI, 30.7%-41.7%) at 1 year, and 18.4% (95% CI, 13.7%-23.1%) experienced graft loss at 1 year. Objective response at 1 year was 31.6% (95% CI, 25.0%-37.7%), with a higher response observed in patients with cutaneous squamous cell carcinoma (cSCC) (61.0% [95% CI, 45.5%-76.4%]) than melanoma (48.5% [95% CI, 26.8%-70.3%]), and other solid organ cancers (26.9% [95% CI, 14.5%-39.3%]). Transplant recipients with melanoma (hazard ratio [HR], 2.29; 95% CI, 1.31-3.99) and solid organ cancers (HR, 2.84; 95% CI, 1.70-4.74) experienced higher rates of cancer-related deaths than those with cSCC. Recipients with melanoma have a higher risk of acute rejection (HR, 2.88; 95% CI, 1.69-4.90) than cSCC. Maintenance with steroids and mammalian target of rapamycin inhibitors (mTORIs) was associated with a lower risk of rejection compared with other immunosuppressive agents (HR, 0.30; 95% CI, 0.14-0.63).

CONCLUSIONS AND RELEVANCE In this study, cancer outcomes in SOTRs receiving ICIs varied by cancer type, with a higher probability of achieving response among those with cSCC than other cancers. Concurrent use of mTORIs and steroids during ICI therapy may reduce the risk of acute allograft rejection.

ICI et transplantation : faut il en avoir peur ?

- Efficacité anti-tumorale comparable à la population générale : 30 à 50% ORR
- Risque de rejet important : 20 à 50 %, majorité de TCMR de mauvais pronostic mais **principale cause de perte de greffon reste le décès : quid du traitement chez patient fragile ?**
- Importance d'adapter le traitement IS : utilisation des inhibiteurs de mTor associé à une corticothérapie
- Facteurs de risques de rejet : double immunothérapie anti-CTLA4 + anti-PD1 et anti-PD1 ou CTLA4 vs anti-PDL1

Gerard AO, Frontiers Immunol. 2025.

- Discussion pluridisciplinaire et coordination entre le centre de transplantation, le néphrologue, l'oncologue et le patient
- Suivi rapproché les 2 premiers mois suivant l'initiation de l'ICI

ICI et transplantation : faut-il en avoir peur ?

