HAL
open science

Impact pronostique de l'exposition pharmacologique aux inhibiteurs de mTOR (mammalian Target of Rapamycin) chez les patients transplantés d'organe solide ayant développé un cancer de novo

Noémie Claudon

To cite this version:

Noémie Claudon. Impact pronostique de l'exposition pharmacologique aux inhibiteurs de mTOR (mammalian Target of Rapamycin) chez les patients transplantés d'organe solide ayant développé un cancer de novo. Médecine humaine et pathologie. 2019. dumas-03129873

HAL Id: dumas-03129873

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03129873

Submitted on 3 Feb 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES

AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 335.2-L 335.10

USPC
Université Sorbonne Paris Cité

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES
Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2019 N° 220

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE
DOCTEUR EN MÉDECINE

Impact pronostique de l'exposition pharmacologique
aux inhibiteurs de mTOR (mammalian Target of Rapamycin)
chez les patients transplantés d'organe solide
ayant développé un cancer de novo

Présentée et soutenue publiquement
le 16 octobre 2019

Par

Noémie CLAUDON
Née le 22 décembre 1989 à Paris (75)

Co-dirigée par M. Le Docteur Benoît Rousseau, PH et

Mme Le Docteur Aude Jobard, PH

Jury :

M. Le Professeur Christophe Tournigand, PU-PH …….. Président

M. Le Professeur Cristos Chouaid, PU-PH

M. Le Professeur Philippe Grimbert, PU-PH

Mme Le Docteur Anne Hulin, PH

BY NC ND

Université Sorbonne Paris Cité

Remerciements

Cher Professeur Tournigand, je vous remercie d'avoir accepté d'être le président du jury de ma thèse. J'ai grandement apprécié travailler dans votre service. Votre humanité, votre disponibilité pour vos patients et les personnes de votre service sont une grande inspiration pour moi. Merci de la confiance que vous me témoignez en me laissant continuer l'aventure dans votre unité.

Cher Benoît, je te remercie de m'avoir encadrée pour cette thèse. Merci pour ta disponibilité, tes conseils avisés et ce malgré ton départ outre-Atlantique.

Chère Aude, je te remercie d'avoir accepté d'être la codirectrice de cette thèse. Merci pour le temps passé et tes précieux conseils. Tu es une des rencontres les plus importantes de mon internat ; mon parcours n'aurait pas été le même sans toi.

Je souhaite remercier le Dr Anne Hulin d'avoir accepté de faire partie du jury de cette thèse. Merci pour votre aide précieuse pour le recueil des données pharmacologiques.

Je souhaite remercier le Professeur Chouaid et le Professeur Grimbert d'avoir accepté de faire partie du jury de ma thèse.

Merci à tous les médecins que j'ai pu rencontrer durant mon internat.

Merci à tous mes co-internes, toutes les équipes paramédicales ainsi que toutes les secrétaires. Plus particulièrement, je souhaite remercier Emmanuelle et Pauline, mes deux fidèles amies d'oncologie.

Merci à tous mes amis de la fac, les asticots et la « dream team P5 ». Plus particulièrement, merci Louise d'avoir été la « rencontre » de la fac, un soutien inestimable et une de mes plus belles amitiés.

Merci à toutes mes « vieilles» amies : Aurélie, Brune, Charlotte, Inès, les Jum's, Marich, Marie-Lou, Philou, Sibylle.

Ma chère famille, merci d'être si présente et de m'avoir soutenue tout le long de mes études. Merci de m'avoir permis d'améliorer mon niveau médical grâce à vos multiples sollicitations ! Une pensée plus particulière pour Maman.

Mon cher JM, merci pour ton soutien et le temps passé sur cette thèse.

Table des matières

REMERCIEMENTS **1**

TABLE DES ABRÉVIATIONS **4**

TABLE DES ILLUSTRATIONS **5**

INTRODUCTION **7**

CHAPITRE 1 : PARTICULARITÉS DES CANCERS CHEZ LES PATIENTS TRANSPLANTÉS **8**
1) ÉPIDÉMIOLOGIE DES CANCERS CHEZ LES TRANSPLANTÉS 8
2) PRONOSTIC DES CANCERS APRÈS TRANSPLANTATION 12
CHAPITRE 2 : LES IMMUNOSUPPRESSEURS **14**
1) LES IMMUNOSUPPRESSEURS, EXCEPTÉ LES INHIBITEURS DE MTOR 14
2) LES INHIBITEURS DE MTOR 17
CHAPITRE 3 : INTRODUCTION DES INHIBITEURS DE MTOR DANS LES CANCERS *DE NOVO* CHEZ LES PATIENTS TRANSPLANTÉS **29**
1) ETAT DES LIEUX 29
2) EXPÉRIENCE DE LA COHORTE DE PATIENTS TRANSPLANTÉS AVEC CANCER *DE NOVO* DE L'HÔPITAL HENRI MONDOR 33

MATÉRIEL ET MÉTHODES **34**

CHAPITRE 1 : PATIENTS **34**
CHAPITRE 2 : DONNÉES COLLECTÉES **35**
1) FACTEURS DE RISQUE DE CANCER 35
2) FACTEURS PRONOSTIQUES DE CANCER 36
3) INTRODUCTION DES INHIBITEURS DE MTOR ET LES DONNÉES PHARMACOLOGIQUES 36
4) PRISE EN CHARGE DU PATIENT 37
5) OBJECTIFS DE CETTE ÉTUDE 37
6) DONNÉES DE SURVIE 38
CHAPITRE 3 : ANALYSES STATISTIQUES **38**

RÉSULTATS **39**

CHAPITRE 1 : CARACTÉRISTIQUES DE LA POPULATION **39**
CHAPITRE 2 : CARACTÉRISTIQUES DU TRAITEMENT PAR INHIBITEUR DE MTOR DANS LE GROUPE MTOR **45**
CHAPITRE 3 : EXPOSITION PHARMACOLOGIQUE **51**
CHAPITRE 4 : LES DONNÉES DE SURVIE **57**

DISCUSSION **64**

CHAPITRE 1 : CONTEXTE DE L'ÉTUDE **64**
CHAPITRE 2 : LA POPULATION SOUS INHIBITEURS DE MTOR **64**
1) COMPARAISON ENTRE LA POPULATION DE LA COHORTE GÉNÉRALE ET DU BRAS MTOR 64

2) COMPARAISON ENTRE LES CANCERS DÉVELOPPÉS 65
3) COMPARAISON ENTRE LES TRAITEMENTS IMMUNOSUPPRESSEURS 66
CHAPITRE 3 : LES INHIBITEURS DE MTOR ET L'EXPOSITION PHARMACOLOGIQUE 66
CHAPITRE 4 : LES DONNÉES DE SURVIE 68
4) CHAPITRE 5 : LES LIMITES DE L'ÉTUDE 70

CONCLUSION 72

BIBLIOGRAPHIE 73

ANNEXE 1 78

Table des abréviations

- ADN : acide désoxyribonucléique
- AMM : autorisation de mise sur le marché
- CBC : carcinome basocellulaire
- CNI : inhibiteurs de la calcineurine
- CNIL : commission nationale de l'informatique et des libertés
- CSC : carcinome spino cellulaire
- EBV : Epstein Barr Virus
- EVR : évérolimus
- HPV : papillomavirus
- HR : hazard ratio
- IC 95% : intervalle de confiance à 95%
- LNH : lymphome non hodgkinien
- MMF : mycophénolate mofétil
- mTOR : mammalian target of rapamycin
- N+ : envahissement ganglionnaire tumoral
- OR : odd ratio
- ORL : oto-rhino-laryngologie
- SG : survie globale
- SSP : survie sans progression
- SRL : sirolimus
- VHB : virus de l'hépatite B
- VHC : virus de l'hépatite C
- VIH : virus de l'immunodéficience humaine

Table des illustrations

Figures

Figure 1 : Facteurs de risque de cancer chez les patients transplantés..... 11
Figure 2 : Structure des complexes mTORC1 et mTORC2 et cibles des inhibiteurs de mTOR 18
Figure 3 : Représentation schématique de la voie de transduction PI3K/AKT/mTOR 19
Figure 4 : Diminution de l'angiogenèse tumorale due à l'inhibition de mTOR 21
Figure 5 : Augmentation de la quantité et de la qualités de lymphocytes T CD8+ par la rapamycine 24
Figure 6 : algorithme de la gestion des cancers post transplantation chez les patients transplantés rénaux et hépatiques……..31
Figure 7 : Diagramme de flux de la population de l'étude : groupe mTOR 40
Figure 8 : Diagramme en boîte du délai entre l'introduction d'inhibiteur de mTOR et le diagnostic du cancer 46
Figure 9 : Durée médiane de traitement par inhibiteurs de mTOR..... 48
Figure 10 : Survie sans arrêt des inhibiteurs de mTOR 48
Figure 11 : Ensemble des posologies des inhibiteurs de mTOR : sirolimus et évérolimus 52
Figure 12 : Evolution des concentrations résiduelles individuelles de sirolimus au cours du temps 53
Figure 13 : Evolution des concentrations résiduelles individuelles d'évérolimus au cours du temps 54
Figure 14 : Survie globale à partir du diagnostic métastatique selon le type d'inhibiteurs de mTOR..... 58
Figure 15 : Survie globale à partir du diagnostic métastatique selon le type d'immunosuppresseur 59
Figure 16 : Survie globale à partir du diagnostic métastatique selon la concentration résiduelle des inhibiteurs de mTOR..... 61
Figure 17 : Survie globale à partir du diagnostic métastatique selon la concentration résiduelle des inhibiteurs de mTOR en comparaison avec les patients non traités par inhibiteurs de mTOR..... 62
Figure 18 : Survie sans arrêt du traitement par inhibiteurs de mTOR selon les concentrations résiduelles..... 63

Tableaux

Tableau 1 : Les principaux effets exercés par les immunosuppresseurs sur les cellules du système immunitaire……15
Tableau 2 : Caractéristiques de la population générale et du groupe mTOR 40
Tableau 3 : Caractéristiques des cancers de novo développés chez les patients transplantés dans la population générale de transplantés et dans le groupe mTOR..... 42
Tableau 4 : Immunosuppresseurs reçus par les patients avant le diagnostic du cancer..... 43
Tableau 5 : Délai entre l'introduction d'inhibiteur de mTOR et le diagnostic du cancer 45
Tableau 6 : Durée du traitement par inhibiteurs de mTOR en mois..... 46
Tableau 7 : Caractéristiques du traitement par inhibiteur de mTOR..... 49
Tableau 8 : Doses des inhibiteurs de mTOR 50
Tableau 9 : Nombre de modifications de doses des inhibiteurs de mTOR..... 50
Tableau 10 : Résultats des dosages PK par molécule et au moment du diagnostic de cancer métastatique..... 55

Introduction

Chaque année en France, plus de 5000 organes solides sont greffés. En 2017(1), 6105 greffes ont été réalisées et 5781 en 2018(2), avec une majorité de greffes rénales et hépatiques. La survie de la population greffée, rapportée dans les registres nationaux et internationaux, ne cesse d'augmenter, du fait de l'amélioration des traitements immunosuppresseurs, de la diminution du nombre de rejets aigus ou grâce à une meilleure prise en charge des infections opportunistes. Alors que la population des patients transplantés vieillit, d'autres complications surviennent, liées à l'immunosuppression chronique. Les cancers deviennent, ainsi une des causes principales de mortalité dans cette population, la deuxième après les maladies cardiovasculaires(3). En effet, les patients transplantés ont un risque plus élevé de développer un cancer par rapport à la population générale, avec un risque relatif estimé entre 2 et 4 selon les études(4)(5)(6). Dans cette population, certaines études suggèrent que le pronostic des cancers au stade métastatique est moins bon que chez les patients non transplantés(7). Les résultats d'une étude monocentrique française rétrospective, menée par Rousseau et al.(8), en analyse multivariée suggèrent que l'introduction des inhibiteurs de mTOR suite au diagnostic d'un cancer *de novo* chez un patient transplanté d'organes solides, pourrait améliorer le pronostic du cancer, notamment augmenter la survie globale.

L'objet de cette thèse est de compléter cette étude afin d'évaluer l'impact pronostique de l'exposition pharmacologique aux inhibiteurs de mTOR chez les patients transplantés d'organe solide ayant développé un cancer *de novo*, hors cancers cutanés.

Chapitre 1 : particularités des cancers chez les patients transplantés

1) Épidémiologie des cancers chez les transplantés

En France, une étude épidémiologique a été réalisée à partir de la base de données CRISTAL de l'Agence de biomédecine(9). Cette étude concernant les patients greffés entre 1990 et 2005, a montré une augmentation du risque de cancer chez cette population par rapport à la population générale avec un risque relatif de 2,6 (IC95% : 2,5-2,7). La prévalence globale du cancer solide, hors carcinomes cutanés, était de 7%, dans cette cohorte. En prenant en considération tous cancers et tous types de greffes, l'incidence cumulée à 10 ans est estimée, dans cette étude, à 8,6%, dont 1,7% de lymphomes non hodgkiniens. Le risque de développer un cancer semblait lié au type d'organe greffé. Cette observation est étayée par les résultats d'une étude de grande ampleur de la Mayo Clinic(10), avec une cohorte de 534 472 transplantés et 53 783 cancers *de novo* identifiés. L'incidence de tumeurs malignes à 15 ans était de 13,2% (IC95% : 13,0-13,4%) chez les patients greffés de rein +/- pancréas, de 17,9% (IC95% 15,9%-19,8%) chez les patients greffés du pancréas, 15,2% (IC95% : 14,9%-15,5%) chez les patients greffés hépatiques, 28,1% (IC95% 27,5%-28,7%) pour les greffes cardiaques et 25,6% (IC95% 24,8%-26,3%) chez les patients greffés du poumon.

En analyse multivariée, les facteurs de risque statistiquement associés au risque de développer un cancer étaient :

- un nombre de médicaments immunosuppresseurs supérieur ou égal à deux, suggérant que le surrisque observé pour certains types de greffe pourrait être lié à l'intensité de l'immunosuppression
- l'âge avancé,
- le sexe masculin,
- une origine caucasienne
- un antécédent de cancer chez le receveur,
- un âge avancé et l'origine caucasienne du donneur.

Engels et al, en 2011(5), ont publié dans JAMA une étude sur le risque de cancer chez les patients transplantés d'organes solides. La cohorte utilisait les données de patients greffés inscrits sur le registre scientifique des patients transplantés aux USA entre 1987 et 2008, ainsi que des données issues des registres régionaux des cancers. L'incidence était estimée à 1375

par 100 000 personnes-années. Dans cette étude le risque global de cancer était lui aussi deux fois plus élevés par rapport à la population générale. L'incidence des cancers liés à des infections virales chroniques était plus élevée, tels que les carcinomes épidermoïdes de l'anus, de l'oropharynx, de la vulve liés à l'HPV, le carcinome hépatocellulaire lié au VHB ou au VHC ou le sarcome de Kaposi lié à l'HHV8. Le risque n'était pas plus élevé pour les cancers du col de l'utérus probablement en raison d'un dépistage efficace des lésions précancéreuses à HPV. Les lymphomes non hodgkiniens (LNH) souvent liés à l'EBV étaient le type de cancer (hors carcinomes cutanés) avec le risque le plus élevé, chez les patients transplantés, SIR = 7,54 (7,17 à 7,93). Les LNH avaient une incidence plus élevée en cas de greffe du poumon et bien moindre en cas de greffe rénale.

A titre de comparaison à une autre situation d'immunosuppression chronique, le risque de cancer chez les patients transplantés semble similaire à celui des patients infectés par le VIH. Toutefois, certains cancers ont un risque plus élevé chez les patients transplantés, comparés aux patients VIH positifs, notamment le cancer du colon et le cancer de la thyroïde. Ces résultats sont confirmés par une méta-analyse(11) comparant les cancers développés chez des personnes vivant avec le VIH à ceux des personnes transplantées d'organes solides. Le risque de cancer de vessie était augmenté chez les patients greffés par rapport à la population générale, ce qui n'était pas le cas chez les patients atteints du VIH.

Par ailleurs, il existe une association forte entre le site primitif du cancer et l'organe greffé, avec un surrisque de cancer de l'organe greffé. Dans la métaanalyse précédemment citée, les auteurs ont fait une analyse plus approfondie des cancers des organes les plus fréquemment transplantés : poumon, foie et rein. Le LNH et ces 3 cancers représentaient 43% de tous les cas de cancers de la cohorte, versus 21% dans la population générale américaine. Le risque de cancer du poumon était plus élevé chez les patients greffés pulmonaires, idem pour le cancer du rein et les patients greffés rénaux, et de même que pour le foie.

On notera que les cancers de la prostate et du sein ont une incidence cumulative inchangée par rapport à la population générale voire diminuée(12).

À partir de l'âge de 60 ans, les patients transplantés présentent un risque relatif moins élevé de développer un cancer par rapport à la population générale(13), le risque relatif est maximal chez les enfants.

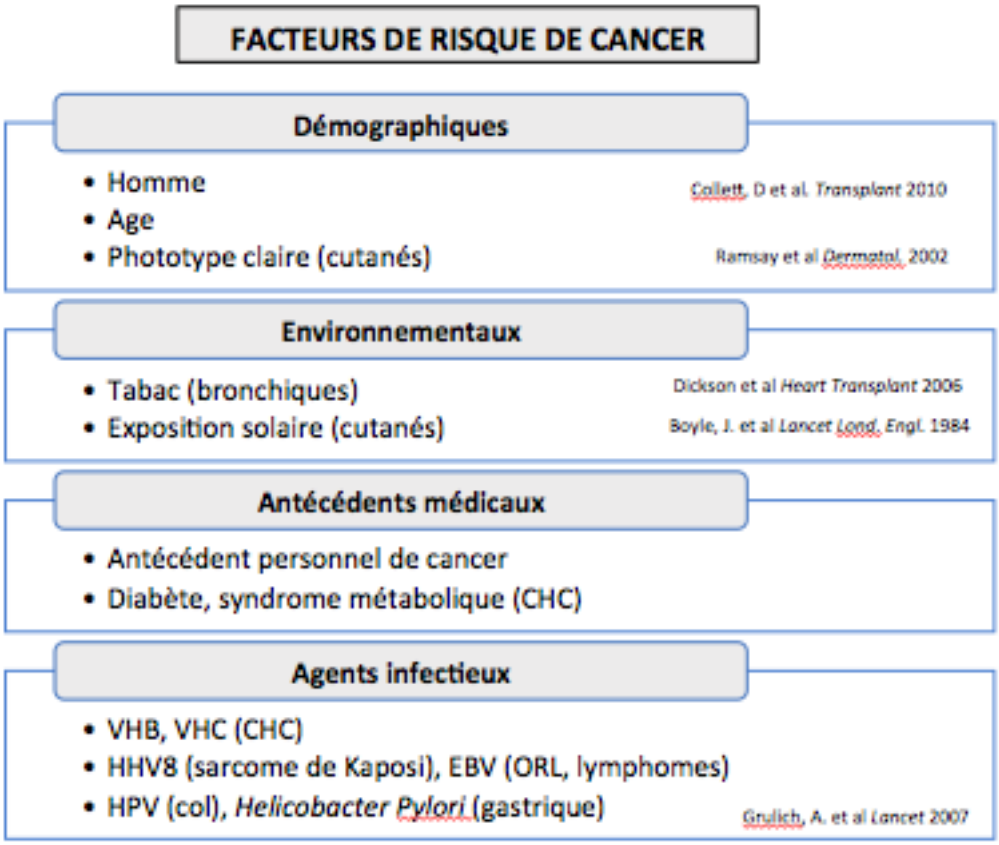
1.1. Facteurs de risque liés au receveur

Chez les patients transplantés, des facteurs de risque individuels favorisant les cancers *de novo* identifiés sont (figure 1) :

- leurs caractéristiques démographiques
- des facteurs environnementaux
- des antécédents médicaux
- les infections chroniques.

Les caractéristiques démographiques telles que le sexe masculin, l'âge avancé(14) et le phototype clair augmentent le risque de développer un cancer après une transplantation d'organe solide(15). L'exposition à des carcinogènes notamment le tabac et le soleil favorise des risques de cancers spécifiques, respectivement cancer bronchique(16) et cancers cutanés(17). Par ailleurs, les patients ayant un antécédent personnel de cancer ont un risque de récidive de ce cancer. Le diabète et le syndrome métabolique sont associés à un risque accru de développer un carcinome hépatocellulaire(18). Certaines infections chroniques connues pour augmenter le risque de cancer dans la population générale, sont aussi un facteur de risque de développer une néoplasie chez les patients transplantés. Ainsi, les hépatites B et C chroniques favorisent le risque de carcinome hépatocellulaire(19). De la même manière, le virus Epstein-Barr (EBV) favorise les lymphomes chez les patients transplantés, le papillomavirus (HPV) les carcinomes épidermoïdes du col de l'utérus, de la vulve, du pénis et ORL, HHV8 les sarcomes de Kaposi, et Helicobacter Pilori les cancers gastriques(20).

Figure 1 : Facteurs de risque de cancer chez les patients transplantés



1.2. Facteurs de risque liés au donneur

Le risque lié au donneur semble moins important. Un patient ayant un cancer actif connu (excepté le carcinome baso-cellulaire) ne peut être donneur d'organe, en raison d'un risque de transmission estimé à 45% même si l'organe prélevé est macroscopiquement sain(21). Un patient avec un antécédent de cancer peut être donneur d'organes si le délai entre le traitement radical et le prélèvement est d'au moins 45 mois. Les recommandations européennes actuelles préconisent d'éviter la transplantation d'organes à partir de donneurs ayant un antécédent de cancer. La décision de prélever un organe chez un patient avec un antécédent de cancer sera soumise à un avis d'expert par l'agence de biomédecine, qui prend en compte l'histoire naturelle du cancer, notamment le risque de récidive tardive et de dissémination de celui-ci. Du fait de ces mesures préventives, la transmission d'une tumeur indétectable issue du donneur est un événement très rare : sur l'analyse d'une cohorte de 34 933 donneurs et 108 062 patients greffés entre 1997 et 2001, 21 cas de cancer transmis par le donneur ont été retrouvés(21).

1.3. Facteurs de risque liés aux traitements immunosuppresseurs

La durée et l'intensité de l'immunosuppression semblent avoir un impact sur le risque de développer un cancer, chez les patients transplantés.

En effet, l'incidence des cancers augmente avec la durée totale des traitements immunosuppresseurs. Une revue systématique de la littérature, menée par Guttierez-Dalmau et Campistol, révèle une tendance à l'augmentation de l'incidence du cancer chez les patients avec une allogreffe rénale selon la durée d'immunosuppression : de 3,9% à 14,9% (selon le type de cancer) à trois ans, elle atteignait 3,9% - 39% à dix ans, puis à 13,9% - 50% à 20 ans et jusqu'à 80% trente ans après la transplantation(22). Cette revue suggère aussi que l'incidence des cancers augmente aussi avec l'intensité de l'immunosuppression. En effet, le risque de cancers augmente avec le nombre d'immunosuppresseurs. Une trithérapie immunosuppressive majore le risque de cancers par rapport à une bithérapie(23).

En outre, la concentration sérique et les doses d'immunosuppresseurs pourraient jouer un rôle dans l'oncogenèse. Une étude a comparé le risque de cancer chez des patients transplantés rénaux avec une bonne exposition à la ciclosporine (concentration de ciclosporine dans le sang à 150-250 ng/mL) versus une faible exposition ciclosporine (75-125 ng/mL)(24). Après 66 mois de suivi, 37 sur 115 patients correctement exposés à la ciclosporine ont développé un cancer versus 23 sur 116 patients faiblement exposés ($p<0,034$).

L'activité pro-tumorale de chaque immunosuppresseur sera détaillée dans un chapitre ultérieur.

2) Pronostic des cancers après transplantation

En général, l'âge de survenue des différents cancers chez les patients transplantés semble plus jeune que dans la population générale. Le diagnostic du cancer semble être réalisé le plus souvent à un stade localement avancé, voire d'emblée métastatique. Les récidives des cancers semblent plus précoces. Mais, ces observations sont à nuancer. En effet, une étude publiée en 2015(25), portant sur une cohorte de 7322 cancers chez des patients transplantés parmi 6,4 millions de cancers diagnostiqués entre 1996 et 2010 dans la population générale, a montré que le diagnostic a tendance à être réalisé à un stade plus avancé pour le mélanome et le cancer de la vessie chez les patients transplantés (idem pour les patients VIH positifs) par rapport aux autres patients. En revanche, pour les cancers du sein féminins et les cancers de la

prostate, les patients transplantés bénéficient souvent d'un diagnostic plus précoce que la population générale, ce qui n'est pas le cas pour les patients infectés par le VIH. Cela pourrait être en lien avec une surveillance accrue des patients transplantés et d'une différence d'accès aux soins (dans le cadre du système de santé américain).

Très récemment en janvier 2019, les résultats d'une étude américaine menée par d'Arcy et al ont été publiés sur la mortalité par cancer chez les patients transplantés par rapport aux patients non transplantés(7). Il s'agit une étude rétrospective exploitant les données de registres nationaux de transplantations et de cancers, entre 1987 et 2014, soit 11 416 cancers chez des patients transplantés. Pour la majorité des cancers, la mortalité spécifique par cancer était significativement plus élevée que dans la population générale. Cette augmentation était particulièrement élevée pour les mélanomes avec HR à 2,59 (IC95% : 2,18-3,00), les cancers du sein avec HR à 1,88 (IC95% 1,61-2,19), les cancers de la vessie avec HR à 1,85 (IC95% : 1,58-2,17), et les cancers colorectaux avec HR à 1,77 (IC95% : 1,60-1,96). Globalement, la mortalité spécifique semblait plus élevée pour la plupart des cancers. Cette association était toujours significative après ajustement sur le traitement oncologique de première intention. Dans la majorité des cas de diagnostic de cancer, l'augmentation était encore plus importante chez les patients présentant une maladie localisée accessible à un traitement curatif. En effet, les patients transplantés sont moins en capacité de recevoir le traitement optimal de première intention de type chirurgie ou radiothérapie, en comparaison aux autres patients atteints d'un cancer. De plus, les cancers à priori curables pourraient avoir un risque accru de micrométastatses, ou d'échappement à l'immunosurveillance chez ces patients sous immunosuppresseurs. En revanche, la mortalité par cancer du foie était réduite de 40% chez les patients greffés du foie. Cela pourrait être lié à un diagnostic très précoce et une meilleure qualité du foie greffé par rapport aux patients atteints d'un cancer du foie en population générale. *A contrario,* la mortalité semblait plus élevée pour les cancers du poumon chez les patients transplantés pulmonaires et pour les cancers du rein chez les patients transplantés rénaux. Ces résultats peuvent être nuancés par l'étude de Rousseau et al(8), où la survie semble bonne au stade localisé, lorsque les patients ont accès à un traitement oncologique optimal. Cette discordance de résultats pourrait être lié au fait que les patients soient suivis et traités dans un centre expert, alliant équipes de transplantation et de prise en charge du cancer.

Chapitre 2 : les immunosuppresseurs

1) Les immunosuppresseurs, excepté les inhibiteurs de mTOR

Trois principaux mécanismes peuvent expliquer les tumeurs *de novo* chez les patients transplantés : les propriétés pro-oncogènes propres de certains immunosuppresseurs, le risque accru de réactivation de virus oncogènes et l'immunosurveillance altérée vis à vis des cellules tumorales. Les effets sur l'immunosurveillance tumorale sont hétérogènes en fonction des schémas thérapeutiques d'immunosuppresseurs. Dans le processus tumoral malin, le système immunitaire est fondamental en jouant à la fois un rôle d'élimination des cellules tumorales mais aussi un rôle sur la prolifération cellulaire en adaptant le microenvironnement tumoral(26).
Un article australien(27), paru en 2019 a étudié l'impact exercé par différentes classes d'immunosuppresseurs sur les cellules immunitaires, en particulier sur les cellules dendritiques, principaux régulateurs de l'équilibre entre immunosurveillance et tolérance immunitaire.

Dans cette partie, nous allons nous intéresser à chaque classe d'immunosuppresseurs, excepté les inhibiteurs de mTOR qui seront détaillés dans une partie dédiée compte-tenu de l'objectif de cette thèse :

- Les corticoïdes : l'effet pro-tumoral des corticoïdes est débattu. La plupart des effets sur le système immunitaire médiés par les corticoïdes sont dus à leur capacité à induire l'apoptose des cellules immunitaires, en particulier des lymphocytes T, des monocytes et des macrophages. Mais il semble difficile d'établir le rôle pro-tumoral ou non, en raison de l'association constante avec d'autres médicaments immunosuppresseurs. Une étude rétrospective sur le sevrage ou non des corticoïdes dans la stratégie immunosuppressive, n'a pas montré de variations sur l'incidence des cancers(28). Une étude prospective serait nécessaire pour répondre clairement à cette question. Cependant, au vu des données de la littérature, leur rôle dans l'apparition des cancers *de novo*, chez les patients transplantés est probablement limité. En effet, les corticoïdes sont principalement utilisés en post-transplantation immédiate et sont

rapidement arrêtés après une transplantation hépatique notamment, ou poursuivis à dose minimale dans les autres types de greffe.

- Azathioprine (antimétabolite) : ce médicament est toujours en association, principalement avec la Ciclosporine et la prednisolone. Il augmente surtout le risque de cancer de la peau, notamment par ses propriétés photo sensibilisantes, en potentialisant l'effet des rayons UVA par majoration des dommages sur l'ADN(29)(24).

- Mycophénolate Mofétil (antimétabolite) : il est surtout utilisé avec les inhibiteurs de la calcineurine. Il augmente fortement le risque d'infections opportunistes, notamment le CMV, mais ne semble pas avoir un effet pro-tumoral propre(30). Il est essentiellement utilisé dans les protocoles de transplantation hépatique.

- Les inhibiteurs de la calcineurine (CNI) (Ciclosporine et Tacrolimus) : une étude bavaroise parue en 2013(31) suggère que le risque de cancer *de novo* est deux fois plus élevés avec le Tacrolimus qu'avec la Ciclosporine chez les transplantés hépatiques, avec un risque plus élevé chez les patients de sexe masculin et plus âgés. Une autre étude hollandaise parue en 2010(32) montre que la ciclosporine est un facteur de risque indépendant de cancer *de novo* chez les transplantés hépatiques. Il apparaît que le taux de cancer *de novo* est augmenté chez les patients depuis 2004. Les auteurs suggèrent que cela correspond à l'instauration d'une surveillance de la concentration sanguine 2h après la prise de Ciclosporine pour optimiser l'immunosuppression avec une diminution du taux de rejet aigu mais au prix de la survenue de cancers *de novo* plus fréquents. En plus de leur capacité à inhiber les réponses immunitaires, les CNI pourraient aussi favoriser la tumorigenèse en entravant l'immunité antivirale, en soutenant les dommages causés par l'ADN ou en régulant la croissance ou en produisant des cytokines pro angiogéniques comme les TGF-β, IL-10, ou VEGF-2(33). Par ailleurs, les CNI ont un rôle médiateur de l'activation de l'oncogène RAS, qui a des effets pro-angiogéniques via le VEGF et d'inhibition de la réparation de l'ADN. Ainsi, en modèle murin, on retrouve une augmentation de l'incidence des métastases d'adénocarcinomes pulmonaires sous Ciclosporine, suggérant que ce médicament augmente la progression et le processus de dissémination par diminution de l'immunosurveillance(34).

Tableau 1 : Les principaux effets exercés par les immunosuppresseurs sur les cellules du système immunitaire *(d'après l' étude de Cangemi et al(27))*

Classes thérapeutiques		Impact sur les cellules immunitaires
Corticoïdes		• Altération de la fonction des monocytes et des macrophages • Diminution du niveau des LT CD4 circulants
Anti métabolites	Azathioprine	• Interférence avec la stimulation et la prolifération des LT
	Mycophénolate Mofetil	• Réduction significative de l'expression de CD107 dans les cellules NK • Réduction significative de la production d'IFN-gamma par les cellules NK
Inhibiteur de la calcineurine		• Inhibition de la phosphorylation de NF-kB dans les LT CD3+, CD4+ et CD8+ • Inhibition de la différentiation des cellules T naives • Préservation d'un nombre stable de cellules NK • Réduction de la production d'IL 2 et de TNF-alpha par les macrophages • Perturbation de la maturation des cellules dendritiques in vitro • Altération de la production d'IL 2 par les cellules dendritiques
Inhibiteurs de mTOR		• Altération de la prolifération des lymphocytes B • Altération de cellules B mémoires CD19+ CD27+ • Augmentation de l'expression de Tregs • Réduction du nombre de cellules NK • Induction de l'apoptose des macrophages • Altération de la fonction et de la maturation des cellules dendritiques

Il est intéressant de souligner qu'une étude australienne réalisée sur un échantillon australien, de 87 cancers *de novo* chez des patients transplantés rénaux, montre que les réductions de l'immunosuppression par le retrait d'un ou plusieurs médicaments immunosuppresseurs, après le diagnostic d'un cancer hématologique ou cancer solide, n'ont pas d'impact sur la survie globale, et n'augmentent pas le taux de rejets(35). Ces résultats corroborent ceux de l'étude de B.Rousseau et al montrant en analyse multivariée que la simple diminution de

l'immunosuppression ne semble pas avoir d'impact sur la survie globale après cancer chez les patients transplantés rénaux ou hépatiques.

2) Les inhibiteurs de mTOR

2.1. Rapamycine et mTOR

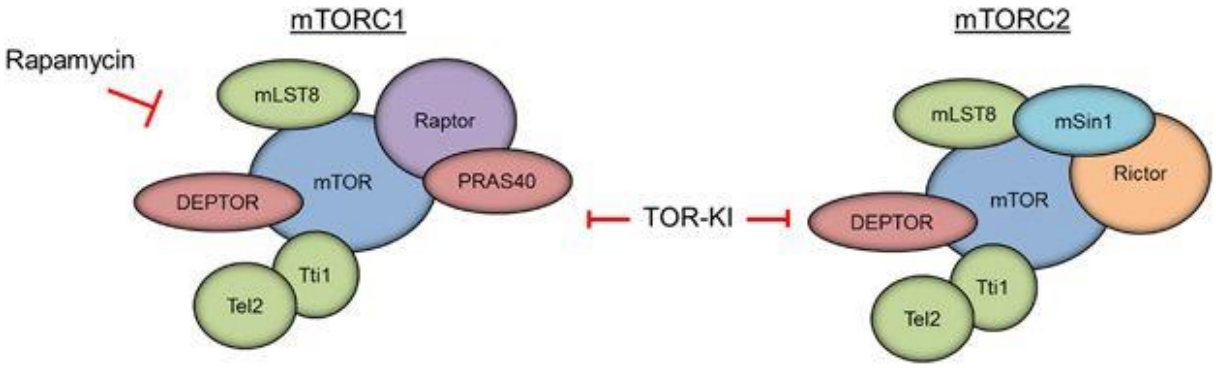
Il y a une cinquantaine d'années, sur l 'île de Pâque a été découvert, un macrolide : la Rapamycine (Rapa), produit de la bactérie *Streptomyces hygroscopicus*. Dans les années 90, les protéines TOR (*Target of Rapamycin*) ont été identifiées chez les levures, par la mise en évidence d'une résistance aux effets antiprolifératifs du complexe FK-BP12/Rapa si les gènes TOR1 et TOR2 étaient mutés au niveau du domaine FRB (FKBP-*rapamycin binding domain*) localisé en N-terminal, ce qui empêche le complexe FKBP12/Rapa de se lier à TOR et de l'inhiber(36)(37)(27).

Puis, une protéine humaine a été isolée, s'associant au complexe FKBP12/Rapamycine, et homologue au produit protéique des gènes TOR1 et TOR2 chez les levures. Celle-ci a été appelée mTOR (*mammalian* TOR).

- La protéine kinase mTOR, de 280 kDa est le centre catalytique de deux complexes protéiques distincts : mTORC1 et mTORC2 (figure 2). Si mTOR est associée à Raptor *(regulatory associated protein of mTOR)* et d'autres protéines (mLST8, PRAS40 et FKBP38), elles forment le complexe mTORC1. Le complexe remplit sa fonction en phosphorylant deux kinases (p70S6 et 4E-BP1) et régule l'expression des protéines qui favorisent la prolifération et la survie cellulaire, comme c-Myc, cycline D1 et STAT3.
- Si mTOR est associée à Rictor et d'autres protéines (MAPKAP1, PRR5/PRRR5L, Mlst8 et Deptor), elles forment le complexe mTORC2. Ce complexe phosphoryle et active directement l'oncogène AKT, régulateur de la prolifération et la croissance cellulaire. mTORC2 a aussi une action sur la structuration du cytosquelette actine, via une voie de signalisation dépendante de GTPases. En effet, la diminution de l'expression de mTORC2 empêche la polymérisation de l'actine et l'expansion cellulaire.

La Rapamycine associée à FKBP12 inhibe seulement mTORC1, et non mTORC2(38), alors que les inhibiteurs de mTOR, tels que le sirolimus et l'évérolimus ont un effet sur les deux complexes.

Figure 2 : Structure des complexes mTORC1 et mTORC2 et cibles des inhibiteurs de mTOR *(d'après Cancer and the tumor microenvironment (39))*



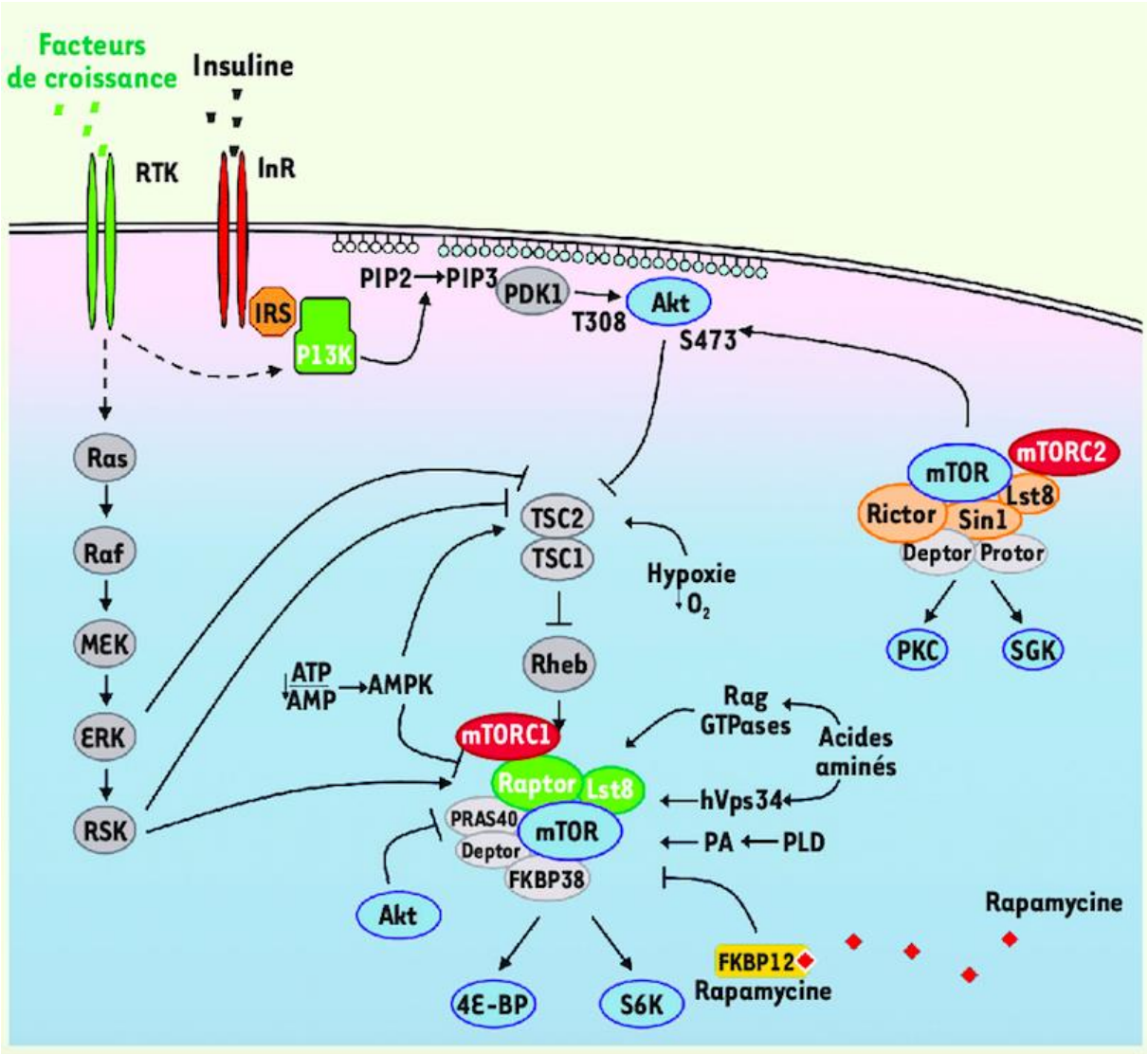
2.2. Régulation de la voie mTOR

Les facteurs de croissance activant les récepteurs à activité tyrosine kinase (RTK) et le récepteur de l'insuline (InR) activent PI3K. PI3K peut-être inhibée par PTEN *(phosphatase and tensin homologue deleted on chromosome 10)*, dont on retrouve une diminution d'expression dans différents types de tumeurs chez l'homme(40). L'activation de PI3K entraîne la formation de PIP3 *(phosphadtidylinositol-3,4,5-triphosphate)* dans la membrane plasmique. PIP3 recrute AKT, qui est phosphorylé et activé. Puis, mTOR est régulée par la sérine thréonine kinase AKT. mTORC2 régule également PKC et SGK. Une fois activé, AKT phosphoryle TSC2 et PRAS40, ce qui induit l'activation de Rheb *(ras homolog enriched in brain)* et de mTORC1. mTORC1, la cible du complexe FKBP12-rapamycine, régule la synthèse protéique en phosphorylant 4E-BP et S6K. L'activation de la voie Ras/MAPK mène également à l'activation de mTORC1 après la phosphorylation de TSC2 par ERK et RSK et celle de Raptor par RSK. L'acide phosphatidique (PA) semble être un régulateur important de mTORC1. Enfin, mTOR et plus particulièrement mTORC1 est régulé par le taux en acides aminés ou en nutriments cytoplasmiques, et par l'hypoxie. En effet, un taux trop faible en acides aminés et nutriments inhibe l'activation de mTORC1.

Cette voie de signalisation PI3K/AKT/mTOR a un rôle majeur dans l'homéostasie cellulaire en participant à l'équilibre entre mort et survie cellulaires, via la régulation de différents effecteurs cellulaires. Différentes anomalies de la voie PI3K/AKT/mTOR peuvent, sans être

un événement suffisant dans l'oncogenèse, constituer un événement favorisant le développement d'une tumeur(41).

Figure 3 : Représentation schématique de la voie de transduction PI3K/AKT/mTOR
(d'après mTOR, the mammalian target of rapamycin, Med Sci, 2010 (37))



2.3. Activité cellulaire des inhibiteurs de mTOR

L'inhibiteur de mTOR évérolimus (EVR) a été dérivé du sirolimus (SRL) et les deux composés se lient à la protéine 12 de liaison FK506 (FKBP12) dans le cytoplasme. Les inhibiteurs mTOR (mTORi) étaient initialement conçus comme médicaments anticancéreux, à

cause de leur capacité à supprimer la croissance et la prolifération des cellules tumorales chez la souris(42).
La dérégulation du cycle cellulaire caractérise plusieurs types de tumeurs et, par conséquent, mTOR est devenu une cible thérapeutique importante pour les patients cancéreux. L'inhibition de mTOR entraîne un arrêt des cellules dans la phase G1 du cycle cellulaire et une réduction sévère de la synthèse protéique(43), démontrant que la voie mTOR est cruciale pour la survie cellulaire et la synthèse protéique. Notamment, l'hyperactivation de la voie mTOR/PI3K/AKT est présente dans pratiquement tous les types de tumeurs comme une conséquence principale de la perte somatique de la phosphatase PTEN, qui est mutée ou inactivée épigénétiquement dans un grand nombre de cancers(40). L'inhibition de l'angiogenèse et la diminution de la synthèse du VEGF constituent d'autres effets pertinents caractérisant mTORi(44).

Dans la suite, nous nous intéresserons d'abord a l'activité antitumorale puis a l'activité immunosuppressive des inhibiteurs de mTOR.

2.4. Activité des inhibiteurs de mTOR sur les cellules tumorales et indications en cancérologie

2.4.1. Intérêt de l'inhibition de mTOR en cancérologie

L'inhibition de mTOR perturbe le cycle cellulaire de différentes façons :

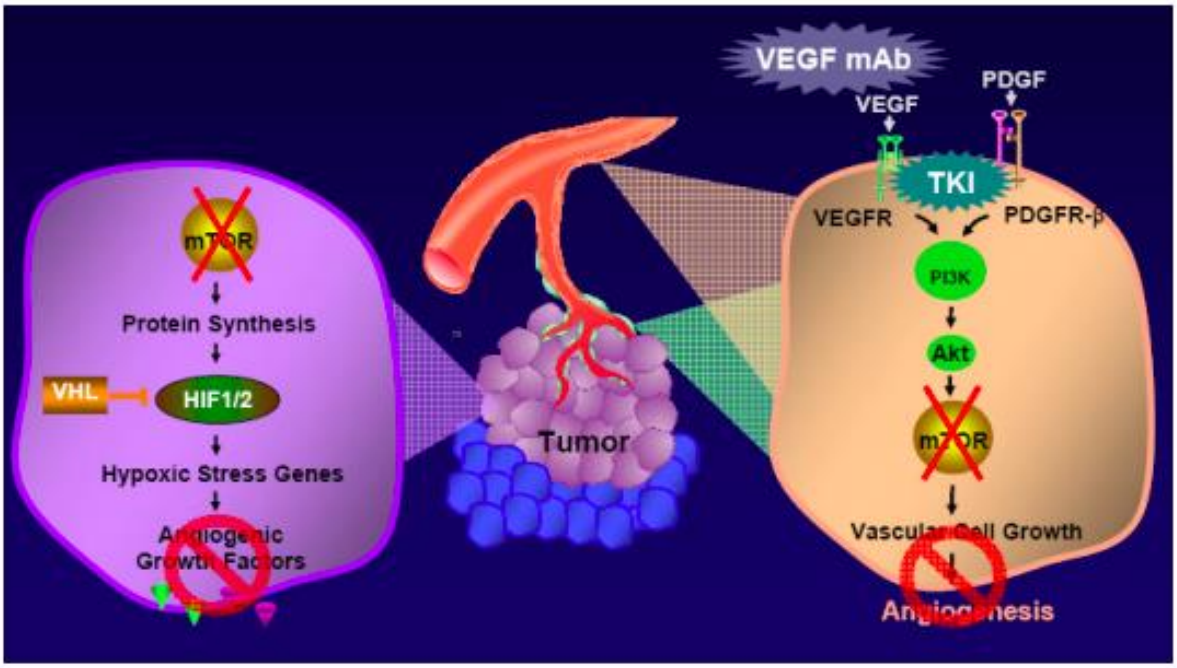
- en stoppant/ralentissant l'entrée dans le cycle cellulaire en diminuant la transcription de la cycline D1
- en diminuant la disponibilité des nutriments pour les cellules cancéreuses
- en bloquant l'angiogenèse(45).

Le blocage de l'angiogenèse est opéré par les inhibiteurs de mTOR par un double mécanisme d'action :

- en inhibant la croissance des cellules cancéreuses et vasculaires en diminuant la synthèse des protéines impliquées dans la croissance ;

- en agissant indirectement sur les cellules vasculaires en bloquant la synthèse et la sécrétion des facteurs pro-angiogéniques (VEGF, PDGF…), ce qui inhibe l'angiogenèse.

Figure 4 : Diminution de l'angiogenèse tumorale due à l'inhibition de mTOR *(d'après documentation Novartis référence GON-BK-0025-A)*



La diminution de l'apport en nutriments des cellules tumorales se fait via deux mécanismes :

- Dans la cellule cancéreuse, l'inhibition de mTOR supprime la disponibilité des nutriments en diminuant la synthèse de nouveaux transporteurs essentiels à la capture des nutriments du milieu extérieur ;
- Dans la cellule vasculaire, par la diminution de la production et de la sécrétion des facteurs angiogéniques de croissance par les cellules cancéreuses, une moindre concentration de VEGF et de PDGF se fixera aux récepteurs des cellules vasculaires, ce qui entraîne une diminution de la croissance et de la prolifération des cellules

vasculaires *via* la diminution de l'angiogenèse, se soldant par une moindre disponibilité des nutriments et une hypoxie.

2.4.2. Indications des inhibiteurs de mTOR en cancérologie

En cancérologie, les inhibiteurs de mTOR utilisés sont l'évérolimus et le temsirolimus.

2.4.2.1. L'évérolimus (Afinitor®)

L'évérolimus est commercialisé sous forme orale. La posologie recommandée par les autorisations de mise sur le marché est de 10 mg par jour, et peut être réduite jusqu'à 5 mg par jour, en cas de mauvaise tolérance. Utiliser une dose inférieure à 5 mg par jour n'est pas recommandé en raison de l'absence de données d'efficacité disponible.
Les indications en cancérologie de l'évérolimus commercialisé sous le nom d'Afinitor® sont au nombre de quatre.

- L'essai BOLERO-2, étude de phase III a donné l'indication de l'évérolimus 10 mg/j en association avec une hormonothérapie dans les cancers du sein avancés, récepteurs hormonaux positifs, en progression après une première ligne par hormonothérapie seule(46).
- L'essai RADIANT-3 a permis de proposer l'évérolimus 10 mg/j chez les patients avec une tumeur neuroendocrine pancréatique, en progression(47).
- L'essai RADIANT-4, réalisé chez des patients adultes atteints de TNE (Tumeur neuro-endocrine) d'origines gastro-intestinale (non pancréatique, par définition) ou pulmonaire non résécables ou métastatiques, bien différenciées, non fonctionnelles, en progression, a montré une augmentation de la survie sans progression en faveur de l'évérolimus versus placebo(48).
- Dans le carcinome rénal à cellules claires avancé, l'évérolimus est indiqué chez les patients en progression après avoir été traité par un anti-angiogénique, depuis l'étude pivotale réalisée par Motzer et al. (CRAD001C2240)(49).

L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté est la mucite. Les autres effets fréquents sont les nausées et diarrhées. On peut observer une toxicité hématologique avec des leucopénies. Des hyperglycémies et hypertiglycéridémies sont observées. Un effet indésirable plus rare mais grave est la fibrose pulmonaire.

En cancérologie, aucune cible de C0 relative à la toxicité et à l'efficacité lors d'un traitement par évérolimus n'a été clairement établie(50). Une méta-analyse des essais de phase II-III a mis en évidence qu'une augmentation de la C0 d'évérolimus d'un facteur 2 s'accompagnait d'une meilleure efficacité du traitement mais avec une tendance à majorer la fréquence des effets indésirables de grade supérieur ou égal à 3(51). Les concentrations résiduelles habituellement observées en oncologie sont supérieures à 8-10 ng/mL.

2.4.2.2. Le temsirolimus (Torisel®)

Le temsirolimus est quant à lui utilisé sous forme intraveineuse, les indications en cancérologie sont au nombre de deux.
Deux essais cliniques CR 1 et CR 2, ont validé l'indication dans le carcinome rénal avancé, la posologie initiale est de 25 mg en une injection par semaine dans le carcinome rénal, qui peut être réduite par palier de 5 mg, en cas de mauvaise tolérance.
Dans les lymphomes du manteau, après l'essai LCM, la posologie est de 75 mg en une injection par semaine, après les 3 premières semaines avec des injections de 175 mg hebdomadaires. Les effets indésirables les plus fréquents sont similaires à ceux observés avec l'évérolimus.

2.5. Activité des inhibiteurs de mTOR sur les cellules du système immunitaires et indications en transplantation

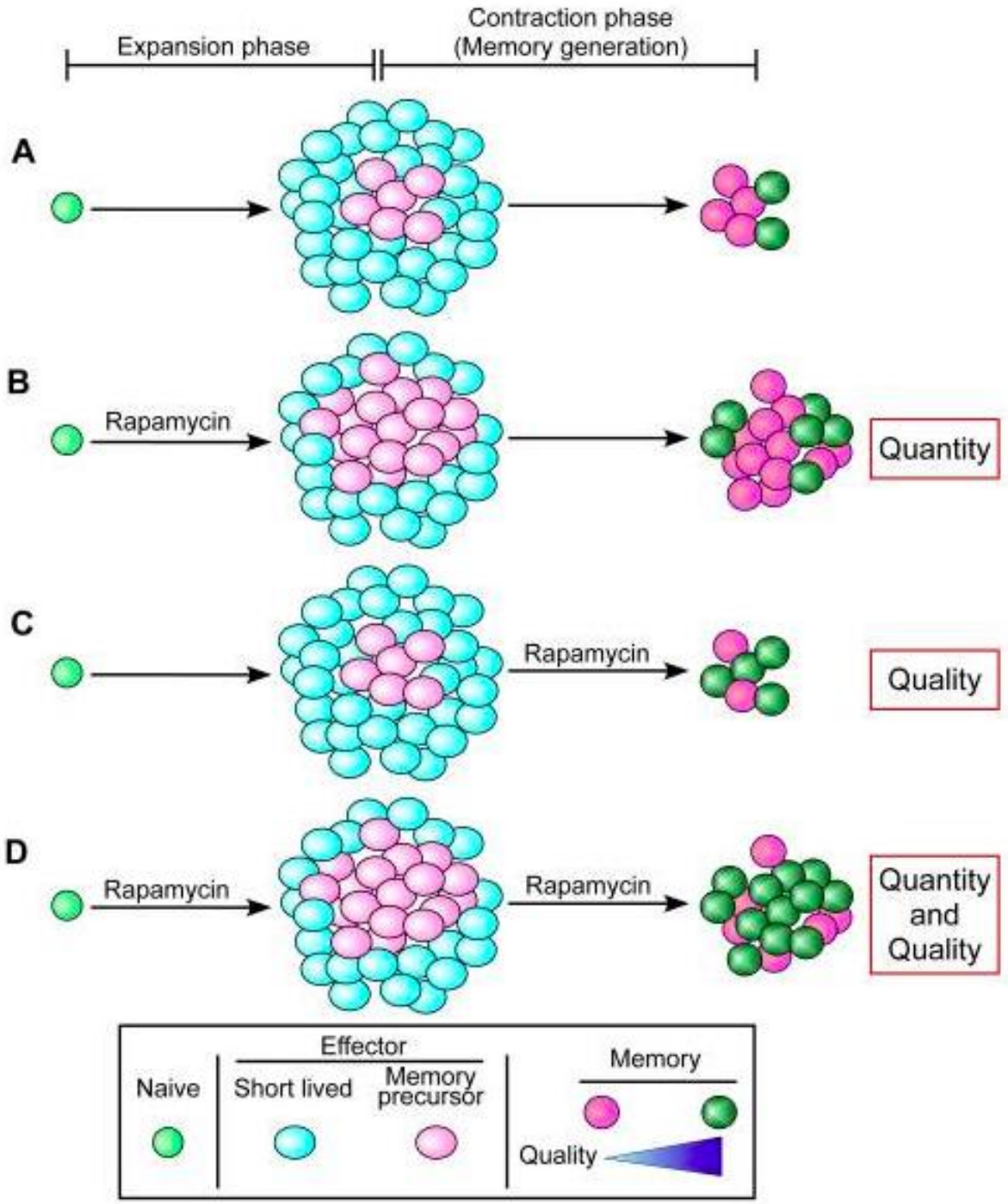
2.5.1. Activité des inhibiteurs de mTOR sur les cellules du système immunitaire

- Action sur les lymphocytes T

Un essai préclinique récent s'est intéressé au rôle des lymphocytes T dans la diminution du risque d'incidence des carcinomes épidermoïdes cutanés observés chez les transplantés rénaux après le relai d'un inhibiteur de la calcineurine par un inhibiteur de mTOR(52).
La rapamycine et le tacrolimus inhibent les réponses des cellules T CD8+ spécifiques d'un antigène à court terme. La rapamycine favorise l'infiltration des lésions de carcinomes épidermoïdes cutanés UV-induits par les cellules T CD8+ mémoires. Elle induit l'augmentation du nombre du nombre de lymphocytes T effecteurs à mémoire et celui des lymphocytes T de la mémoire centrale, ainsi que l'amélioration de leur fonction. Cet effet n'est pas observé avec le tacrolimus.

La rapamycine a la capacité d'augmenter le nombre de transformations de lymphocytes T précurseurs effecteurs mémoires en lymphocytes T mémoires et leur qualité(53).

Figure 5 : Augmentation de la quantité et de la qualités de lymphocytes T CD8+ par la rapamycine (*d'après the role of mTOR in memory CD8+ T-cell differentiation(53)***)**



Par ailleurs, la rapamycine entraîne une augmentation des cellules Tregs et n'inhibent pas leur fonction, contrairement au tacrolimus(54).

- Action sur les lymphocytes B

In vivo, on observe que la Rapamycine a une activité sur les lymphocytes B, en inhibant la prolifération des lymphocytes B activés après stimulation de CD40 +/- TLR (*Toll Like Receptor*). Les inhibiteurs de mTOR inhibent la production des immunoglobulines (Ig), indépendamment du degré de stimulation des lymphocytes B et peuvent induire leur apoptose. Cet effet sur les lymphocytes B est moindre avec les inhibiteurs de la calcineurine(55).
Le sirolimus a une action sur l'activation, la différentiation et la prolifération des lymphocytes B, qui est différente de celle exercée par les inhibiteurs de la calcineurine. En effet, à des doses de sirolimus immunosuppressives, on observe une inhibition des lymphocytes B mémoires CD19+, CD27+(56). Le sirolimus entraîne aussi le blocage de la différentiation des lymphocytes B et la diminution du nombre de lymphocytes B. Malgré cette inhibition via le sirolimus, les lymphocytes B résiduels répondent à la stimulation et donnent des phénotypes plus actifs, qui sont capables d'induire l'activation des lymphocytes T, ainsi que leur prolifération.
Récemment, une sous-population a été identifiée : les cellules B régulatrices (Bregs). Ces cellules ont une puissante activité de régulation dans les situations inflammatoires ou tumorales et semblent avoir un rôle essentiel dans la prévention du rejet du greffon. Les Bregs, via l'IL 10, l'IL 35, Fas Ligand, PDL1 et TGFBeta peuvent inhiber des réponses de l'immunité innée et adaptative et entraîne le développement des Tregs (cellules T régulatrices). En transplantation, il a été démontré que l'augmentation du nombre de cellules B régulatrices diminuaient les rejets et augmentaient la survie à long terme(57). Une étude montre que les patients dits « tolérants » (pas de rejet du greffon, sans nécessité de médicaments immunosuppresseurs) par rapport aux patients immunodéprimés ont un taux de Bregs plus élevés. Cela suggère que les Bregs ont une fonction protectrice(58).

2.5.2. Intérêt de l'inhibition de mTOR en transplantation

La réponse alloimmune se déroule selon trois signaux :

- Un premier signal nait de la reconnaissance spécifique du peptide associé à un antigène du complexe majeur d'histocompatibilité (HLA), présenté par une cellule présentatrice d'antigène (CPA), par le récepteur du lymphocyte T. Ce premier signal

entraîne la production d'interleukine 2 (IL 2), l'augmentation de la concentration intra-cellulaire en calcium, l'activation de la calcineurine puis la translocation nucléaire de facteurs de transcription.

- De façon concomitante, un deuxième signal, dit de « co-stimulation » est nécessaire pour activer le lymphocyte. Il correspond à des interactions moléculaires de surface entre la cellule présentatrice d'antigène et le lymphocyte T, de façon non spécifique. Ces deux signaux aboutissent à la synthèse autocrine ou paracrine d'IL-2.
- Cela déclenche le troisième signal qui correspond à la fixation de l'IL-2 sur son récepteur, présent exclusivement à la surface des lymphocytes activés. Cela provoque une cascade de phosphorylation recrutant les protéines PI3K, Akt puis mTOR et aboutit à la prolifération lymphocytaire.

Les inhibiteurs de mTOR bloquent donc spécifiquement le troisième signal et inhibent l'activation des lymphocytes T qui restent bloqués en phase G1 tardive après stimulation allogénique.

Ce mécanisme permet d'éviter une destruction de l'organe greffé par les lymphocytes T activés spécifiquement contre les antigènes du donneur.

2.5.3. Les indications des inhibiteurs de mTOR en transplantation

Les protocoles d'immunosuppression reposent sur une phase initiale « d'induction » avec une immunosuppression plus forte suivie d'une phase de maintenance. La phase d'induction inclut l'utilisation d'anticorps monoclonaux ou polyclonaux. Deux types d'anticorps sont disponibles :

- les « déplétants », dirigés contre l'ensemble des lymphocytes T, soit monoclonaux (anti-CD3) soit polyclonaux (sérum anti-lymphocytaire)
- les « non déplétants », dirigés contre des cibles immunologiques précises (anti-récepteurs IL2).

En phase de maintenance, les traitements immunosuppresseurs utilisés sont principalement :

- les corticoïdes
- les anticalcineurines (ciclosporine et tacrolimus)
- les inhibiteurs de mTOR : sirolimus et évérolimus
- les antimétaboliques : azathioprine, mycophénolate mofétil et acide mycophénolique.

Les inhibiteurs de mTOR, dans le domaine de la transplantation, sont utilisés dans la stratégie immunosuppressive de maintenance et sont débutés plusieurs semaines après la greffe d'organe. Ils sont représentés par le sirolimus (= Rapamycine) et son dérivé hydroxylé en 40, l'évérolimus. Le sirolimus a eu une AMM en 2000, en transplantation et l'évérolimus en 2004, tous les deux en association avec de la Ciclosporine et des corticoïdes selon des modalités différentes. On notera que la présence d'un O-hydroxyéthyl en position 40 donne à l'évérolimus une hydrosolubilité supérieure au sirolimus. Ces modifications pharmacocinétiques favorisent la maniabilité de l'évérolimus.

2.5.2.1. Le sirolimus (Rapamune®)

« Le sirolimus est indiqué en prévention du rejet d'organe chez les patients adultes avec un risque immunologique faible à modéré recevant une transplantation rénale. Il est recommandé d'initier le traitement par Rapamune en association avec la ciclosporine microémulsion et les corticoïdes pendant 2 à 3 mois. Rapamune peut être poursuivi en traitement d'entretien avec des corticoïdes seulement si la ciclosporine microémulsion peut être arrêtée progressivement(59). »

En phase d'initiation, pendant les 2 à 3 mois post-transplantation, la stratégie thérapeutique consiste à donner une dose de charge unique de 6 mg puis une dose de 2 mg par jour qui sera adaptée individuellement pour obtenir des concentrations résiduelles de sirolimus dans le sang total entre 4 et 12 ng/mL. Pendant cette phase, les corticoïdes et la ciclosporine sont poursuivis et leur posologie doit être diminuée progressivement. Les concentrations résiduelles limites de ciclosporine recommandées sont de 150-400 ng/mL. Après cette phase d'initiation, la phase d'entretien consiste au sevrage de la ciclosporine qui se fait sur 4 à 8 semaines. En parallèle, la posologie de sirolimus est ajustée afin d'obtenir des concentrations résiduelles entre 12 et 20 ng/mL. La ciclosporine inhibe le métabolisme du sirolimus et les concentrations du sirolimus vont diminuer à l'arrêt de la ciclosporine. En moyenne, la posologie de sirolimus doit être quatre fois plus élevée pour tenir compte à la fois de l'absence d'interaction pharmacocinétique et de l'augmentation du besoin en immunosuppresseur. La posologie de sirolimus ne doit pas dépasser 40 mg/j. Si l'arrêt de la ciclosporine est un échec ou ne peut pas être envisagé, l'association de la ciclosporine et du sirolimus ne doit pas être poursuivie au-delà de trois mois après la transplantation, devant un risque de néphrotoxicité accru.

2.5.2.2. L'évérolimus (Certican®)

« L'éverolimus (Certican®), est indiqué pour la prévention du rejet d'organe chez les patients adultes présentant un risque immunologique faible à modéré recevant une allogreffe rénale ou cardiaque. En transplantation rénale et cardiaque, Certican® doit être utilisé en association avec de la Ciclosporine sous forme de microémulsion et des corticoïdes(60). » La posologie initiale recommandée, dans ce contexte, est de 0,75 mg deux fois par jour, co-administré avec de la ciclosporine, à débuter dès que possible après la transplantation. La posologie sera ajustée pour obtenir des concentrations résiduelles entre 3 et 8 ng/mL. La réduction de ciclosporine doit être débutée immédiatement après la transplantation selon des abaques précis de concentrations résiduelles et de C2 (concentration 2 heures après la prise). En traitement d'entretien avec le Certican®, les concentrations résiduelles de ciclosporine doivent être inférieures à 50 ng/mL, en transplantation rénale. Les données en transplantation cardiaque sont limitées quant aux concentrations résiduelles de ciclosporine, mais cette dernière doit être à dose minimale efficace et la fonction rénale conservée.
L'extension de l'AMM, en transplantation hépatique a été acceptée en 2013. « Certican® est indiqué pour la prévention du rejet d'organe chez les patients recevant un transplantation hépatique. En transplantation hépatique, Certican® doit être utilisé en association avec du tacrolimus et des corticoïdes. » La posologie initiale recommandée est de 1 mg deux fois par jour, à débuter environ quatre semaines après la transplantation hépatique. Une surveillance régulière des concentrations de l'évérolimus dans le sang est recommandée. Les concentrations sériques doivent se situer entre 3 ng/mL et 8 ng/mL. L'exposition au tacrolimus doit être diminuée en association avec l'évérolimus afin de réduire la toxicité rénale liée à l'inhbiteur de calcineurine. La réduction de la dose de tacrolimus doit être initiée environ trois semaines après le début de l'association avec Certican®, avec des concentrations résiduelles cibles entre 3 et 5 ng/mL. Le tacrolimus ne doit pas être arrêté, pour minimiser le risque de rejets aigus. Les effets indésirables principaux sont : hyperlipidémie, complications de cicatrisation, augmentation du risque de microangiopathie thrombotique en association avec les inhibiteurs de la calcineurine, pneumopathie interstitielle, diabète *de novo*, élévation de la créatininémie en association avec les inhibiteurs de la calcineurine.

Chapitre 3 : introduction des inhibiteurs de mTOR dans les cancers *de novo* chez les patients transplantés

1) Etat des lieux

- Les cancers cutanés

L'intérêt des inhibiteurs de mTOR dans les cancers cutanés du patient transplanté est désormais admis de façon consensuelle. En effet, une étude prospective française d'Evrard et al a montré que l'introduction du sirolimus après le diagnostic d'un carcinome spinocellulaire associée à la prise en charge oncologique recommandée diminuait le risque d'apparition d'un carcinome épidermoïde de la peau dans les 2 ans suivant le relai des inhibiteurs de calcineurine par le sirolimus(61). La diminution du risque de récidive est poursuivie dans les cinq ans suivant la conversion médicamenteuse soit un taux de récidive de carcinomes spinocellulaires de 22% (chez les patients recevant secondairement le sirolimus) versus 59% ; un taux de récidive de 34% versus 66% pour les autres types de cancers cutanés(62). On pourra noter dans cette étude qu'il y a eu un nombre d'arrêt du Sirolimus non négligeables liés à une mauvaise tolérance du traitement. La conversion par sirolimus était réalisée soit selon un protocole dit « rapide » qui consistait en une conversion en moins de sept jours soit selon un protocole « lent », qui durait plus de sept jours. Le protocole de conversion progressif était mieux toléré.

- Les cancers solides extra-cutanés

En revanche, le rôle des inhibiteurs de mTOR introduits secondairement au diagnostic de cancer *de novo* extra cutané n'est pas encore clairement établi. Le consensus semble se faire pour la prise en charge de cancers spécifiques : les sarcomes de Kaposi et les lymphomes du manteau, mais les données ne sont pas encore assez robustes pour la prise en charge des autres cancers(63).

Gonzalez E. et al ont réalisé une étude rétrospective chez 25 patients transplantés rénaux ayant développé un cancer *de novo* sous inhibiteur de la calcineurine(64). L'évérolimus a été

introduit après le diagnostic du cancer en poursuivant ou non les inhibiteurs de la calcineurine. Le taux de récidive des cancers était faible, 2 patients sont décédés d'une dissémination métastatique de mélanomes dans les 3 ans suivant le diagnostic initial et un patient a eu une récidive d'un cancer de vessie. Ces résultats suggèrent un impact pronostique positif de l'introduction de l'évérolimus après le diagnostic du cancer. Cependant, l'analyse portait sur tous types de cancers dont des carcinomes cutanés, tous stades confondus sans bras comparateur.

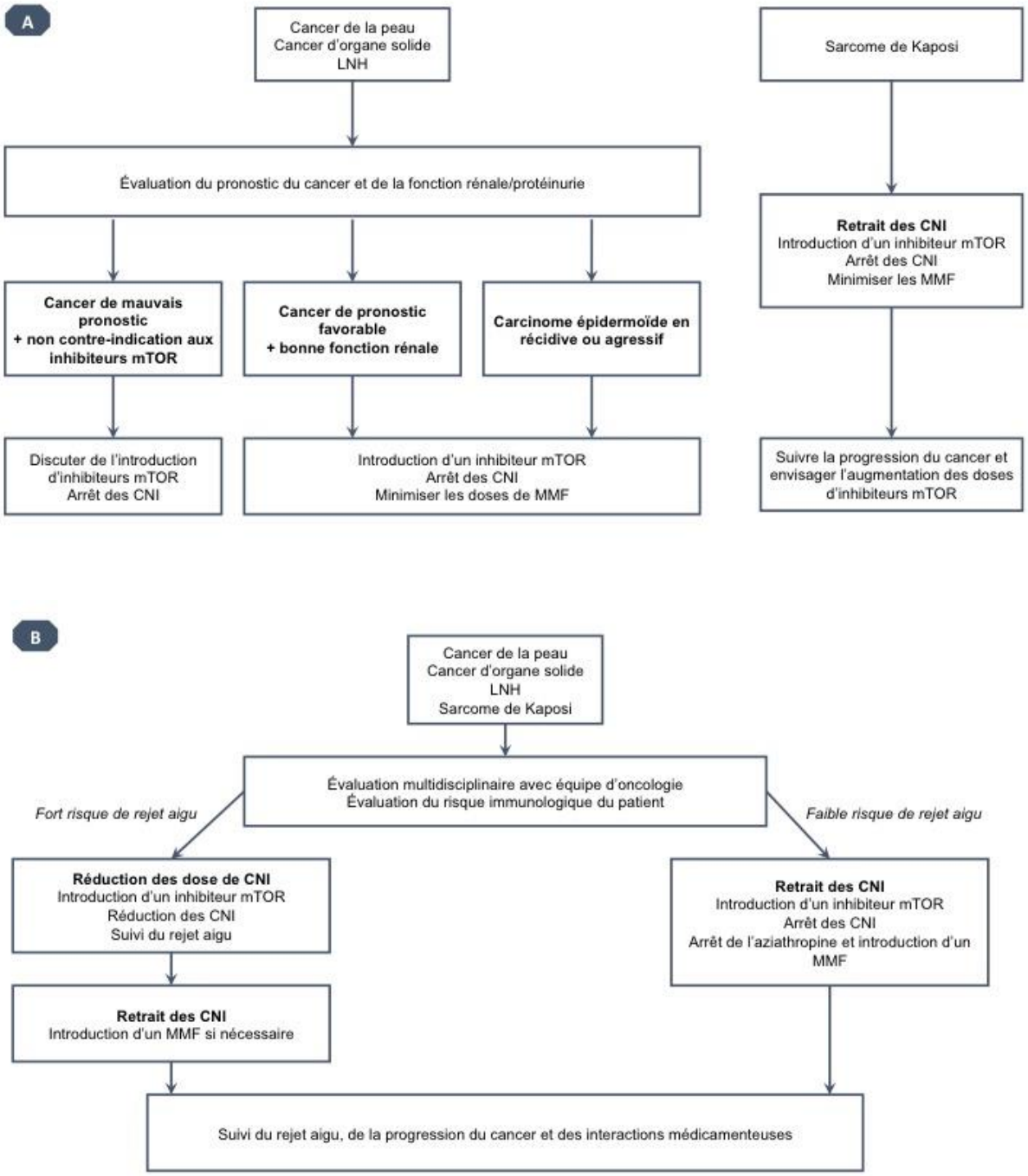
Une cohorte hongkongaise concernait 115 patients transplantés rénaux dont 56 avaient eu une conversion par inhibiteur de mTOR et 59 patients n'avaient pas eu d'introduction d'inhibiteurs de mTOR(65). Les patients étaient inclus dans le « bras conversion » si au diagnostic du cancer, un inhibiteur de mTOR (sirolimus ou évérolimus) était introduit avec la poursuite ou non d'un inhibiteur de la calcineurine. L'analyse suggère une amélioration du pronostic des cancers, mais qui est statistiquement non significative. En effet le résultat sur la survie sans progression est statistiquement non significatif avec un p=0,26 et la survie globale à 1 an est de 80,4% (bras conversion) versus 83% (bras non conversion) ; la survie à 3 ans 52% versus 44 ,7% (p = 0,17). Le taux de récidives des cancers semblait moins important dans le bras « conversion » avec 5,4% contre 11,9% dans l'autre bas, résultat statistiquement non significatif. Des effets indésirables graves ont été rapportés pour 5 patients dans le groupe conversion par inhibiteur de mTOR. Aucun patient n'a interrompu son traitement dans l'autre groupe. La fonction rénale semblait mieux préservée avec le schéma comprenant un inhibiteur de mTOR mais de façon statistiquement non significative. On n'observait pas de différence quant aux rejets aigus du greffon. L'effet protecteur de l'introduction des inhibiteurs de mTOR sur la récidive du cancer pourrait ne pas avoir été mis en évidence car le suivi médian était trop court (28 mois) et les stades tumoraux allaient du stade localisé à métastatique. Les résultats suggèrent en outre une amélioration du pronostic des cancers *de novo* pour la combinaison inhibiteurs de mTOR et inhibiteurs de la calcineurine par rapport aux inhibiteurs de mTOR seuls.

Une étude française monocentrique concernait 83 patients avec un cancer (75% de cancers des voies aérodigestives supérieures) parmi 398 patients ayant eu une transplantation hépatique pour une cirrhose alcoolique(66). L'évérolimus a été introduit après le diagnostic du cancer chez 38 patients et les inhibiteurs de la calcineurine ont été interrompus pour 64,1% de ces patients. Le stade tumoral était un facteur pronostic ; en effet la survie globale à un an était de 82,6% pour les stades localisés, 63,4% pour les stades intermédiaires avec un envahissement ganglionnaire et de 27,4% pour les stades métastatiques (p<0,001). Le facteur

de risque relatif associé au stade tumoral était de 2,202 (IC95% 1,044-4,644) pour les stades intermédiaires et de 5,743 (IC95% 2,436-13,541) pour les stades métastatiques. La survie globale à un an était de 77,4% pour le groupe évérolimus versus 47,2% pour l'autre groupe et la survie globale à cinq ans était de 35,2% versus 19,4% respectivement (p = 0,003). Enfin, pour la conversion par évérolimus, le facteur de risque relatif était de 0,447 (IC95% 0,257-0,778) suggérant un bénéfice en survie.

Le groupe ATOS (groupe de travail espagnol national en transplantation d'organes solides) a publié, en 2012, ses recommandations sur la prise en charge des cancers *de novo* chez les patients transplantés. L'introduction des inhibiteurs de mTOR après le diagnostic d'un cancer *de novo* chez les patients transplantés rénaux ou cardiaques est recommandée dans l'algorithme de prise en charge (cf. figure 5)(67). Les inhibiteurs de la calcineurine doivent être poursuivis si le risque de rejet aigu est important dans le cadre de la transplantation cardiaque. Dans les autres situations, il est recommandé de stopper les inhibiteurs de la calcineurine.

Figure 6 : algorithme de la gestion des cancers post transplantation chez les patients transplantés rénaux (A) et les patients transplantés cardiaques (B) *(d'après new concepts and best practices for management of pre- and post-transplantation cancer(67))*



Légende : *CNI (inhibiteur de la calcineurine) ; MMF (Mycophénolate Mofetil) ; LNH (lymphomes non hodgkinien) ; mTOR (mammalian target of rapamycin)*

2) Expérience de la cohorte de patients transplantés avec cancer *de novo* de l'hôpital Henri Mondor

Rousseau et al ont mené une étude monocentrique portant sur la gestion optimale des traitements oncologiques et l'introduction des inhibiteurs de mTOR chez les patients transplantés rénaux et hépatiques avec un cancer *de novo*(8). Une cohorte de 4637 patients transplantés hépatiques et rénaux a été étudiée, 180 patients avec au moins un cancer *de novo* ont été inclus. Les patients avec un cancer cutané hors mélanome étaient exclus ainsi que les patients dont le cancer a été diagnostiqué dans le mois qui suivait la transplantation. 79% des patients étaient de sexe masculin et l'âge médian était de 53 ans +/- 11 ans. 89% des patients étaient en bon état général avec un *performance status* de 0 ou 1 au diagnostic du cancer. Les localisation de cancers les plus représentées étaient le poumon (13%), la prostate (12%) et cutanés (11%). 75% des cancers étaient des carcinomes, 9% des pathologies lymphoïdes et 8% des sarcomes (essentiellement de type Kaposi). 80% des cancers ont été diagnostiqués à un stade localisé et 20% à un stade avancé. 14% des patients qui avaient un cancer localisé ont eu une récidive du cancer. Le délai médian entre le premier cancer *de novo* et la transplantation était de 5 ans. Dans 46% des cas, la stratégie immunosuppressive a été modifiée après le diagnostic du cancer : 24% consistaient en une réduction de doses et 22% une introduction d'inhibiteurs de mTOR. Le traitement oncologique optimal a pu être réalisé chez 80% des patients avec un stade localisé et 38% des patients avec un stade avancé. Les modifications de l'immunosuppression n'ont pas perturbé la réalisation du traitement oncologique ou le taux de rejet du greffon. En analyse multivariée, deux des facteurs pronostiques identifiés étaient la réalisation du traitement oncologique optimal et l'introduction des inhibiteurs de mTOR. Dans cette étude, les doses d'inhibiteurs de mTOR ainsi que l'exposition pharmacologique via les concentrations résiduelles n'ont pas été analysées. Il semblait intéressant de compléter les analyses statistiques en prenant en compte ces paramètres pour mieux comprendre le mécanisme protecteur lié à l'introduction d'inhibiteurs de mTOR. En effet, l'impact bénéfique des inhibiteurs de mTOR peut être lié a leur action immunosuppressive et/ou antitumorale, les données pharmacocinétiques pourraient permettre d'identifier un intervalle thérapeutique cible et d'évaluer le lien entre exposition et survie globale. Notre étude portera sur la même cohorte en analysant ces nouvelles données pharmacologiques et une actualisation des données de survie.

Matériel et méthodes

Chapitre 1 : patients

Cette étude rétrospective et monocentrique a été réalisée à l'hôpital Henri Mondor de Créteil. Les patients transplantés du rein ont été inclus entre l'année 1987 et le 1er septembre 2018, à partir de la base de données informatisée sur FileMaker Pro. Les patients transplantés du foie du service d'hépatologie ont été inclus, entre l'année 2000 et le 1er septembre 2018. Cette base de données cliniques a reçu l'autorisation du comité de protection des personnes Ile de France IV et a fait l'objet d'une déclaration auprès de la CNIL.

Dans notre étude, nous avons constitué un groupe mTOR et repris les données de la cohorte générale étudiée par Rousseau et al.

Les critères d'inclusion pour la cohorte générale et le groupe mTOR étaient :

- un diagnostic de cancer après la date de transplantation du foie ou du rein, quel que soit le stade initial du cancer

Les critères d'inclusion spécifiques au groupe mTOR étaient :

- l'introduction d'un inhibiteur de mTOR après le diagnostic initial du cancer, sans délai maximal entre le moment du diagnostic de cancer et l'initiation du traitement.

Les critères d'exclusion pour la cohorte générale et le groupe mTOR étaient :

- les tumeurs bénignes, carcinomes cutanés (spinocellulaire ou basocellulaire)
- le diagnostic de cancer fait avant ou moins d'un mois après la transplantation d'organe
- données manquantes sur l'histoire oncologique : absence de données sur le type de cancer primitif, anatomopathologie, stade de la maladie, suivi > 3 mois après le diagnostic du cancer.

Les critères d'exclusion spécifiques au groupe mTOR étaient :

- les patients traités par inhibiteurs de mTOR avant le diagnostic de cancer

Chapitre 2 : données collectées

Les données ont été collectées de manière rétrospective via les dossiers papiers et informatisés des patients sélectionnés de l'hôpital Henri Mondor. Certaines données recueillies jusqu'au 1er avril 2016 par Aude Guillemin pour sa thèse dirigée par Benoît Rousseau, ont été réutilisées et actualisées pour cette étude(68).

Les données colligées comprenaient :

- les caractéristiques démographiques : sexe, âge du patient ;
- les causes étiologiques de la greffe d'organe ;
- les facteurs de risque de cancer ;
- les facteurs de risque de cancer spécifique chez les patients greffés retrouvés d'après les données de la littérature ;
- les traitements immunosuppresseurs reçus avant le diagnostic du cancer et après (dans l'année suivant le diagnostic) ;
- les données pharmacologiques de l'inhibiteur de mTOR, en cas d'introduction de ce traitement après diagnostic du cancer : doses, concentrations sériques, durée totale du traitement, effets indésirables, arrêt des inhibiteurs de mTOR et motif de l'interruption, le cas échéant ;
- les facteurs pronostiques de cancer : type histologique, stade au diagnostic du cancer, état général et nutritionnel au diagnostic du cancer ;
- les détails de la prise en charge thérapeutique oncologique.

1) Facteurs de risque de cancer

Nous avons relevé les facteurs de risque dit « généraux », notamment les antécédents personnels et familiaux de cancer, les antécédents de lésions précancéreuses, l'exposition à des carcinogènes (tabac, alcool, exposition professionnelle), et les antécédents d'infection chronique par un virus favorisant la survenue d'un cancer : EBV, HHV8, VHB et VHC.
Nous avons aussi recueilli les données sur les facteurs de risque de cancer *de novo* spécifiques aux patients transplantés, comme le nombre d'immunosuppresseurs au moment du diagnostic de cancer, le type d'immunosuppresseurs en cours au moment du diagnostic de cancer et la durée de l'immunosuppression au moment du diagnostic de cancer.

2) Facteurs pronostiques de cancer

Les données collectées concernant les caractéristiques tumorales comprenaient :

- la localisation tumorale ;
- le type histologique avec une classification des tumeurs selon les éléments suivants : les tumeurs hématologiques lymphoïdes et myéloïdes, les sarcomes, les tumeurs épithéliales comprenant les adénocarcinomes et les carcinomes épidermoïdes, les mélanomes, les tumeurs endocrines et les glioblastomes ;
- le stade TNM : le stade T qui correspond à la taille de la tumeur primitive et le stade N qui correspond à l'envahissement ganglionnaire sont définis sur la pièce opératoire cas de chirurgie, ou par les examens complémentaires s'il n'y a pas eu de chirurgie d'exérèse ; le stade M est défini par la présence ou non de métastases ;
- les marqueurs biologiques spécifiques de la tumeur s'ils étaient connus ;
- les données liées aux caractéristiques du patient au moment du diagnostic de cancer étaient l'âge du patient, l'état général évalué par l'échelle de performance de l'ECOG *(Eastern Cooperative Oncology Group)* et l'état nutritionnel évalué par le poids, l'indice de masse corporelle et l'albumine.

3) Introduction des inhibiteurs de mTOR et les données pharmacologiques

Nous avons sélectionné des patients ayant reçu des inhibiteurs de mTOR dans les mois, qui suivaient le diagnostic de leur cancer ou du diagnostic de récidive, sans délai maximal.

Chez ces patients des données pharmacologiques ont été reportées et sont décrites ci-après :

- la date d'introduction des inhibiteurs de mTOR et l'intervalle de temps par rapport au diagnostic du cancer ;
- le type d'inhibiteur de mTOR : évérolimus ou sirolimus ;
- les posologies dans les trois mois qui suivent le début du traitement par inhibiteurs de mTOR ;
- les concentrations résiduelles associées aux posologies dans les trois mois suivants l'introduction des inhibiteurs de mTOR ;
- les modifications de posologies et le motif du changement de doses ;
- si le traitement a été interrompu, la date d'arrêt des inhibiteurs de mTOR et le motif ;

- le taux de lymphocytes dont CD4 et de CD8, paramètre indirect du degré d'immunosuppression.

4) Prise en charge du patient

Certaines données du parcours oncologique du patient ont été recueillies :

- les traitements oncologiques reçus : chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie, hormonothérapie, immunothérapie ;
- le projet thérapeutique curatif ou non ;
- la réalisation ou non d'un traitement optimal, et la cause de si le traitement optimal n'était pas réalisé ;

Nous avons relevé aussi les données concernant l'adaptation du traitement immunosuppresseur :

- la modification ou non du traitement immunosuppresseur dans l'année suivant le diagnostic de cancer ;
- la réduction ou non du traitement immunosuppresseur au diagnostic de cancer, définie soit par une diminution du nombre d'immunosuppresseurs soit par une diminution de la posologie d'un ou plusieurs immunosuppresseurs.

5) Objectifs de cette étude

- Objectif principal

- Déterminer une association entre les doses et/ou les concentrations sériques des inhibiteurs de mTOR et le pronostic du cancer
- Comparer le pronostic des cancers *de novo* chez les patients transplantés d'organes recevant un inhibiteur de mTOR après diagnostic du cancer par rapport aux patients transplantés naïfs d'inhibiteur de mTOR.

- Objectifs secondaires

- Evaluer la tolérance aux inhibiteurs de mTOR.

6) Données de survie

La survie globale était définie comme le temps entre la date du diagnostic et la date des dernières nouvelles ou du décès. Les données ont été collectées jusqu'au 1er septembre 2018.

Chapitre 3 : analyses statistiques

L'analyse statistique a été réalisée par Benoît Rousseau à l'aide du logiciel GraphPad Prism V8. Les statistiques descriptives sont données en valeur absolue et en fréquence, exprimées en pourcentage, les moyennes et médianes sont accompagnées des écarts type, des valeurs minimales et maximales ou de l intervalle de confiance a 95%

Des tests de corrélation ont été effectués pour mettre en évidence des associations entre les différents paramètres étudiés afin d'évaluer l'existence d'une interaction qui pourrait entraîner un biais dans l'analyse des résultats.

Les analyses de survie ont été réalisées en suivant la méthode de Kaplan-Meier et en utilisant le test du log-rank. Les analyses de survie ont été restreintes à la période de suivi médian pour éviter les biais liés à un suivi hétérogène des patients.

Résultats

Chapitre 1 : caractéristiques de la population

- Nombre de patients

À partir des bases de données de transplantation de l'hôpital Henri Mondor comprenant 4637 patients greffés à la date du 1er avril 2016, un événement de type cancer *de novo* a été identifié pour 521 patients, puis 205 cancers *de novo* hors carcinomes cutanés ont été identifiés, chez 176 patients. Ainsi, l'étude de Rousseau et al(8) avait inclus 176 patients (cf. Annexe 1 : diagramme de flux de l'étude de Rousseau et al).

Ces 176 patients/205 cancers ont constitué le groupe dénommé « population générale ».

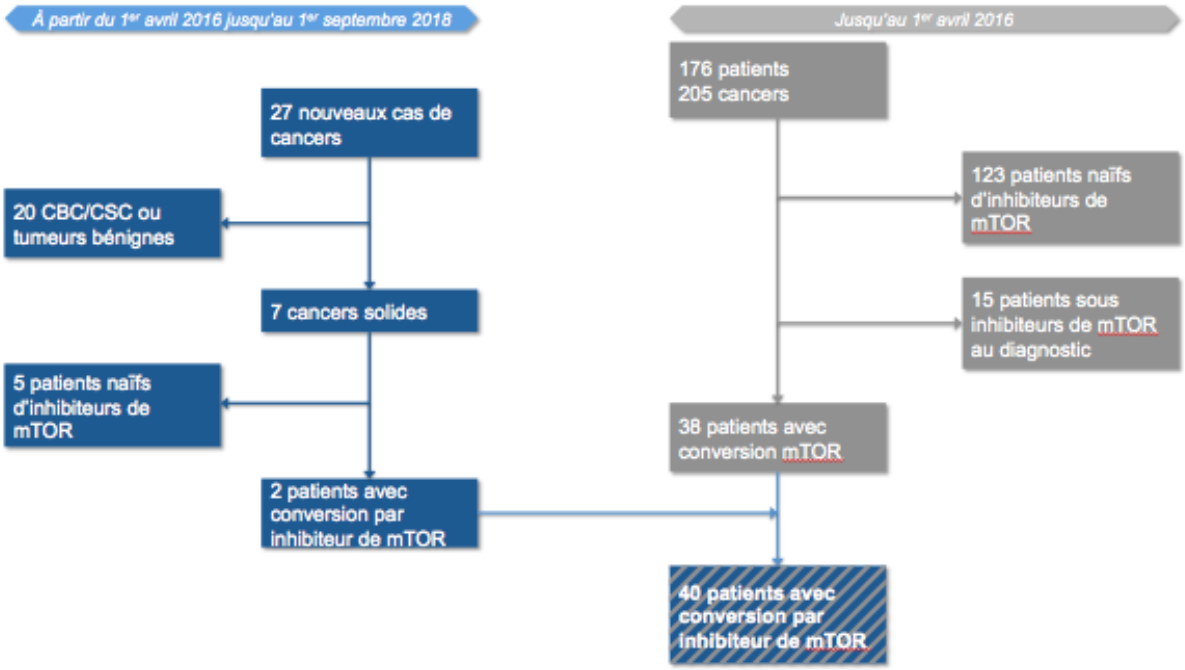
Parmi ces 176 patients, 38 patients ayant eu une introduction d'inhibiteurs de mTOR ont été inclus dans le groupe mTOR de notre étude rétrospective, et les données ont été complétées avec des informations allant jusqu'à la date du 1er septembre 2018 (cf. Figure 7).

Deux nouveaux patients de la base de données des greffes rénales d'Henri Mondor ont été inclus dans le groupe mTOR, parmi les 20 nouveaux cas de cancers identifiés depuis le 1er avril 2016, dont 8 carcinomes basocellulaires ou spino-cellulaires. En effet, ces 2 patients avaient eu un diagnostic de cancer et une introduction des inhibiteurs de mTOR après le 1er avril 2016.

Aucun patient de la base de données des greffes hépatiques n'a pu être inclus parmi les 8 nouveaux cas de cancers (un diagnostic de cancer avait été fait avant la greffe et les 7 autres cancers étaient des carcinomes basocellulaires) entre le 1er avril 2016 et le 1er septembre 2018.

Ces 40 patients ont constitué le groupe mTOR.

Figure 7 : Diagramme de flux de la population de l'étude : groupe mTOR



- Caractéristiques des patients du groupe mTOR

Parmi ces 40 patients, l'âge moyen à la greffe était de 55 ans et l'âge moyen au diagnostic de cancer était de 60,8 ans. La plupart des patients était des hommes (69%), en bon état général (patients OMS 0-1 dans 90% des cas, pas d'information pour les 10% restant) au moment du diagnostic du cancer. 20 patients avaient eu une greffe de foie et 20 patients une greffe de rein.

Parmi les greffés hépatiques, les principales causes de greffe étaient la cirrhose et/ou le carcinome hépatocellulaire. Les causes d'insuffisance rénale terminale faisant porter l'indication de la greffe rénale étaient diverses notamment le diabète, la néphroangiosclérose, la hyalinose segmentaire et focale, la polykystose rénale et la maladie de Berger ou d'étiologie indéterminée.

Ces caractéristiques sont comparées entre population générale et groupe mTOR dans le tableau 2.

Tableau 2 : Caractéristiques de la population générale et du groupe mTOR

	Population générale	Groupe mTOR
	années (écart-type)	**années (écart-type)**
Âge moyen à la greffe	52,5 (11,3)	55 ans (10,02)
Âge moyen au diagnostic de cancer	59,7 (10,6)	60,8 ans (8,23)
Temps écoulé entre la greffe et le 1er cancer	7,1 (6,3)	4,99 ans (5,43)
	n/N (%)	**n/N (%)**
Organe greffé		
▪ Rein	96/176 (54,4%)	20/40 (50%)
▪ Foie	80/176 (45,4%)	20/40 (50%)
Causes de la greffe		
Rein		
▪ Diabète	10/96 (10,4%)	1/20 (5%)
▪ Nephroangiosclérose	9/96 (9,3%)	1/20 (5%)
▪ Hyalinose segmentaire et focale	8/96 (8,3%)	2/20 (10%)
▪ Polykystose rénale	5/96 (5,2%)	2/20 (10%)
▪ Maladie de Berger	4/96 (4,2%)	2/20 (10%)
Foie		
▪ Cirrhose	65/80 (81,2%)	10/20 (50%)
▪ Carcinome hépatocellulaire	44/80 (55%)	9/20 (45%)
Sexe masculin	122/176 (69,3%)	27/40 (69%)
État général		
▪ PS 0-1	142/176 (80,7%)	35/40 (90%)
▪ PS 2-4	18/176 (6,8%)	0/40 (0%)
▪ Non renseigné	16/176 (9%)	4/40 (10%)

- Caractéristiques des cancers développés dans le groupe mTOR

Nous avons détaillé le type histologique du cancer développé, l'origine primitive du cancer et le stade du cancer au diagnostic.

Les 40 cancers ont pu être classés en quatre types histologiques différents :

- Les tumeurs épithéliales pour 27 cancers, soit 67,5% des cancers ;
- Les sarcomes pour 9 cancers, soit 22,5%, exclusivement des sarcomes de type Kaposi ;
- Les mélanomes pour 3 cancers, soit 7,5% ;
- Les hémopathies lymphoïdes pour 1 cancer, soit 2,5%.

Les tumeurs primitives étaient diverses : plus d'un quart des cancers étaient d'origine cutané (11 cancers sur 40), le deuxième cancer le plus représenté était le cancer bronchique avec 5 cancers (12,5%) puis les cancers ORL (4/40) et rénaux (4/40), puis les cancers de la prostate (3/40) et du sein (3/40). Les autres tumeurs primitives étaient des cancers du colon (2/40), du foie (2/40), du pancréas (1/40), des voies biliaires (1/40), de l'utérus (1/40), du col (1/40), de la vessie (1/40), un lymphome (1/40).

L'information sur le stade du cancer au diagnostic était disponible pour 26 patients. La plupart des cancers était diagnostiqué à un stade métastatique, soit 15 cancers parmi 26, ce qui représente 57,7%. 7 tumeurs avaient été diagnostiquées au stade localisé soit 26,9% et 3 au stade localement avancé soit 11,5%.

Ces informations sont présentées au regard de celle de la population générale dans le tableau 3.

Tableau 3 : Caractéristiques des cancers de novo développés chez les patients transplantés dans la population générale de transplantés et dans le groupe mTOR

	Population générale	Groupe mTOR
Type histologique de cancer		
▪ Hémopathie lymphoïde	18/200 (9%)	1/40 (2,5%)
▪ Tumeur épithéliale	150/200 (75%)	27/40 (67,5%)
▪ Sarcome	15/200 (7,5%)	9/40 (22,5%)
▪ Mélanome	8/200 (4%)	3/40 (7,5%)
Organes primitifs du cancer développés		
▪ Lymphome	18/205 (8,8%)	1/40 (2,5%)
▪ Bronchique	27/205 (13,2%)	5/40 (12,5%)
▪ ORL	19/205 (9,3%)	4/40 (10%)
▪ Prostate	25/205 (12,2%)	3/40 (7,5%)
▪ Rein	20/205 (9,8%)	4/40 (10%)
▪ Cutané	22/205 (10,7%)	11/40 (27,5%)
▪ Col	1/205 (0,4%)	1/40 (2,5%)
▪ Colon	10/205 (4,9%)	2/40 (5%)
▪ Foie	6/205 (2,9%)	2/40 (5%)
▪ Pancréas	2/205 (0,9%)	1/40 (2,5%)
▪ Voies biliaires	2/205 (0,9%)	1/40 (2,5%)
▪ Sein	9/205 (4,4%)	3/40 (7,5%)
▪ Vessie	11/205 (5,4%)	1/40 (2,5%)
▪ Utérus	2/205 (0,9%)	1/40 (2,5%)
▪ Autres	31/205 (15,1%)	0/40 (0%)
Stade du cancer		
▪ Localisé	49/104 (47,1%)	7/26 (26,9%)
▪ Localement avancé	13/104 (12,5%)	3/26 (11,5%)
▪ Métastatique	42/104 (40,4%)	15/26 (57,7%)

- Caractéristiques des traitements immunosuppresseurs avant le diagnostic du cancer du groupe mTOR

Les données concernant le traitement immunosuppresseur avant le diagnostic de cancer étaient disponibles pour 37 patients. 8 patients avaient une monothérapie par inhibiteurs de la calcineurine (CNI). 17 patients avaient une bithérapie, la majorité comprenait un CNI et un antimétabolite (10 patients soit 27%). 12 patients (32,4%) avaient une trithérapie avec un CNI, un antimétabolite et des corticoïdes.
Ces caractéristiques sont mises au regard de la population générale dans le tableau 4.

Tableau 4 : Immunosuppresseurs reçus par les patients avant le diagnostic du cancer

	Population générale	Groupe mTOR
Anti-métabolites	120/176 (68%)	25/37 (67,6%)
Inhibiteur de mTOR	15/176 (9%)	0/37 (0%)
Inhibiteur de la calcineurine (CNI)	150/176 (85%)	34/37 (92%)
Corticoïdes	77/176 (44%)	16/37 (43,2%)
Bithérapies ▪ CNI mTOR ▪ CNI antimétabolites ▪ CNI corticoïdes ▪ Antimétabolites corticoïdes	92/176 (52%) 9/176 (5%) 42/176 (24%) 29/176 (17%) 12/176 (7%)	17/37 (45,9%) 0/37 (0%) 10/37 (27%) 4/37 (10,8%) 3/37 (10,8%)
Trithérapies ▪ CNI antimétabolites corticoïdes ▪ CNI antimétabolites mTOR	60/176 (34%) 55/176 (31%) 1/176 (0,6%)	12/37 (32,4%) 12/37 (32,4%) 0/37 (0%)

Chapitre 2 : caractéristiques du traitement par inhibiteur de mTOR dans le groupe mTOR

- Type d'inhibiteurs de mTOR

Dans la population étudiée, 24 patients parmi 40 étaient sous évérolimus (soit 60%), 13 patients parmi 40 sous sirolimus soit 32,5% et 3 patients (soit 7,5%) pour lesquels nous n'avons pas d'information, dans le dossier médical, sur le type d'inhibiteur de mTOR introduit.

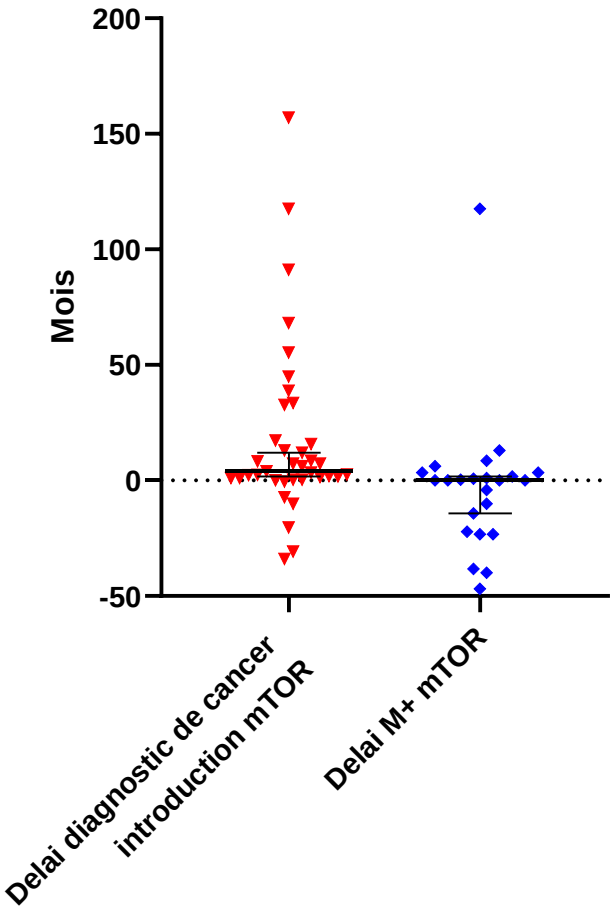
- Délai d'introduction inhibiteur de mTOR

Le délai moyen entre le diagnostic du cancer tout stade confondu et l'introduction d'un inhibiteur de mTOR était de 18 mois, et le délai médian de 3,9 mois (IC95% : 1,8 – 12) comme représenté en figure 8 (en rouge).
Dans le sous-groupe des 23 patients ayant développé un cancer métastatique (d'emblée métastatique ou en récidive), le délai moyen d'introduction d'inhibiteur de mTOR à partir du diagnostic de cancer métastatique, était de – 2,9 mois et le délai médian de 0,0 mois (IC95% : - 14 – 1, 8) comme représenté en figure 8 (en bleu).
On notera que 7 patients ont reçu l'inhibiteur plus d'un an après le diagnostic du cancer. L'introduction la plus précoce a été réalisée au moment du diagnostic du cancer, sans délai et la plus tardive 157 mois (13,1 ans) après le diagnostic du cancer. Pour 4 patients, l'introduction des inhibiteurs de mTOR a été réalisée au moment de la récidive métastatique. 9 patients ont développé un cancer métastatique sous inhibiteurs de mTOR. Le premier relai par inhibiteur de mTOR dans le contexte d'un diagnostic de cancer a été réalisé en 2006, dans cette cohorte.

Tableau 5 : Délai entre l'introduction d'inhibiteur de mTOR et le diagnostic du cancer (en mois)

	Délai diagnostic cancer introduction mTOR	Délai métastatique mTOR
	(N=37)	(N=23)
Moyenne +/- SD (Min – Max)	18 +/- 38 (-34 – 157)	-2,9 +/- 31 (-47 – 118)
Médiane (IC95%)	3,9 (1,8 – 12)	0,0 (-14 – 1,8)

Figure 8 : Diagramme en boîte du délai entre l'introduction d'inhibiteur de mTOR et le diagnostic du cancer



- Durée du traitement par inhibiteurs de mTOR

Les données de durée de traitement étaient disponibles pour 36 patients et sont synthétisées dans le tableau 6.

La durée moyenne de traitement par inhibiteur de mTOR était de 33 mois soit 2,75 années. La durée médiane de traitement était de 27 mois (IC95% : 11 – 46). La durée médiane de traitement par sirolimus concernant 12 patients étaient de 28 mois (IC95% : 4,2 – 73) et pour l'évérolimus de 27 mois (IC95% : 8,8 – 47), concernant 24 patients.

La durée la plus longue de traitement était 8 ans et 4 mois, mais le traitement était encore en cours au moment du recueil. La durée la plus courte était de 1 semaine, en lien avec une toxicité. 9 patients (25%) étaient encore sous inhibiteurs de mTOR le 1er septembre 2018, la durée moyenne de traitement chez ces patients était de 6,2 ans, en considérant que le traitement était arrêté au 1er septembre 2018. Les 27 patients ayant arrêté l'inhibiteur de mTOR avant le 1er septembre 2018, avaient poursuivi le traitement pendant 2,1 ans en moyenne. 8 de ces patients (22,2%) avaient poursuivi jusqu'au décès. 10 patients (27,8%) ont arrêté le traitement pour toxicité. 2 patients (5,6%) ont arrêté pour progression tumorale. 7 patients (19,4%) ont arrêté avant le décès pour des raisons inconnues.

Tableau 6 : Durée du traitement par inhibiteurs de mTOR en mois

(durée en mois)	**Durée traitement mTOR**	**Durée traitement sirolimus**	**Durée traitement évérolimus**
	(N=36)	**(N=12)**	**(N=24)**
Moyenne +/- SD (Min – Max)	33 +/- 28 (0,30 – 100)	36 +/- 33 (3,0 – 100)	31 +/- 26 (0,30 – 88)
Médiane (IC95%)	27 (11 – 46)	28 (4,2 – 73)	27 (8,8 – 47)

Figure 9 : Durée médiane de traitement par inhibiteurs de mTOR

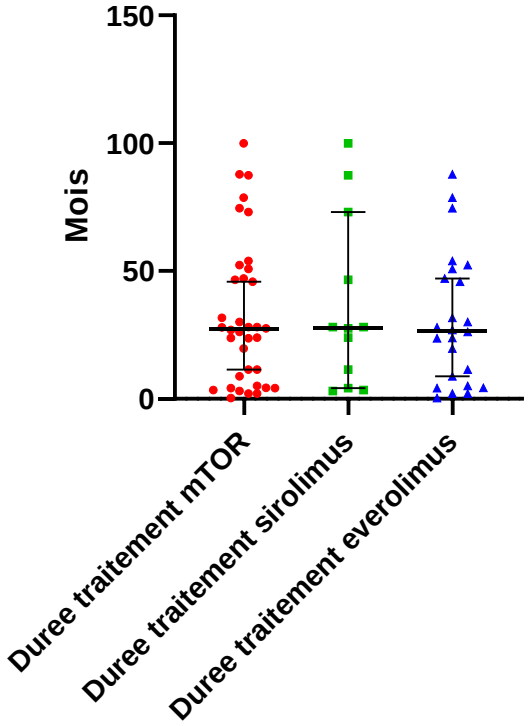
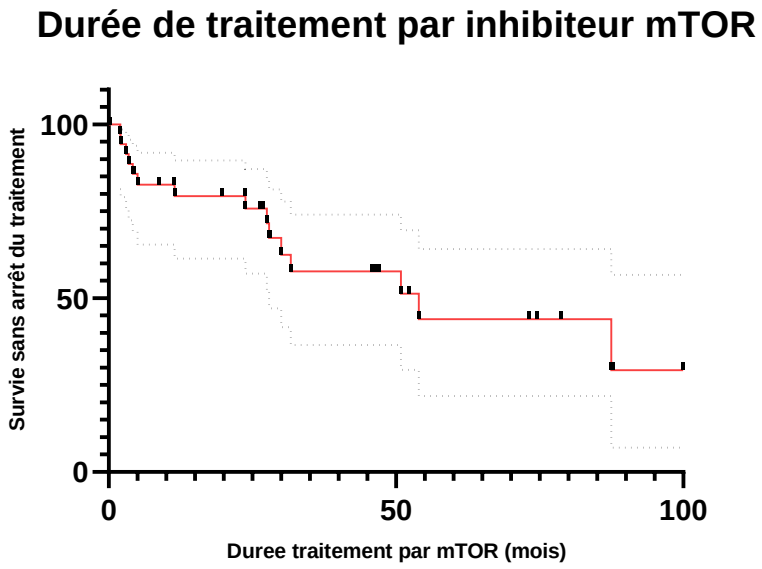


Figure 10 : Survie sans arrêt des inhibiteurs de mTOR



- Toxicité des inhibiteurs de mTOR

Les toxicités qui ont été rapportées dans le groupe mTOR, ayant entraîné un arrêt du traitement par inhibiteur de mTOR étaient :

- Œdèmes des membres inférieurs (1 patient)
- Protéinurie (2 patients)
- Pneumopathie (3 patients)
- Toxicité hématologique (2 patients)
- Prurit (1 patient)
- Œsophagite (1 patient)

Ces informations sont présentées dans le tableau 7.

Tableau 7 : Caractéristiques du traitement par inhibiteur de mTOR

	n/N	%/ (ET)
Type d'inhibiteur de mTOR		
▪ Evérolimus	24/40	60%
▪ Sirolimus	13/40	32,5%
▪ Données manquantes	3/40	7,5%
Délai d'introduction de l'inhibiteur de mTOR par rapport au diagnostic de cancer		
▪ Délai médian d'introduction (en mois)	3,9 mois	
▪ Introduction de l'inhibiteur au moment de la récidive métastatique	4/40	10%
Durée du traitement par inhibiteur de mTOR (N=36)		
▪ Durée moyenne de traitement (en années)	33 mois	
▪ Poursuite jusqu'au décès	8/36	22,2%
▪ Arrêt pour toxicités	10/36	27,8%
▪ Arrêt pour progression	2/36	5,6%
▪ Arrêt pour raison indéterminée	7/36	19,4%
▪ Traitement en cours	9/36	25%
Toxicités rapportées et ayant entraîné l'arrêt des inhibiteurs de mTOR		
▪ Pneumopathie	3/36	8,3%
▪ Protéinurie	2/36	5,6%
▪ Toxicité hématologique	2/36	5,6%
▪ Prurit	1/36	2,8%
▪ Oesophagite	1/36	2,8%
▪ Oedèmes des membres inférieurs	1/36	2,8%
Association avec d'autres immunosuppresseurs		
Inhibiteur de mTOR seul	11/37	29,8%
▪ Sirolimus (SRL) seul	4/37	10,8%
▪ Everolimus (EVR) seul	7/37	18,9%
Inhibiteur de mTOR + corticothérapie	4/37	10,8%
▪ SRL + corticothérapie	3/37	8,1%
▪ EVR+ corticothérapie	1/37	2,7%
Inhibiteur de mTOR + cortico + un autre immunosuppresseur	14/37	37,8%
▪ SRL + cortico + un autre immunosuppresseur	7/37	18,9%
▪ EVR+ cortico + un autre immunosuppresseur	7/37	18,9%
Inhibiteur de mTOR + un autre immunosuppresseur sans cortico	8/37	21,6%
▪ SRL + un autre immunosuppresseur sans cortico	3/37	8,1%
▪ EVR + un autre immunosuppresseur sans cortico	5/37	13,5%

Chapitre 3 : Exposition pharmacologique

Pour évaluer l'exposition pharmacologique, nous avons recueilli des données concernant les posologies et les concentrations résiduelles à l'initiation du traitement par inhibiteurs de mTOR, dans les trois premiers mois suivant l'introduction des inhibiteurs de mTOR et à chaque changement de posologies, quand les données étaient disponibles.

- Les posologies d'inhibiteurs de mTOR

La posologie médiane de sirolimus était de 2 mg par jour (IC95% : 2-3) et celle d'évérolimus de 2 mg par jour (IC95% : 1,5-2). Ces données sont présentées dans le tableau 8 et la figure 11.
En moyenne, lorsque les données étaient disponibles, la dose de sirolimus a été changée 2,25 fois et celle de l'évérolimus 2,6 fois sur la durée du traitement (cf. tableau 9).

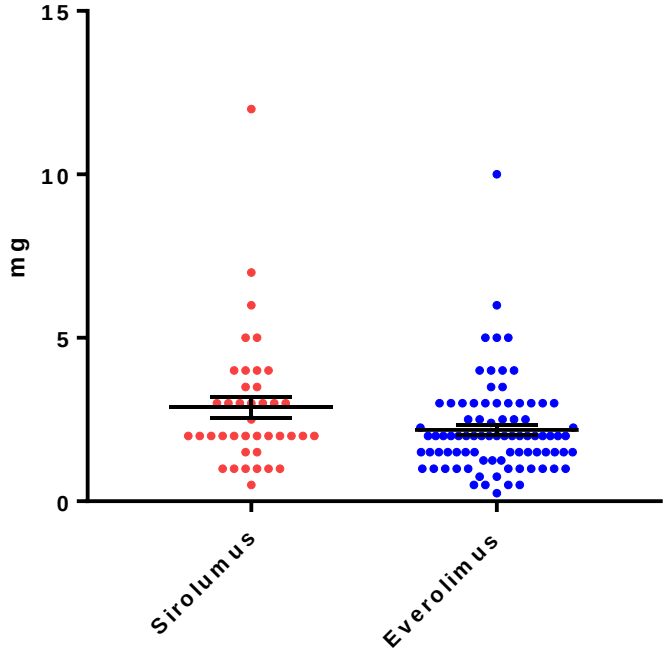
Tableau 8 : Doses des inhibiteurs de mTOR

en mg	**Posologie sirolimus**	**Posologie évérolimus**
	(N=40)	**(N=85)**
Moyenne +/- SD (Min – Max)	2,88 +/- 2,06 (0,5 – 12)	2,18 +/- 1,42 (0,25 – 10)
Médiane (IC95%)	2 (2 – 3)	2 (1,5 – 2)

Tableau 9 : Nombre de modifications de doses des inhibiteurs de mTOR

	Modification des doses d'évérolimus	**Modification des doses de sirolimus**
	(N=24)	**(N=8)**
Moyenne +/- SD (Min – Max)	2,77 +/- 3,4 (0 – 12)	2,25 +/- 2,77 (0 – 8)
Médiane (IC95%)	1 (0 – 4)	1,5 (0 – 8)
Coefficient de variation	127,37%	122,87%

Figure 11 : Ensemble des posologies des inhibiteurs de mTOR : sirolimus et évérolimus



Il convient de noter que certains patients traités par évérolimus ont reçu des doses correspondant à celles utilisées habituellement en cancérologie à visée antitumorale (>5 mg).

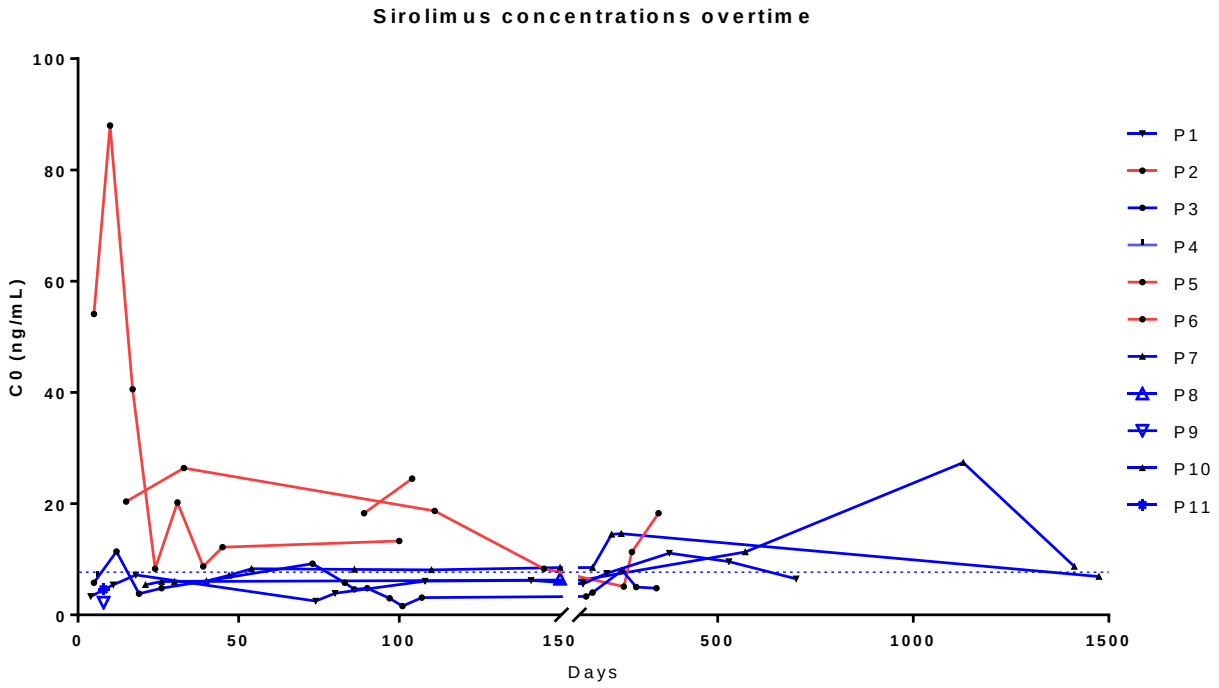
- Les concentrations résiduelles en inhibiteurs de mTOR

Dans un premier temps, nous nous sommes intéressés aux concentrations résiduelles des inhibiteurs de mTOR, quel que soit le stade du cancer. Cela concernait toutes les valeurs de concentrations résiduelles recueillies (dans les trois premiers mois suivant l'initiation du traitement et à chaque changement de posologie).
Dans un deuxième temps, nous nous sommes intéressés plus spécifiquement aux concentrations résiduelles des inhibiteurs de mTOR chez les 23 patients métastatiques.

117 dosages pharmacocinétiques (PK) étaient disponibles chez 33 patients. Nous n'avions pas de donnée sur les dosages PK de 7 patients traités par inhibiteurs de mTOR. Nous avions 67 dosages PK pour le sirolimus (figure 12), chez 11 patients et 110 dosages PK pour l'évérolimus chez 22 patients (figure 13).

Les données individuelles de chaque patient sont fournies dans les diagrammes suivants dits en Spider plot montrant les concentrations dans le temps à partir de la date d'introduction.

Figure 12 : Evolution des concentrations résiduelles individuelles de sirolimus au cours du temps

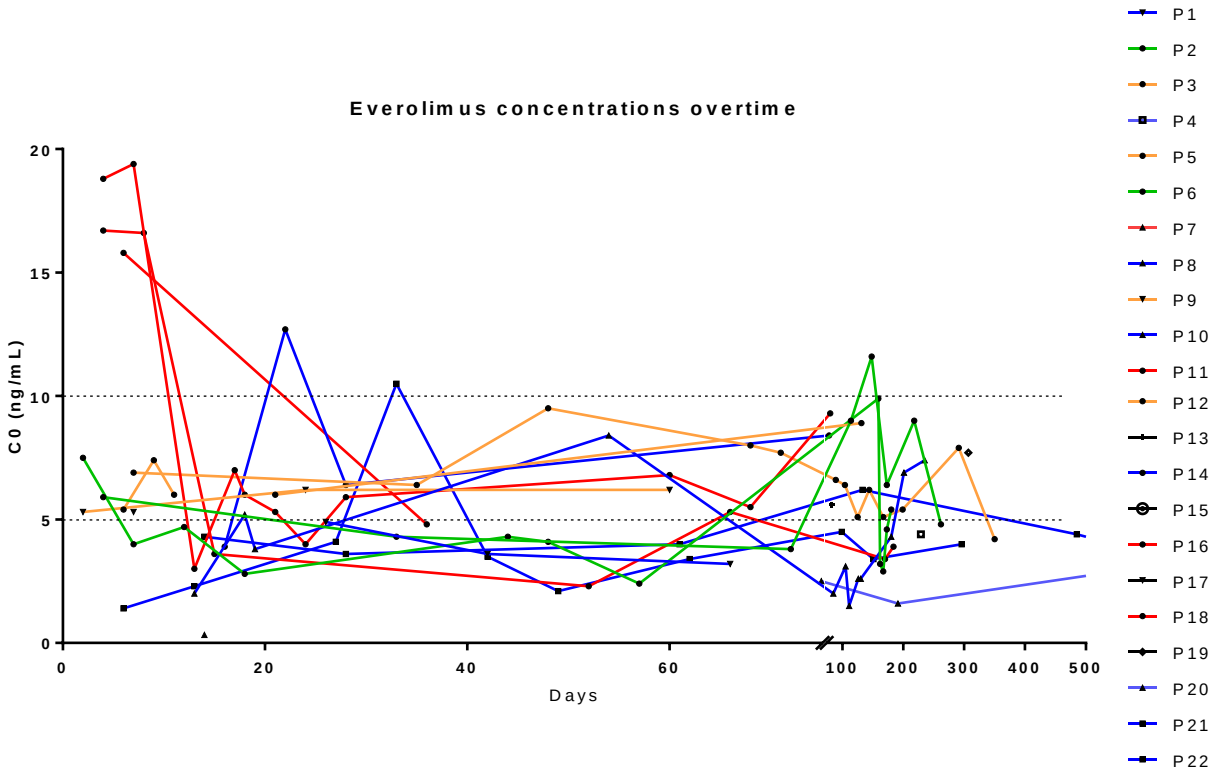


Pour le sirolimus, on note visuellement deux types de profil :

- l'un correspondant à des concentrations élevées à l'initiation du traitement
- l'autre correspondant à des concentrations entre 12 et 20 ng/mL, pendant les trois premiers mois. Ces concentrations sont conformes aux recommandations voire inférieures aux concentrations recommandées.

La concentration résiduelle médiane de sirolimus était de 7,15 ng/mL (IC95% : 6,1-8,5) pour tout dosage (tout stade confondu et toutes les valeurs recueillies).

Figure 13 : Evolution des concentrations résiduelles individuelles d'évérolimus au cours du temps



Pour l'évérolimus, la variabilité inter et intraindividuelle était plus importante à la fois dans les 3 mois suivant l'initiation du traitement et au cours du temps. De nombreux patients présentaient des concentrations en dehors de l'intervalle thérapeutique classiquement recommandé (3 ng/mL et 8 ng/mL). Certains patients présentaient des concentrations résiduelles correspondant à celles classiquement observées lors de traitement à visée antitumorale (>8-10 ng/mL).

La concentration résiduelle médiane d'évérolimus était de 5,1 ng/mL (IC95% : 4,3-5,59) pour tout dosage (tout stade confondu et toutes les valeurs recueillies).

- Concentrations résiduelles d'inhibiteur de mTOR chez les patients avec un cancer métastatique

Pour chaque patient métastatique, la médiane des concentrations résiduelles disponibles a été calculée pour évaluer l'exposition globale dans la période de 6 mois autour du diagnostic de cancer. Seuls les patients sous inhibiteurs de mTOR au moment du diagnostic de cancer métastatique et avec données de pharmacocinétiques ont été considérés (N=14/23).
9 patients n'avaient pas de donnée de concentration résiduelle à -3 mois + 3 mois du diagnostic de cancer métastatique. En effet, soit le traitement par inhibiteur de mTOR avait été arrêté plus de 3 mois avant le diagnostic de métastases soit il avait été initié plus de 3 après le diagnostic de métastases. Un des neufs patients était sous inhibiteur de mTOR au moment du diagnostic de cancer métastatique mais nous n'avions pas de donnée de pharmacocinétique.

Chez les patients traités par sirolimus avec un cancer métastatique (d'emblée ou secondairement), la concentration résiduelle médiane de sirolimus était de 6 ng/mL (IC95% : 4,6-9,2) dans les 3 mois avant et après le diagnostic de cancer métastatique.
Chez les patients traités par évérolimus avec un cancer métastatique (d'emblée ou secondairement), la concentration résiduelle médiane d'évérolimus était de 4,35 ng/mL (IC95% : 3,1-6,2) dans les 3 mois avant et après le diagnostic de cancer métastatique.

Tableau 10 : Résultats des dosages PK par molécule et au moment du diagnostic de cancer métastatique

	Concentrations résiduelles sirolimus	Concentrations résiduelles évérolimus	Concentrations résiduelles sirolimus	Concentrations résiduelles évérolimus	Concentrations résiduelles sirolimus	Concentrations résiduelles évérolimus
	Tout dosage (66 dosages)	**Tout dosage (110 dosages)**	**Au moment du diagnostic cancer métastatique (3 patients)**	**Au moment du diagnostic cancer métastatique (11 patients)**	**3 mois à + 3 mois après diagnostic cancer métastatique (33 dosages)**	**-3 mois à + 3 mois après diagnostic cancer métastatique (24 dosages)**
Moyenne +/- SD (Min – Max)	11,02 +/- 13,04 (1,6 – 88)	6,30 +/- 6,27 (0,33 – 58,6)	-	-	12,77 +/- 17,62 (1,6 – 88)	5,00 +/- 2,83 (0,33 – 12,7)
Médiane (IC95%)	7,15 (6,1 – 8,5)	5,1 (4,3 – 5,59)	4,9 (4,6 – 6,5)	3,7 (3,5 – 7,4)	6 (4,6 – 9,2)	4,35 (3,1 – 6,2)
Coefficient de variation	118,37%	99,57%	-	-	138,01%	56,57%

Chapitre 4 : les données de survie

Dans la suite de l'analyse, pour éviter les biais, nous nous concentrerons sur les patients ayant développé un cancer métastatique et pour lesquels les données de concentrations résiduelles étaient disponibles dans la période des six mois entourant le diagnostic de cancer métastatique.

L'échantillon étant petit (N= 14) pour les patients métastatiques sous inhibiteurs de mTOR, nous n'avons pas réalisé d'analyse multivariée, en raison d'un manque de puissance statistique. Nous présenterons ici les résultats d'analyse exploratoire univariée sur la survie.

La médiane de suivi était de 34,8 mois, nous nous sommes donc intéressés à la survie des trois premières années après le diagnostic de métastases.

Les patients inclus présentaient des cancers métastatiques de tout type : cutanés (sarcome de Kaposi n=3, mélanome n=2), ORL (n=2), col (n=1), lymphome non hodgkinien (n=1), poumon (n=1), prostate (n=1), rein (n=1), colon (n=1).

A titre de groupe contrôle, nous avons inclus les patients transplantés avec cancer de novo métastatique mais n'ayant pas reçu d'inhibiteur de mTOR, soit 27 patients.

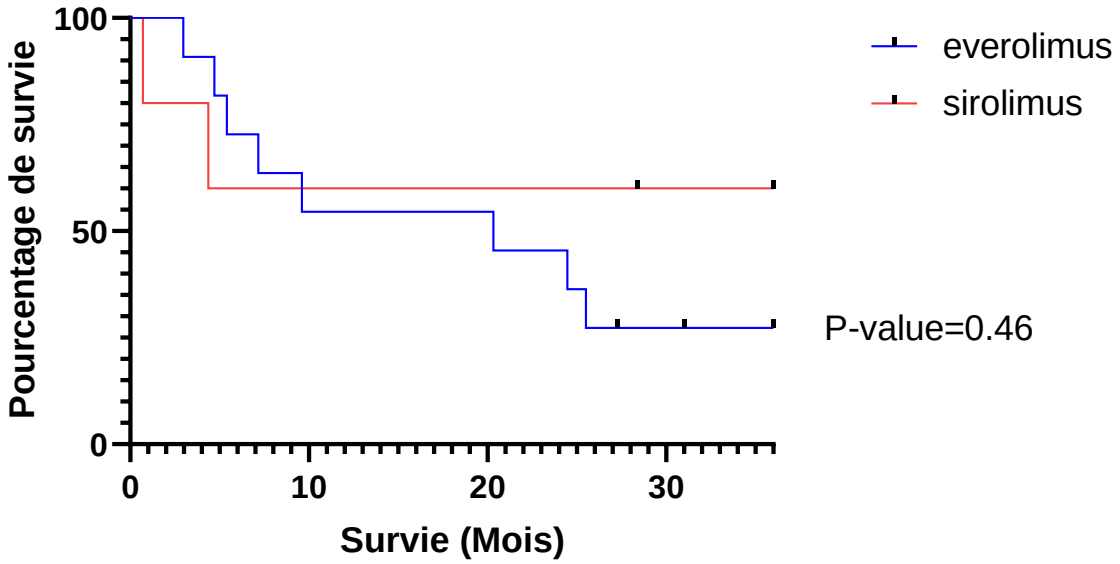
Les cancers représentés dans le groupe contrôle étaient les suivants : oesophage (n=6), poumon (n=10 dont petites cellules n=3, épidermoïde n=3, adénocarcinome n=4), ORL (n=2), cholangiocarcinome (n=1), prostate (n=1), leiomyosarcome (n=1), sein (n=1), vessie (n=1), utérus (n=1), mélanome (n=1), lymphome non hodgkinien (n=4).

Il existe donc un surcroit de cancers oesophagiens, de cancers pulmonaires et de lymphomes dans le groupe qui ne reçoit pas d'inhibiteurs de mTOR et moins de cancers cutanés.

- Analyse univariée de la survie globale selon le type d'inhibiteur de mTOR

La survie médiane était de 20,33 mois pour les patients sous évérolimus et non atteinte pour les patients sous sirolimus, ainsi le HR était de 1,760 (IC95% : 0,458 – 6,758 ; et p = 0,46). Il n'y avait donc pas de différence statistiquement significative en fonction de la molécule utilisée.

Figure 14 : Survie globale à partir du diagnostic métastatique selon le type d'inhibiteurs de mTOR

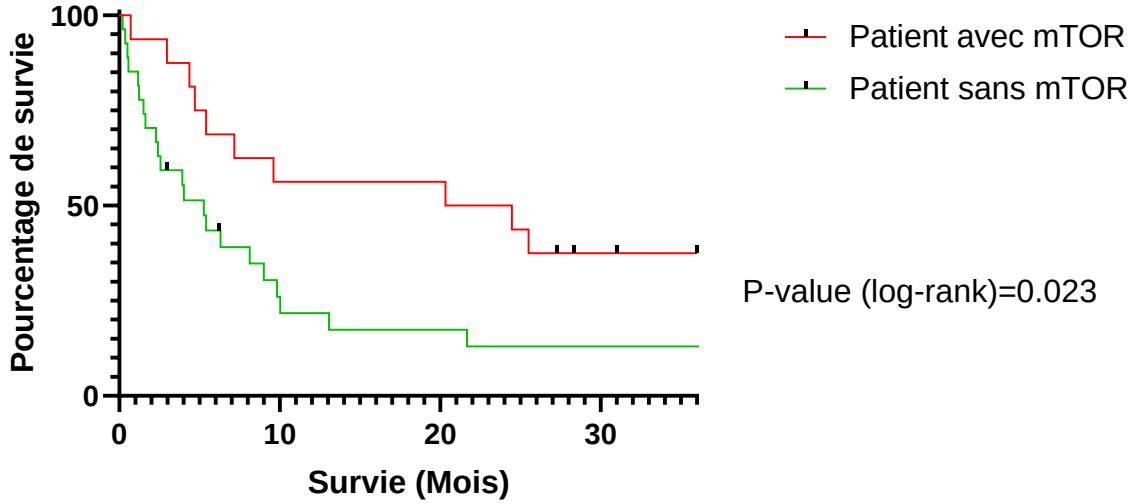


	Médiane de survie globale (mois)
Evérolimus	20,33
Sirolimus	Non définie
Hazard Ratio (IC95%)	**1,760 (0,4582 à 6,758)**

- Analyse univariée de la survie globale selon le type d'immunosuppresseur

La survie globale des patients sous inhibiteurs de mTOR à partir du diagnostic métastatique était de 22,4 mois versus 5,267 mois pour les patients métastatiques sans inhibiteur de mTOR avec un Hazard Ratio de 0,4389 (IC95% : 0,2195 – 0,8777 ; et un p = 0,023) (cf. figure 15). La médiane de survie globale des patients métastatiques est donc plus longue avec un inhibiteur de mTOR, de façon statistiquement significative.

Figure 15 : Survie globale à partir du diagnostic métastatique selon le type d'immunosuppresseur



	Médiane de survie globale (mois)
Patient avec mTOR	22,40
Patient sans mTOR	5,267
Hazard Ratio (IC95%)	**0,4389 (0,2195 à 0,8777)**

- Analyse univariée de la survie globale selon la concentration résiduelle des inhibiteurs de mTOR

Nous avons analysé la survie globale à partir du diagnostic de métastases selon les concentrations résiduelles des inhibiteurs de mTOR. Les patients ont été classés en deux groupes (figure 16) : exposition médiane dans les trois mois avant ou après le diagnostic, exposition inféreure à la médiane (C < médiane) ou exposition supérieure à la médiane (C ≥ médiane).

La survie globale médiane des patients ayant une concentration résiduelle moyenne inférieure à la concentration médiane (3,7 ng/mL pour l'évérolimus et 4,9 ng/mL pour le sirolimus) est non atteinte. La survie globale médiane des patients ayant une concentration résiduelle moyenne supérieure à la concentration médiane était de 8,385 mois. Il existait une tendance à l'amélioration de la survie globale pour les patients avec une concentration inférieure à la médiane, HR à 0,3203 (IC95% = 0,09150 – 1,121 ; et un p = 0,078). De façon notable, les 3

patients qui présentaient un sarcome de Kaposi (réputé d'évolution favorable après réduction de l'immunosuppression et introduction d inhibiteur de mTOR) étaient dans le groupe « concentration > médiane ».

On rappelle que les patients avec un cancer métastatique sans inhibiteurs de mTOR avaient une survie globale médiane de 5,3 mois.

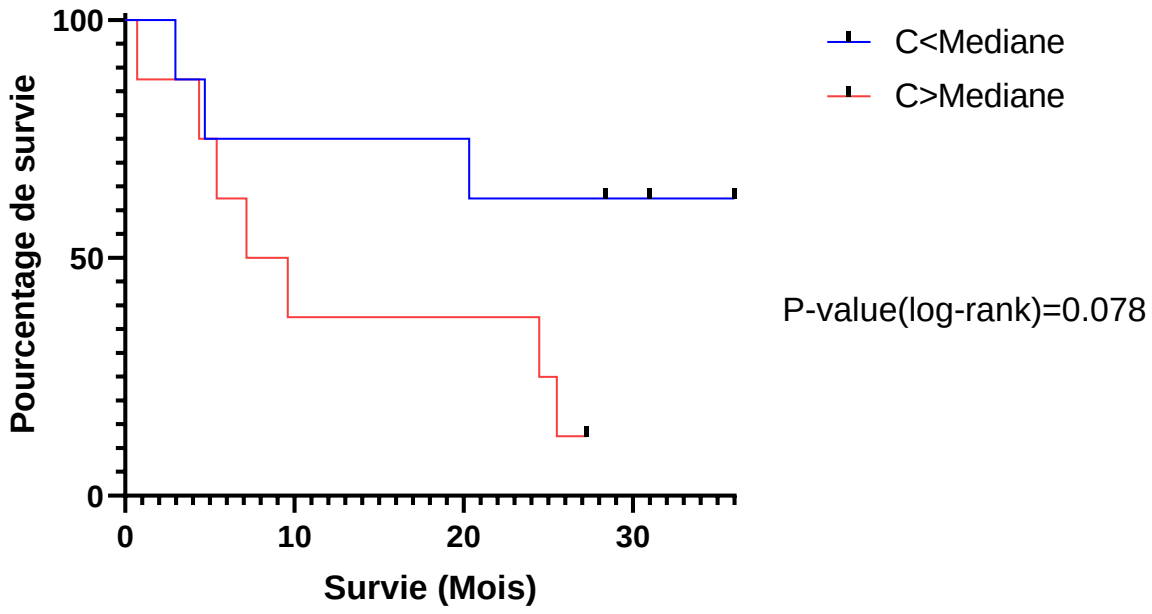
Si on compare les trois courbes présentées en figure 17 (C<médiane ; C>médiane ; sans mTOR), il existe une différence statistiquement significative avec un p = 0,008.

Nous avons aussi comparé les courbes deux à deux, les résultats étaient les suivants :

- si on compare la survie globale des patients avec une concentration résiduelle moyenne d'inhibiteur de mTOR inférieure à la concentration médiane (C<médiane) avec la survie globale des patients naïfs d'inhibiteurs de mTOR, alors la différence est statistiquement significative avec un HR de 0,25 (IC95% = 0,11 - 0,57 ; p = 0,012)
- si on compare la survie globale des patients avec une concentration résiduelle moyenne d'inhibiteur de mTOR supérieure à la concentration médiane (C>médiane) avec la survie globale des patients naïfs d'inhibiteurs de mTOR, alors la différence n'est pas statistiquement significative avec un HR de 0,70 (IC95% = 0,32 – 1,54 ; et un p = 0,40)

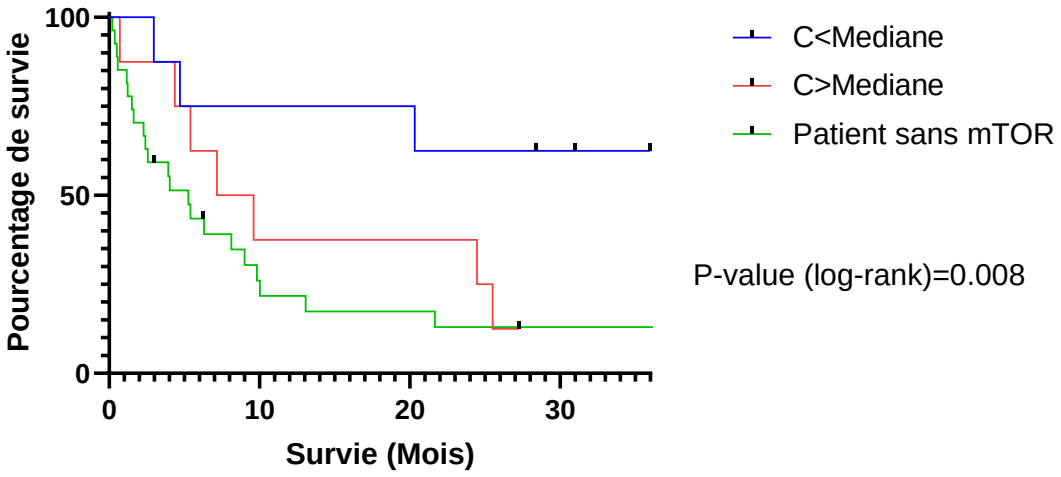
Il existe donc une tendance à une meilleure survie pour les patients ayant les concentrations résiduelles d'inhibiteur de mTOR les plus faibles au moment du diagnostic de cancer par rapport aux patients avec des concentrations élevées et par rapport aux patients sans inhibiteurs de mTOR.

Figure 16 : Survie globale à partir du diagnostic métastatique selon la concentration résiduelle des inhibiteurs de mTOR



	Médiane de survie globale (mois)
Concentration < Médiane	Indéfini
Concentration > Médiane	8,385
Hazard Ratio (IC95%)	**0,3203 (0,09150 à 1,121)**

Figure 17 : Survie globale à partir du diagnostic métastatique selon la concentration résiduelle des inhibiteurs de mTOR en comparaison avec les patients non traités par inhibiteurs de mTOR



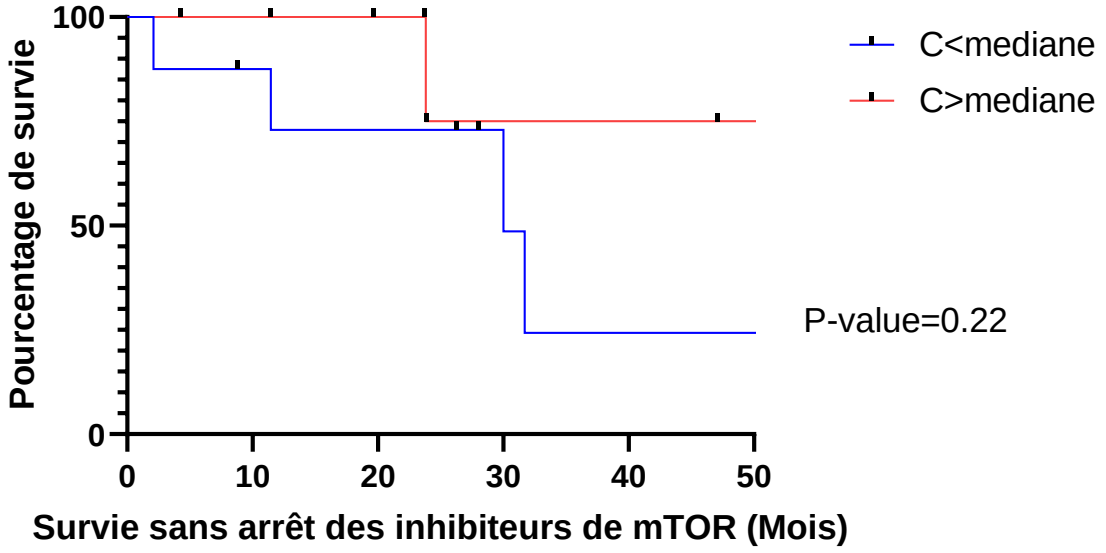
- Analyse univariée des arrêts de traitement pour toxicité ou autres selon la concentration résiduelle

Dans le groupe C<médiane, 4 patients parmi 8 ont arrêté le traitement (1 pour OMI, 1 pour progression de la maladie, 2 pour raisons inconnues). Dans le groupe C>médiane, un patient sur 8 a arrêté, en raison d'une pneumopathie interstitielle. La différence n'est pas significative avec un p = 0,28, mais l'effectif est faible.

- Analyse univariée de la survie sans arrêt du traitement par inhibiteur de mTOR selon la concentration résiduelle

La survie médiane sans arrêt du traitement soit la durée totale du traitement par inhibiteur de mTOR était de 30 mois pour les patients avec une concentration résiduelle inférieure à la médiane (C<médiane) et non définie pour les patients avec une concentration résiduelle d'inhibiteur de mTOR supérieure à la médiane (C>médiane). Le HR était de 3,531 (IC95% : 0,6097 – 20,45 ; et p = 0,22). Il n'y avait donc pas de différence significative sur la durée de traitement par inhibiteur de mTOR en fonction de la concentration résiduelle des inhibiteurs de mTOR.

Figure 18 : Survie sans arrêt du traitement par inhibiteurs de mTOR selon les concentrations résiduelles



	Médiane de survie globale (mois)
Concentration < Médiane	30,00
Concentration > Médiane	Indéfini
Hazard Ratio (IC95%)	**3,531 (0,6097 to 20,45)**

Discussion

Chapitre 1 : contexte de l'étude

Les objectifs de notre étude étaient d'évaluer l'impact pronostique de l'introduction d'un inhibiteur de mTOR après le diagnostic d'un cancer *de novo* chez les patients transplantés du rein ou du foie ; et d'évaluer l'impact de l'exposition pharmacologique aux inhibiteurs de mTOR sur le pronostic du cancer développé.

L'étude menée par Rousseau et al, en 2016, sur la cohorte de l'Hôpital Henri Mondor, montre en analyse univariée et multivariée que l'introduction d'un inhibiteur de mTOR améliore le pronostic des cancers de novo, chez les patients transplantés rénaux ou hépatiques, quel que soit le stade de la maladie.

Notre étude complète cette première étude avec des données actualisées jusqu'en 2018 et un recueil de nouvelles informations sur les modalités du traitement par inhibiteur de mTOR ainsi que sur l'exposition pharmacologique.

A notre connaissance, aucune étude ne s'est intéressée spécifiquement à la relation entre l'exposition pharmacologique aux inhibiteurs de mTOR et le pronostic du cancer de novo développé chez les patients transplantés.

Ainsi, l'étude de Cheung et al(65), est la seule à proposer des données sur les posologies et l'exposition pharmacologique aux inhibiteurs de mTOR mais sans analyse univariée ni multivariée sur la survie globale avec ces paramètres.

Chapitre 2 : la population sous inhibiteurs de mTOR

1) Comparaison entre la population de la cohorte générale et du bras mTOR

La cohorte générale évaluée dans l'étude de Rousseau et al a une répartition semblable aux autres études sur les populations de patients transplantés rénaux et hépatiques développant un cancer de novo(68).

La population sous inhibiteurs de mTOR est comparable à la population dite « générale » concernant l'âge moyen au diagnostic du cancer de 60 ans en moyenne ainsi que la

représentation du sexe masculin (70% en moyenne). L'âge moyen à la greffe était un peu plus tardif pour la population sous inhibiteurs de mTOR (55 ans versus 52 ans) et donc le délai entre la greffe et le diagnostic du cancer était plus court pour le bras mTOR (5 ans versus 7 ans) probablement du fait de l'habitude des cliniciens à introduire un inhibiteur de mTOR chez les patients à risque de cancer.

On observe que la population sous inhibiteurs de mTOR a un meilleur état général au diagnostic du cancer avec 90% de PS 0-1 versus 80% pour la population générale. Cela pourrait indique que lorsqu'on envisage l'introduction d'un inhibiteur de mTOR, le patient doit avoir un bon état général. Or, l'état général est un facteur pronostique indépendant de la plupart des cancers solides. Néanmoins, dans l'étude de Rousseau et al., l'état général et l'introduction des inhibiteurs de mTOR étaient tous les deux des facteurs pronostiques indépendants.

Il y a le même nombre de greffés du foie et de greffés du rein dans notre cohorte mTOR, bien qu'il y eût plus de greffés rénaux dans la cohorte générale. En effet, la prescription d'inhibiteurs de mTOR était plus élevée chez les patients greffés du foie. Cette habitude prise par les hépatologues pourrait être en lien avec un essai clinique auquel l'hôpital Henri Mondor a participé. En effet, plusieurs patients avec une greffe hépatique pour un carcinome hépatocellulaire (CHC) ont reçu le sirolimus dans le cadre de l'essai de phase III : SILVER(69). Les patients transplantés hépatiques suite à un CHC étaient randomisés soit dans un groupe avec introduction de sirolimus dans les 4 à 6 semaines suivant la transplantation soit dans un groupe sans inhibiteur de mTOR. A noter, qu'il n'y a pas été observé de différence statistiquement significative sur la survie sans récidive dans cette étude.

2) Comparaison entre les cancers développés

Dans la cohorte générale, la répartition des cancers développés était concordante avec les données épidémiologiques des cancers *de novo* du transplanté : augmentation d'incidence des tumeurs de l'immunodéprimé comme les lymphomes ou les sarcomes de Kaposi. Dans notre étude, les cancers de la population sous inhibiteurs de mTOR sont majoritairement représenté par les sarcomes, de façon plus importante que dans la cohorte générale avec 22,5% versus 7,5% ; de la même façon pour les primitifs cutanés qui sont des sarcomes de Kaposi (exceptés 3 mélanomes) avec 27,5% versus 10,7%. Cette surreprésentation est probablement liée au fait qu'il est déjà admis que pour les sarcomes de Kaposi, l'introduction d'un inhibiteur de mTOR

améliore le pronostic des sarcomes de Kaposi métastatique, chez les patients transplantés(70)(71).
En outre, il y a plus de cancers au stade métastatique (57,7%) dans le bras mTOR par rapport à la cohorte générale (40,4%). Cette observation est à nuancer par un nombre non négligeable de données manquantes quant aux stades des cancers développés.

3) Comparaison entre les traitements immunosuppresseurs

Les schémas immunosuppresseurs proposés avant le cancer associe en première intention des corticostéroïdes et un inhibiteur de la calcineurine plus ou moins le mycophénolate mofétil. On retrouve cette tendance dans la cohorte générale comme dans la population mTOR. Les deux populations sont comparables concernant les stratégies immunosuppressives avant le diagnostic du cancer. Peu de patients avaient un inhibiteur de mTOR avant le diagnostic de cancer dans la population générale soit 9% (15/176) et 10,8% (3/37) pour la population mTOR.

Chapitre 3 : les inhibiteurs de mTOR et l'exposition pharmacologique

- Délai d'introduction d'inhibiteurs de mTOR

Dans notre étude, les délais d'introduction des inhibiteurs de mTOR sont très disparates par rapport au diagnostic du cancer. Il n'y a donc pas d'homogénéisation des pratiques quant au meilleur moment pour introduire un inhibiteur de mTOR par rapport au diagnostic du cancer ou de la récidive métastatique. Dans la littérature, nous n'avons pas retrouvé de consensus sur le délai moyen ou optimal pour introduire les inhibiteurs de mTOR.

- Durée du traitement par inhibiteur de mTOR

La durée médiane de traitement était de 27 mois, ce qui est comparable aux autres études. Par exemple, dans l'étude de Thimonier et al. la durée moyenne du traitement était de 23,1 (+/-23,8) mois.

Un quart des patients a arrêté le traitement par inhibiteur de mTOR en raison d'une toxicité et 7 patients ont arrêté pour une raison non connue avant décès (données manquantes). Ces résultats montrent un profil de tolérance limitant les inhibiteurs de mTOR.
Par rapport aux données de la littérature, le nombre d'arrêt pour toxicité semble plus élevé. En effet, dans l'étude de Cheung et al, 5 patients sur 56 (8,9%) ont arrêté le traitement par inhibiteur de mTOR pour toxicité. Dans l'étude de Thimonier et al, seulement 2 patients sur 38 (5,2%) ont arrêté l'évérolimus pour toxicité. Cet effet peut être dû à la surreprésentation de patients métastatiques et à l'association entre inhibiteurs de mTOR et chimiothérapie ou thérapie ciblée.

- Posologies des inhibiteurs de mTOR

La posologie médiane de sirolimus est de 2 mg par jour, avec un 75e percentile à 3,5 mg et celle de l'évérolimus est de 2 mg/j avec un 75e percentile à 3 mg.
Or, en cancérologie, seul l'évérolimus est utilisé. La dose initiale est de 10 mg par jour, la posologie peut être réduite jusqu'à 5 mg par jour, en cas de mauvaise tolérance. La surveillance des concentrations en inhibiteurs de mTOR n'est pas recommandée et rarement réalisée en routine. Seuls quelques patients recevaient une dose de l'ordre des traitements antitumoraux et peu de patients présentaient des résultats de concentration résiduelles >8 ng/mL.
Donc, les doses utilisées semblent être bien inférieures aux doses utilisées pour obtenir un effet anti-tumoral. En conséquence, l'effet bénéfique des inhibiteurs de mTOR pourrait être davantage lié à leurs propriétés immunosuppressives qu'à leurs propriétés antitumorales.

- Concentrations résiduelles des inhibiteurs de mTOR

Les concentrations résiduelles cibles sont entre 4 et 12 ng/mL pour le sirolimus. Dans notre étude, la concentration médiane est de 7,15 ng/mL avec un 75e percentile à 11,3 ng/mL. Les concentrations résiduelles cibles sont entre 3 et 8 ng/mL pour l'évérolimus. Dans notre étude, la concentration médiane est de 5,1 ng/mL avec un 75e percentile à 6,9 ng/mL.
Donc les concentrations des inhibiteurs de mTOR sont dans la fourchette des concentrations à visée immunosuppressive.

Dans l'étude de Cheung et al, les concentrations résiduelles médianes étaient similaires avec 8,2 +/- 2,1 ng/mL pour le sirolimus et 4,9 +/- 1,2 ng/mL. Dans l'étude de Thimonier et al, les concentrations résiduelles moyennes d'évérolimus étaient de 4,8 +/- 2,4 ng/mL.

Chapitre 4 : les données de survie

- Survie globale selon le type d'inhibiteurs de mTOR

Nous avons limité notre étude de survie à celle des patients avec un cancer métastatique pour limiter l'hétérogénéité des pronostics après cancer localisé mais aussi car les délais d'introduction après cancer étaient très variables dans la cohorte. Un début tardif des inhibiteurs de mTOR peut entrainer un biais de classification, car les patients sont par définition plus longs survivants. Ainsi, nous n'avons inclus dans l'analyse que les patients sous inhibiteurs de mTOR au moment du diagnostic de cancer métastatique.
L'analyse univariée de la survie globale à partir du diagnostic de métastases selon le type d'inhibiteur de mTOR montre qu'il n'y a pas de différence entre le sirolimus ou l'évérolimus. Ce résultat est intéressant et confirme l'analyse réalisée par Rousseau et al.

- Survie globale avec ou sans inhibiteurs de mTOR

La survie globale chez les patients sous inhibiteurs de mTOR à partir du diagnostic métastatique est significativement plus longue que chez les patients naïfs d'inhibiteurs de mTOR avec une différence de 17 mois (22,4 mois versus 5,3 mois ; HR = 0,44). On retrouve le résultat de l'étude de Rousseau et al, avec une diminution de la taille de l'effet bénéfique probablement en raison de la faible puissance et de l'inclusion seulement des cancers métastatiques. Dans cette étude la réduction du risque de décès était de 80% (HR = 0,2, p = 0,001), s'il y avait une introduction d'inhibiteur de mTOR, tout cancer confondu. En outre, les résultats de la présente étude sont à nuancer par le caractère hétérogène des cancers métastatiques inclus qui peuvent induire un biais, et l'exclusion de patients par manque de données pharmacologiques.
Nous n'avons pas trouvé d'autres études qui s'intéressaient spécifiquement à la conversion par inhibiteurs de mTOR au stade métastatique. En effet, les autres études similaires tels que l'étude de Cheung et al et Thimonier et al, concernent tous les stades de cancer confondus.

- Survie globale selon les concentrations résiduelles des inhibiteurs de mTOR

Les résultats suggèrent qu'il existe une tendance à une meilleure survie pour les patients à partir du diagnostic de métastases ayant les concentrations résiduelles d'inhibiteur de mTOR les plus faibles au moment du diagnostic de cancer par rapport aux patients avec des concentrations élevées. Cette tendance est aussi retrouvée en comparaison aux patients naïfs d'inhibiteurs de mTOR. Donc, les concentrations faibles en inhibiteurs de mTOR pourraient améliorer le pronostic des cancers métastatiques chez les patients transplantés. Intuitivement, on pourrait penser que cela est lié à une moindre toxicité des inhibiteurs de mTOR aux concentrations faibles et donc moins d'arrêt prématuré des inhibiteurs de mTOR. Mais l'analyse des arrêts pour toxicité selon les concentrations ne montre pas de différence significative. Ce résultat est à nuancer par le faible effectif qui pourrait faire ignorer une différence. En outre, il n'y a pas non plus de différence significative sur la durée des traitements selon les concentrations résiduelles des inhibiteurs de mTOR. Donc, l'effet observé sur la survie à partir du diagnostic de métastases chez les patients avec des concentrations faibles ne semble pas lié à une différence de durée de traitement ou à un surcroit d'effets indésirables. Cela pourrait davantage être lié à l'intensité du traitement immunosuppresseur.

Une immunosuppression plus faible semble ainsi plus importante que l'effet antitumoral propre des inhibiteurs de mTOR classiquement observé aux plus fortes concentrations du médicament.

Or, dans l'étude de Rousseau et al, la diminution de l'immunosuppression n'améliorait pas la survie globale pour les cancers métastatiques, avec un HR de 0,7 (IC95% : 0,3 – 1,5 ; et p = 0,3).

Ce résultat est donc particulièrement important. L'introduction d'un inhibiteur de mTOR avec un objectif de concentrations résiduelles plus faibles que les concentrations cibles actuelles lors d'un diagnostic de cancer métastatique chez les patients transplantés d'organes solides pourraient améliorer le pronostic du cancer. Ce résultat serait à confirmer par une étude avec un plus grand échantillon pour pouvoir réaliser des analyses multivariées. En effet, ce constat pourrait être lié à un facteur de confusion tel que les autres traitements immunosuppresseurs associés ou la moindre toxicité du traitement par inhibiteur de mTOR et donc une durée plus longue de traitement.

Enfin, les types de cancer inclus dans cette étude avaient potentiellement un caractère « immunogène » (mélanome, poumon, cancer du rein), puisqu'il s'agit de cancers classiquement plus sensibles à l'immunothérapie. La conversion par inhibiteur de mTOR avec une exposition faible est peut-être particulièrement intéressante chez les patients transplantés qui présentent une contre-indication a l'immunothérapie en raison du risque de rejet greffe.

4) Chapitre 5 : les limites de l'étude

Les limites de notre étude sont en lien avec :

- le caractère rétrospectif ;
- le manque de données pour certains paramètres de la grille de recueil ;
- le faible échantillon ;
- absence d'analyses multivariées.

Le caractère rétrospectif entraîne une perte d'informations.
L'hôpital Henri Mondor est un centre de greffes à haut volume, accueillant des patients venant de différentes régions de France pour y être traités. En conséquence, beaucoup de patients avaient un suivi oncologique dans des centres autres que l'hôpital Henri Mondor. Ceci explique le manque fréquent de données concernant la prise en charge oncologique (état général du patient, stade du cancer, décès liés au cancer, etc.). Par ailleurs, certains paramètres liés au traitement par inhibiteur de mTOR n'ont pas pu être recueillis car les dosages pharmacologiques étaient réalisés ailleurs qu'à l'Hôpital Henri Mondor. Nous n'avons pas recueilli les données concernant la fonction rénale (DFG et protéinurie) pour apprécier la tolérance néphrologique des inhibiteurs de mTOR. Les effets indésirables rapportés étaient essentiellement de grade III et si cela entraînait un changement de posologies ou un arrêt du traitement par inhibiteur de mTOR. Le taux de lymphocytes était manquant pour la plupart des patients, paramètre indirect pour évaluer le degré d'immunosuppression, ce qui a empêché l'analyse de ce paramètre par manque de données.
Le faible échantillon de patients sous inhibiteurs de mTOR n'a pas permis de réaliser des analyses de survie en sous-groupe selon le type de cancer (organe primitif et histologie), le stade. Or, le pronostic des patients atteints d'un cancer est différent selon les paramètres cités

précédemment. De plus, environ un quart des patients du bras mTOR avait un sarcome de Kaposi. Or, il est déjà admis que l'introduction d'un inhibiteur de mTOR améliore le pronostic des sarcomes de Kaposi, chez les patients transplantés(70)(71). Néanmoins, on peut remarquer que dans notre cohorte, les patients avec un sarcome de Kaposi métastatique avaient tous une concentration d'inhibiteur de mTOR > médiane, ce qui a pu favoriser leur progression. Ces données soulignent l'intérêt du suivi thérapeutique pharmacologique dans cette population.

Le fait que le délai d'introduction d'un inhibiteur de mTOR après le diagnostic du cancer soit long pour certains patients, supérieur à un an, rend plus difficile l'interprétation des résultats sur la survie, et l'étude de la corrélation avec les données pharmacocinétiques.

La méthodologie statistique reste critiquable, car nous n'avons pas pu réaliser d'analyses multivariées pour pallier les éventuels facteurs de confusion, en raison du faible effectif.

Conclusion

Cette étude rétrospective permet de suggérer des éléments de réponse quant à l'introduction des inhibiteurs de mTOR après le diagnostic d'un cancer de novo chez les patients transplantés rénaux et hépatiques.

Les résultats des analyses univariées confirment que la survie globale à partir du diagnostic de cancer métastatique chez les patients transplantés sous inhibiteurs de mTOR est plus longue que chez les patients naïfs d'inhibiteurs de mTOR.

Grâce à l'analyse univariée selon les concentrations résiduelles des inhibiteurs de mTOR, on observe une tendance à l'amélioration de la survie qui serait supérieure chez les patients avec une concentration résiduelle plus faible d'inhibiteurs de mTOR, et non significative pour les patients avec de fortes concentrations. Les profils de toxicité, malgré l'effectif faible, sont comparables entre ces deux groupes.

Au vu de ces résultats, on pourrait penser que l'amélioration de la survie après conversion par inhibiteur de mTOR serait plus liée à une diminution de l'intensité de l'immunosuppression qu'à l'effet anti tumoral propre des inhibiteurs de mTOR. Ce résultat souligne l'intérêt du suivi thérapeutique pharmacologique dans la population de patients transplantés avec cancer de novo et pourrait permettre de définir des intervalles thérapeutiques visant à rétablir l'immunité antitumorale sans favoriser le risque de rejet.

Cette hypothèse devra être confirmée par une étude rétrospective de plus grande ampleur et par une étude prospective dédiée.

Bibliographie

1. Rapport activités greffes 2017. Agence de Biomédecine [Internet]. [cité 19 juin 2019]. Disponible sur: https://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/cp_activites_greffes_2017_vf.pdf
2. Rapport activités greffes 2018. Agence de Biomédecine [Internet]. [cité 24 juin 2019]. Disponible sur: https://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/cp_activite_greffes_11_janvier_2018_vdef.pdf
3. Buell JF, Gross TG, Woodle ES. Malignancy after Transplantation. Transplantation. oct 2005;80(2S):S254.
4. Hortlund M, Arroyo Mühr LS, Storm H, Engholm G, Dillner J, Bzhalava D. Cancer risks after solid organ transplantation and after long-term dialysis. Int J Cancer. 1 mars 2017;140(5):1091‑101.
5. Engels EA, Pfeiffer RM, Fraumeni JF, Kasiske BL, Israni AK, Snyder JJ, et al. Spectrum of cancer risk among US solid organ transplant recipients. JAMA. 2 nov 2011;306(17):1891‑901.
6. Tsai H-I, Lee C-W, Kuo C-F, See L-C, Liu F-C, Chiou M-J, et al. De novo malignancy in organ transplant recipients in Taiwan: a nationwide cohort population study. Oncotarget. 30 mai 2017;8(22):36685‑95.
7. D'Arcy ME, Coghill AE, Lynch CF, Koch LA, Li J, Pawlish KS, et al. Survival after a cancer diagnosis among solid organ transplant recipients in the United States. Cancer. 15 mars 2019;125(6):933‑42.
8. Rousseau B, Guillemin A, Duvoux C, Neuzillet C, Tlemsani C, Compagnon P, et al. Optimal oncologic management and mTOR inhibitor introduction are safe and improve survival in kidney and liver allograft recipients with de novo carcinoma. Int J Cancer. 2019;144(4):886‑96.
9. Rapport du congrès de la société française de transplantation [Internet]. [cité 5 juill 2019]. Disponible sur: http://www.sft-congres.fr/Images/Public/archives/SFT2007(1).pdf
10. Bhat M, Mara K, Dierkhising R, Watt KDS. Immunosuppression, Race, and Donor-Related Risk Factors Affect De novo Cancer Incidence Across Solid Organ Transplant Recipients. Mayo Clin Proc. 2018;93(9):1236‑46.
11. Grulich AE, van Leeuwen MT, Falster MO, Vajdic CM. Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis. Lancet Lond Engl. 7 juill 2007;370(9581):59‑67.
12. Hall EC, Pfeiffer RM, Segev DL, Engels EA. Cumulative incidence of cancer after solid organ transplantation. Cancer. 15 juin 2013;119(12):2300‑8.
13. Acuna SA, Fernandes KA, Daly C, Hicks LK, Sutradhar R, Kim SJ, et al. Cancer Mortality Among Recipients of Solid-Organ Transplantation in Ontario, Canada. JAMA Oncol. avr 2016;2(4):463‑9.
14. Collett D, Mumford L, Banner NR, Neuberger J, Watson C. Comparison of the incidence of malignancy in recipients of different types of organ: a UK Registry audit. Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg. août 2010;10(8):1889‑96.
15. Ramsay HM, Fryer AA, Hawley CM, Smith AG, Harden PN. Non-melanoma skin cancer risk in the Queensland renal transplant population. Br J Dermatol. nov

2002;147(5):950‑6.
16. Dickson RP, Davis RD, Rea JB, Palmer SM. High frequency of bronchogenic carcinoma after single-lung transplantation. J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant. nov 2006;25(11):1297‑301.
17. Boyle J, MacKie RM, Briggs JD, Junor BJ, Aitchison TC. Cancer, warts, and sunshine in renal transplant patients. A case-control study. Lancet Lond Engl. 31 mars 1984;1(8379):702‑5.
18. Filgueira NA. Hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation: Risk factors, screening and clinical presentation. World J Hepatol. 27 mars 2019;11(3):261‑72.
19. Hoffmann CJ, Subramanian AK, Cameron AM, Engels EA. Incidence and risk factors for hepatocellular carcinoma after solid organ transplantation. Transplantation. 27 sept 2008;86(6):784‑90.
20. Doycheva I, Amer S, Watt KD. De Novo Malignancies After Transplantation: Risk and Surveillance Strategies. Med Clin North Am. mai 2016;100(3):551‑67.
21. Myron Kauffman H, McBride MA, Cherikh WS, Spain PC, Marks WH, Roza AM. Transplant tumor registry: donor related malignancies. Transplantation. 15 août 2002;74(3):358‑62.
22. Gutierrez-Dalmau A, Campistol JM. Immunosuppressive therapy and malignancy in organ transplant recipients: a systematic review. Drugs. 2007;67(8):1167‑98.
23. Kehinde EO, Petermann A, Morgan JD, Butt ZA, Donnelly PK, Veitch PS, et al. Triple therapy and incidence of de novo cancer in renal transplant recipients. Br J Surg. juill 1994;81(7):985‑6.
24. Dantal J, Hourmant M, Cantarovich D, Giral M, Blancho G, Dreno B, et al. Effect of long-term immunosuppression in kidney-graft recipients on cancer incidence: randomised comparison of two cyclosporin regimens. Lancet Lond Engl. 28 févr 1998;351(9103):623‑8.
25. Shiels MS, Copeland G, Goodman MT, Harrell J, Lynch CF, Pawlish K, et al. Cancer stage at diagnosis in patients infected with the human immunodeficiency virus and transplant recipients. Cancer. 15 juin 2015;121(12):2063‑71.
26. Schreiber RD, Old LJ, Smyth MJ. Cancer immunoediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. Science. 25 mars 2011;331(6024):1565‑70.
27. Cangemi M, Montico B, Faè DA, Steffan A, Dolcetti R. Dissecting the Multiplicity of Immune Effects of Immunosuppressive Drugs to Better Predict the Risk of de novo Malignancies in Solid Organ Transplant Patients. Front Oncol. 27 mars 2019:160(9):1-17.
28. Nosrati MS. ACP Journal Club. Review: Steroid avoidance or withdrawal does not increase mortality or graft loss in kidney transplant patients. Ann Intern Med. 15 sept 2009;151(6):JC3-11.
29. Gutierrez-Dalmau A, Campistol JM. Immunosuppressive therapy and malignancy in organ transplant recipients: a systematic review. Drugs. 2007;67(8):1167‑98.
30. Ritter ML, Pirofski L. Mycophenolate mofetil: effects on cellular immune subsets, infectious complications, and antimicrobial activity. Transpl Infect Dis Off J Transplant Soc. août 2009;11(4):290‑7.
31. Wimmer CD, Angele MK, Schwarz B, Pratschke S, Rentsch M, Khandoga A, et al. Impact of cyclosporine versus tacrolimus on the incidence of de novo malignancy following liver transplantation: a single center experience with 609 patients. Transpl

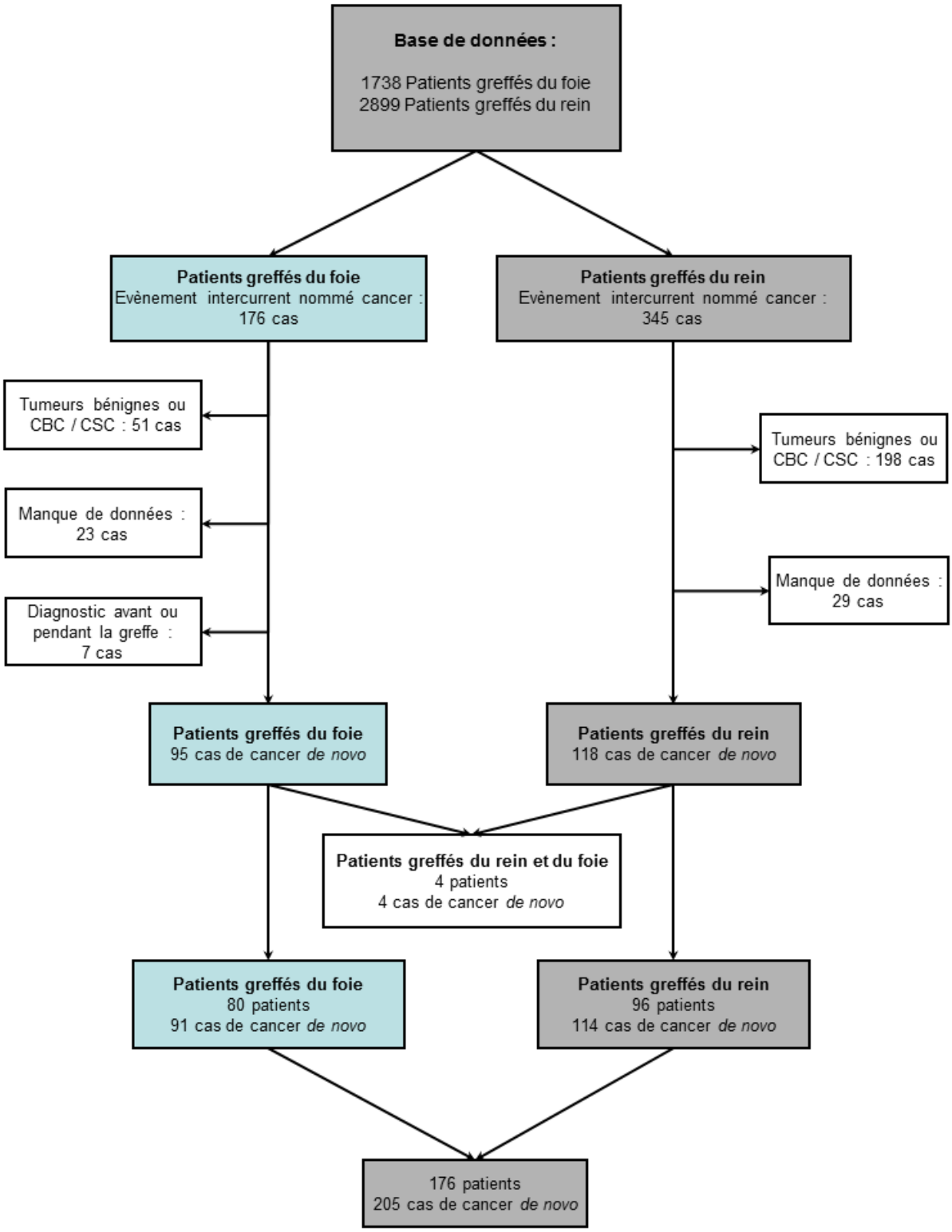
Int Off J Eur Soc Organ Transplant. oct 2013;26(10):999‑1006.
32. Tjon ASW, Sint Nicolaas J, Kwekkeboom J, de Man RA, Kazemier G, Tilanus HW, et al. Increased incidence of early de novo cancer in liver graft recipients treated with cyclosporine: an association with C2 monitoring and recipient age. Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc. juill 2010;16(7):837‑46.
33. Billups K, Neal J, Salyer J. Immunosuppressant-Driven De Novo Malignant Neoplasms after Solid-Organ Transplant. Prog Transplant. 1 juin 2015;25(2):182‑8.
34. Hojo M, Morimoto T, Maluccio M, Asano T, Morimoto K, Lagman M, et al. Cyclosporine induces cancer progression by a cell-autonomous mechanism. Nature. 11 févr 1999;397(6719):530‑4.
35. Hope CM, Krige AJ, Barratt A, Carroll RP. Reductions in immunosuppression after haematological or solid organ cancer diagnosis in kidney transplant recipients. Transpl Int Off J Eur Soc Organ Transplant. nov 2015;28(11):1332‑5.
36. Pallet N, Beaune P, Thervet E, Legendre C, Anglicheau D. mTOR inhibitors: pleiotropic antiproliferative drugs. Med Sci MS. nov 2006;22(11):947‑52.
37. Julien L-A, Roux PP. mTOR, the mammalian target of rapamycin. Med Sci MS. déc 2010;26(12):1056‑60.
38. Yang H, Rudge DG, Koos JD, Vaidialingam B, Yang HJ, Pavletich NP. mTOR kinase structure, mechanism and regulation. Nature. 9 mai 2013;497(7448):217‑23.
39. Kim LC, Cook RS, Chen J. mTORC1 and mTORC2 in cancer and the tumor microenvironment. Oncogene. avr 2017;36(16):2191‑201.
40. Chiang GG, Abraham RT. Targeting the mTOR signaling network in cancer. Trends Mol Med. oct 2007;13(10):433‑42.
41. Chantal Dreyer, Eric Raymond, Sandrine Faivre. La voie de signalisation PI3K/AKT/mTOR. Cancéro Dig. 2009;1(3):187.
42. Eng CP, Sehgal SN, Vézina C. Activity of rapamycin (AY-22,989) against transplanted tumors. J Antibiot (Tokyo). oct 1984;37(10):1231‑7.
43. Laplante M, Sabatini DM. mTOR signaling in growth control and disease. Cell. 13 avr 2012;149(2):274‑93.
44. Guba M, von Breitenbuch P, Steinbauer M, Koehl G, Flegel S, Hornung M, et al. Rapamycin inhibits primary and metastatic tumor growth by antiangiogenesis: involvement of vascular endothelial growth factor. Nat Med. févr 2002;8(2):128‑35.
45. Depaquis Angeline. Les inhibiteurs de mTOR : intérêt et développement en cancérologie. 2009.
46. Piccart M, Hortobagyi GN, Campone M, Pritchard KI, Lebrun F, Ito Y, et al. Everolimus plus exemestane for hormone-receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2-negative advanced breast cancer: overall survival results from BOLERO-2†. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol. déc 2014;25(12):2357‑62.
47. Yao JC, Pavel M, Lombard-Bohas C, Van Cutsem E, Voi M, Brandt U, et al. Everolimus for the Treatment of Advanced Pancreatic Neuroendocrine Tumors: Overall Survival and Circulating Biomarkers From the Randomized, Phase III RADIANT-3 Study. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 10 2016;34(32):3906‑13.
48. Yao JC, Fazio N, Singh S, Buzzoni R, Carnaghi C, Wolin E, et al. Everolimus for the treatment of advanced, non-functional neuroendocrine tumours of the lung or gastrointestinal tract (RADIANT-4): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. Lancet Lond Engl. 5 mars 2016;387(10022):968‑77.
49. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, Hutson TE, Porta C, Bracarda S, et al. Efficacy of

everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. Lancet Lond Engl. 9 août 2008;372(9637):449‑56.
50. Shipkova M, Hesselink DA, Holt DW, Billaud EM, van Gelder T, Kunicki PK, et al. Therapeutic Drug Monitoring of Everolimus: A Consensus Report. Ther Drug Monit. avr 2016;38(2):143‑69.
51. Kovarik JM, Kaplan B, Tedesco Silva H, Kahan BD, Dantal J, Vitko S, et al. Exposure-response relationships for everolimus in de novo kidney transplantation: defining a therapeutic range. Transplantation. 27 mars 2002;73(6):920‑5.
52. Jung J-W, Veitch M, Bridge JA, Overgaard NH, Cruz JL, Linedale R, et al. Clinically-Relevant Rapamycin Treatment Regimens Enhance CD8+ Effector Memory T Cell Function In The Skin and Allow their Infiltration into Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. Oncoimmunology. 2018;7(9):e1479627
53. Araki K, Youngblood B, Ahmed R. The role of mTOR in memory CD8 T-cell differentiation. Immunol Rev. mai 2010;235(1):234‑43
54. Bocian K, Borysowski J, Wierzbicki P, Wyzgał J, Kłosowska D, Białoszewska A, et al. Rapamycin, unlike cyclosporine A, enhances suppressive functions of in vitro-induced CD4+CD25+ Tregs. Nephrol Dial Transplant. 1 mars 2010;25(3):710‑7.
55. Heidt S, Roelen DL, Eijsink C, van Kooten C, Claas FHJ, Mulder A. Effects of immunosuppressive drugs on purified human B cells: evidence supporting the use of MMF and rapamycin. Transplantation. 15 nov 2008;86(9):1292‑300.
56. Traitanon O, Mathew JM, La Monica G, Xu L, Mas V, Gallon L. Differential Effects of Tacrolimus versus Sirolimus on the Proliferation, Activation and Differentiation of Human B Cells. PloS One. 2015;10(6):e0129658.
57. Esteve-Solé A, Luo Y, Vlagea A, Deyà-Martínez Á, Yagüe J, Plaza-Martín AM, et al. B Regulatory Cells: Players in Pregnancy and Early Life. Int J Mol Sci. 19 juill 2018;19(7).
58. Newell KA, Asare A, Kirk AD, Gisler TD, Bourcier K, Suthanthiran M, et al. Identification of a B cell signature associated with renal transplant tolerance in humans. J Clin Invest. juin 2010;120(6):1836‑47.
59. Commission de la transparence, avis 2 octobre 2013. Haute Autorité de Santé. [Internet]. [cité 2 août 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-12843_RAPAMUNE_RI_PIS_Avis2_CT12843.pdf
60. Commission de la transparence, avis 19 octobre 2016. Haute Autorité de Santé. [Internet]. [cité 2 août 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-14360_CERTICAN_PIS_RI_Avis2_CT14360.pdf
61. Euvrard S, Morelon E, Rostaing L, Goffin E, Brocard A, Tromme I, et al. Sirolimus and Secondary Skin-Cancer Prevention in Kidney Transplantation. N Engl J Med. 26 juill 2012;367(4):329‑39.
62. Dantal J, Morelon E, Rostaing L, Goffin E, Brocard A, Tromme I, et al. Sirolimus for Secondary Prevention of Skin Cancer in Kidney Transplant Recipients: 5-Year Results. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 1 sept 2018;36(25):2612‑20.
63. de Fijter JW. Cancer and mTOR Inhibitors in Transplant Recipients. Transplantation. janv 2017;101(1):45‑55.
64. González E, Andrés A, Polanco N, Hernández A, Morales E, Hernandez E, et al. Everolimus Represents an Advance in Immunosuppression for Patients Who Have Developed Cancer After Renal Transplantation. Transplant Proc. 1 juill 2009;41(6):2332‑3.
65. Cheung CY, Ma MKM, Chak WL, Chau KF, Tang SCW. Conversion to mammalian target of rapamycin inhibitors in kidney transplant recipients with de novo cancers.

Oncotarget. 31 janv 2017;8(27):44833‑41.
66. Conversion to everolimus dramatically improves the prognosis of de novo malignancies after liver transplantation for alcoholic liver disease - Thimonier - 2014 - Clinical Transplantation - Wiley Online Library [Internet]. [cité 5 août 2019]. Disponible sur: https://onlinelibrary-wiley-com.sirius.parisdescartes.fr/doi/full/10.1111/ctr.12430
67. Campistol JM, Cuervas-Mons V, Manito N, Almenar L, Arias M, Casafont F, et al. New concepts and best practices for management of pre- and post-transplantation cancer. Transplant Rev. 1 oct 2012;26(4):261‑79.
68. Guillemin Aude. Cancers de novo chez les patients transplantés d'organes solides : faisabilité des traitements oncologiques et facteurs pronostiques. 2016.
69. Geissler EK, Schnitzbauer AA, Zülke C, Lamby PE, Proneth A, Duvoux C, et al. Sirolimus Use in Liver Transplant Recipients With Hepatocellular Carcinoma: A Randomized, Multicenter, Open-Label Phase 3 Trial. Transplantation. janv 2016;100(1):116‑25.
70. Gutiérrez-Dalmau A, Sánchez-Fructuoso A, Sanz-Guajardo A, Mazuecos A, Franco A, Rial MC, et al. Efficacy of conversion to sirolimus in posttransplantation Kaposi's sarcoma. Transplant Proc. nov 2005;37(9):3836‑8.
71. Stallone G, Schena A, Infante B, Di Paolo S, Loverre A, Maggio G, et al. Sirolimus for Kaposi's sarcoma in renal-transplant recipients. N Engl J Med. 31 mars 2005;352(13):1317‑23.

Annexes 1

Diagramme de flux de l'étude de Rousseau et al



Impact pronostique de l'exposition pharmacologique aux inhibiteurs de mTOR (*mammalian Target of Rapamycin*) chez les patients transplantés d'organe solide ayant développé un cancer *de novo*

Introduction : Les cancers métastatiques chez les patients transplantés d'organe solide semblent être de moins bon pronostic que dans la population générale. L'étude de Rousseau et al, suggère que l'introduction d'inhibiteur de mTOR après le diagnostic d'un cancer au stade métastatique améliorerait le pronostic. L'objectif de cette étude est d'évaluer l'impact pronostique de l'expostion pharmacologique aux inhibiteurs de mTOR.
Méthodes : Cette étude rétrospective a été réalisée à partir de la base de données (2000-2018) de patients greffés du rein et du foie de l'hôpital Henri Mondor à Créteil. Tous les patients ayant développé un cancer d'organe solide (hors carcinomes cutanés) après greffe du foie ou du rein et ayant eu une conversion par inhibiteurs de mTOR au moment du diagnostic étaient inclus. Des analyses univariées ont été réalisées afin de déterminer le rôle des inhibiteurs de mTOR sur la survie globale à partir du diagnostic de métastases.
Résultats : 40 patients ont été inclus, avec un âge moyen de 55 ans, 70% d'hommes, dont 20 patients greffés du foie et 20 patients greffés du rein. Parmi, les 23 patients avec un cancer métastatique 9 ont débuté les inhibiteurs de mTOR après le diagnostic de métastases. 24 patients étaient sous sirolimus, avec une posologie moyenne de 2.9 +/- 2.1 mg et 13 sous évérolimus avec une posologie moyenne de 2.2 +/- 1.42 mg. La durée moyenne de traitement par inhibiteurs de mTOR était de 33 +/- 28 mois. En analyse univariée, la survie globale à partir du diagnostic métastatique était de 22.4 mois pour les patients sous mTOR versus 5.27 mois pour les patients naïfs de mTOR, HR = 0.44 (IC95% 0.22-0.88). La survie globale chez les patients avec de faibles concentrations résiduelles de mTOR est significativement plus longue que chez les patients naïfs de mTOR avec un HR = 0.25 (IC95% 0.11-0.57). Cette différence n'est pas retrouvée chez les patients avec de fortes concentrations résiduelles de mTOR versus les patients naïfs de mTOR, HR = 0.7 (IC95% 0.32-1.54). Il n'y a pas de différence sur la durée de traitement et la toxicité entre les faibles et fortes concentrations.
Conclusion : La tendance à l'augmentation de la survie globale chez les patients métastatiques avec les inhibiteurs de mTOR serait plus liée à une diminution de l'intensité de l'immunosuppression qu'à l'effet anti tumoral propre des inhibiteurs de mTOR.

Mot clés (français) : cancer, pronostic, organe solide, greffe, inhibiteur de mTOR, concentration

Prognostic impact of pharmacological exposure to mTOR (mammalian Target of Rapamycin) inhibitors in solid organ transplant patients with de novo cancer

Backgrounds : Metastatic cancers in solid organ transplant patients appear to have a poorer prognosis than in the general population. The study by Rousseau et al, suggests that the introduction of mTOR inhibitor after the diagnosis of metastatic cancer would improve prognosis. The objective of this study is to evaluate the prognostic impact of pharmacological exposure to mTOR inhibitors.
Methods : This retrospective study was conducted using the database (2000-2018) of kidney and liver transplant patients at Henri Mondor Hospital in Créteil. All patients who developed solid organ cancer (excluding skin carcinomas) after liver or kidney transplantation and had a conversion to mTOR inhibitors at diagnosis were included. Univariate analyses were performed to determine the role of mTOR inhibitors on overall survival from the diagnosis of metastases.
Results : 40 patients were included, with an average age of 55 years, 70% male, including 20 liver transplant patients and 20 kidney transplant patients. Among the 23 patients with metastatic cancer 9 started mTOR inhibitors after the diagnosis of metastases. 24 patients were on sirolimus, with an average dosage of 2.9 +/- 2.1 mg and 13 on Everolimus with an average dosage of 2.2 +/- 1.42 mg. The average duration of treatment with mTOR inhibitors was 33 +/- 28 months. In univariate analysis, overall survival from metastatic diagnosis was 22.4 months for patients on mTOR versus 5.27 months for naïve patients with mTOR, HR = 0.44 (95% CI 0.22-0.88). Overall survival in patients with low residual mTOR concentrations is significantly longer than in naïve mTOR patients with HR = 0.25 (95% CI 0.11-0.57). This difference is not found in patients with high residual concentrations of mTOR versus naïve patients with mTOR, HR = 0.7 (95% CI 0.32-1.54). There is no difference in treatment duration and toxicity between low and high concentrations.
Conclusion : The trend towards increased overall survival in metastatic patients with mTOR inhibitors is reported to be more related to a decrease in the intensity of immunosuppression than to the specific anti-tumor effect of mTOR inhibitors.

Keywords : cancer, prognosis, solid organ, transplant, mTOR inhibitor, concentration

Université Paris Descartes
Faculté de Médecine Paris Descartes
15, rue de l'Ecole de Médecine 75270 Paris cedex 06