

Année 2019-2020

N°

## **Thèse**

Pour le

**DOCTORAT EN MEDECINE**

Diplôme d'État

par

**Florent VON TOKARSKI**

Né le 03/06/1991 à Rosny-Sous-Bois (93)

---

### **TITRE**

**Evaluation de l'association entre la dyslipidémie induite par les inhibiteurs de mTOR en conversion et la récurrence de cancer cutané en transplantation rénale.**

---

Présentée et soutenue publiquement le 21/09/2020 devant un jury composé de :

Président du Jury : Professeur Matthias BÜCHLER, Néphrologie, Faculté de Médecine – Tours

Membres du Jury :

Professeur Jean-Michel HALIMI, Néphrologie, Faculté de Médecine – Tours

Professeur Christophe BARON, Immunologie, Faculté de Médecine – Tours

Docteur Hélène LONGUET, Néphrologie, PH, CHU -Tours

**Directeur de thèse : Docteur Dr Philippe GATAULT, Néphrologie, MCU-PH, Faculté de Médecine – Tours**

UNIVERSITE DE TOURS  
**FACULTE DE MEDECINE DE TOURS**

**DOYEN**

**Pr Patrice DIOT**

**VICE-DOYEN**

Pr Henri MARRET

**ASSESEURS**

Pr Denis ANGOULVANT, *Pédagogie*

Pr Mathias BUCHLER, *Relations internationales*

Pr Theodora BEJAN-ANGOULVANT, *Moyens – relations avec l'Université*

Pr Clarisse DIBAO-DINA, *Médecine générale*

Pr François MAILLOT, *Formation Médicale Continue*

Pr Patrick VOURC'H, *Recherche*

**RESPONSABLE ADMINISTRATIVE**

Mme Fanny BOBLETER

\*\*\*\*\*

**DOYENS HONORAIRES**

Pr Emile ARON (†) – 1962-1966

*Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962*

Pr Georges DESBUQUOIS (†) – 1966-1972

Pr André GOUAZE (†) – 1972-1994

Pr Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004

Pr Dominique PERROTIN – 2004-2014

**PROFESSEURS EMERITES**

Pr Daniel ALISON

Pr Gilles BODY

Pr Jacques CHANDENIER

Pr Alain CHANTEPIE

Pr Philippe COLOMBAT

Pr Etienne DANQUECHIN-DORVAL

Pr Pascal DUMONT

Pr Dominique GOGA

Pr Gérard LORETTE

Pr Dominique PERROTIN

Pr Roland QUENTIN

**PROFESSEURS HONORAIRES**

P. ANTHONIOZ – P. ARBEILLE – A. AUDURIER – A. AUTRET – P. BAGROS – P. BARDOS – C. BARTHELEMY – J.L. BAULIEU – C. BERGER – JC. BESNARD – P. BEUTTER – C. BONNARD – P. BONNET – P. BOUGNOUX – P. BURDIN – L. CASTELLANI – B. CHARBONNIER – P. CHOUTET – T. CONSTANS – P. COSNAY – C. COUET – L. DE LA LANDE DE CALAN – J.P. FAUCHIER – F. FETISSOF – J. FUSCIARDI – P. GAILLARD – G. GINIES – A. GOUDEAU – J.L. GUILMOT – N. HUTEN – M. JAN – J.P. LAMAGNERE – F. LAMISSE – Y. LANSON – O. LE FLOCH – Y. LEBRANCHU – E. LECA – P. LECOMTE – AM. LEHR-DRYLEWICZ – E. LEMARIE – G. LEROY – M. MARCHAND – C. MAURAGE – C. MERCIER – J. MOLINE – C. MORAINÉ – J.P. MUH – J. MURAT – H. NIVET – L. POURCELOT – P. RAYNAUD – D. RICHARD-LENOBLE – A. ROBIER – J.C. ROLLAND – D. ROYERE – A. SAINDELLE – E. SALIBA – J.J. SANTINI – D. SAUVAGE – D. SIRINELLI – J. WEILL

## PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

---

ANDRES Christian.....	Biochimie et biologie moléculaire
ANGOULVANT Denis .....	Cardiologie
AUPART Michel.....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BABUTY Dominique .....	Cardiologie
BAKHOS David.....	Oto-rhino-laryngologie
BALLON Nicolas.....	Psychiatrie ; addictologie
BARILLOT Isabelle.....	Cancérologie ; radiothérapie
BARON Christophe .....	Immunologie
BEJAN-ANGOULVANT Théodora .....	Pharmacologie clinique
BERHOUEZ Julien .....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BERNARD Anne .....	Cardiologie
BERNARD Louis .....	Maladies infectieuses et maladies tropicales
BLANCHARD-LAUMONNIER Emmanuelle .....	Biologie cellulaire
BLASCO Hélène.....	Biochimie et biologie moléculaire
BONNET-BRILHAULT Frédérique .....	Physiologie
BOURGUIGNON Thierry .....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BRILHAULT Jean.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BRUNEREAU Laurent.....	Radiologie et imagerie médicale
BRUYERE Franck.....	Urologie
BUCHLER Matthias.....	Néphrologie
CALAIS Gilles.....	Cancérologie, radiothérapie
CAMUS Vincent.....	Psychiatrie d'adultes
CORCIA Philippe.....	Neurologie
COTTIER Jean-Philippe .....	Radiologie et imagerie médicale
DE TOFFOL Bertrand.....	Neurologie
DEQUIN Pierre-François.....	Thérapeutique
DESOUBEAUX Guillaume.....	Parasitologie et mycologie
DESTRIEUX Christophe .....	Anatomie
DIOT Patrice.....	Pneumologie
DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague .....	Anatomie & cytologie pathologiques
DUCLUZEAU Pierre-Henri.....	Endocrinologie, diabétologie, et nutrition
EL HAGE Wissam.....	Psychiatrie adultes
EHRMANN Stephan .....	Médecine intensive – réanimation
FAUCHIER Laurent .....	Cardiologie
FAVARD Luc.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
FOUGERE Bertrand .....	Gériatrie
FOUQUET Bernard.....	Médecine physique et de réadaptation
FRANCOIS Patrick.....	Neurochirurgie
FROMONT-HANKARD Gaëlle .....	Anatomie & cytologie pathologiques
GAUDY-GRAFFIN Catherine.....	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOUPILLE Philippe .....	Rhumatologie
GRUEL Yves.....	Hématologie, transfusion
GUERIF Fabrice.....	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
GUILLOIN Antoine.....	Médecine intensive – réanimation
GUYETANT Serge .....	Anatomie et cytologie pathologiques
GYAN Emmanuel.....	Hématologie, transfusion
HAILLOT Olivier.....	Urologie
HALIMI Jean-Michel.....	Thérapeutique
HANKARD Régis.....	Pédiatrie
HERAULT Olivier .....	Hématologie, transfusion
HERBRETEAU Denis .....	Radiologie et imagerie médicale
HOURIOUX Christophe.....	Biologie cellulaire
LABARTHE François .....	Pédiatrie
LAFFON Marc .....	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LARDY Hubert.....	Chirurgie infantile
LARIBI Saïd.....	Médecine d'urgence
LARTIGUE Marie-Frédérique .....	Bactériologie-virologie
LAURE Boris.....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
LECOMTE Thierry.....	Gastroentérologie, hépatologie
LESCANNE Emmanuel.....	Oto-rhino-laryngologie
LINASSIER Claude .....	Cancérologie, radiothérapie
MACHET Laurent .....	Dermato-vénérologie
MAILLOT François .....	Médecine interne
MARCHAND-ADAM Sylvain .....	Pneumologie

MARRET Henri .....	Gynécologie-obstétrique
MARUANI Annabel .....	Dermatologie-vénérologie
MEREGHETTI Laurent.....	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MITANCHEZ Delphine .....	Pédiatrie
MORINIERE Sylvain.....	Oto-rhino-laryngologie
MOUSSATA Driffa .....	Gastro-entérologie
MULLEMAN Denis.....	Rhumatologie
ODENT Thierry.....	Chirurgie infantile
OUAISSI Mehdi .....	Chirurgie digestive
OULDAMER Lobna.....	Gynécologie-obstétrique
PAINTAUD Gilles .....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PATAT Frédéric .....	Biophysique et médecine nucléaire
PERROTIN Franck .....	Gynécologie-obstétrique
PISELLA Pierre-Jean.....	Ophtalmologie
PLANTIER Laurent.....	Physiologie
REMERAND Francis .....	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
ROINGEARD Philippe.....	Biologie cellulaire
ROSSET Philippe.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
RUSCH Emmanuel.....	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
SAINT-MARTIN Pauline.....	Médecine légale et droit de la santé
SALAME Ephrem.....	Chirurgie digestive
SAMIMI Mahtab .....	Dermatologie-vénérologie
SANTIAGO-RIBEIRO Maria .....	Biophysique et médecine nucléaire
THOMAS-CASTELNAU Pierre .....	Pédiatrie
TOUTAIN Annick.....	Génétique
VAILLANT Loïc.....	Dermato-vénérologie
VELUT Stéphane.....	Anatomie
VOURC'H Patrick.....	Biochimie et biologie moléculaire
WATIER Hervé .....	Immunologie
ZEMMOURA Ilyess .....	Neurochirurgie

## **PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE**

---

DIBAO-DINA Clarisse  
LEBEAU Jean-Pierre

## **PROFESSEURS ASSOCIES**

---

MALLET Donatien ..... Soins palliatifs || POTIER Alain ..... | Médecine Générale |
| ROBERT Jean..... | Médecine Générale |

## **PROFESSEUR CERTIFIE DU 2<sup>ND</sup> DEGRE**

---

MC CARTHY Catherine.....Anglais

## **MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS**

---

AUDEMARD-VERGER Alexandra .....	Médecine interne
BARBIER Louise.....	Chirurgie digestive
BINET Aurélien .....	Chirurgie infantile
BRUNAUT Paul .....	Psychiatrie d'adultes, addictologie
CAILLE Agnès .....	Biostat., informatique médical et technologies de communication
CLEMENTY Nicolas .....	Cardiologie
DENIS Frédéric.....	Odontologie
DOMELIER Anne-Sophie .....	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
DUFOUR Diane .....	Biophysique et médecine nucléaire
ELKRIEF Laure.....	Hépatologie – gastroentérologie
FAVRAIS Géraldine .....	Pédiatrie
FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie.....	Anatomie et cytologie pathologiques
GATAULT Philippe.....	Néphrologie
GOUILLEUX Valérie.....	Immunologie
GUILLON-GRAMMATICO Leslie.....	Epidémiologie, économie de la santé et prévention

HOARAU Cyrille .....	Immunologie
IVANES Fabrice .....	Physiologie
LE GUELLEC Chantal.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
LEFORT Bruno .....	Pédiatrie
LEGRAS Antoine.....	Chirurgie thoracique
LEMAIGNEN Adrien .....	Maladies infectieuses
MACHET Marie-Christine .....	Anatomie et cytologie pathologiques
MOREL Baptiste .....	Radiologie pédiatrique
PIVER Éric.....	Biochimie et biologie moléculaire
REROLLE Camille.....	Médecine légale
ROUMY Jérôme .....	Biophysique et médecine nucléaire
SAUTENET Bénédicte .....	Thérapeutique
TERNANT David.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
VUILLAUME-WINTER Marie-Laure.....	Génétique

## **MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES**

---

AGUILLON-HERNANDEZ Nadia.....	Neurosciences
NICOGLU Antonine .....	Philosophie – histoire des sciences et des techniques
PATIENT Romuald.....	Biologie cellulaire
RENOUX-JACQUET Cécile .....	Médecine Générale

## **MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES**

---

BARBEAU Ludivine.....	Médecine Générale
RUIZ Christophe.....	Médecine Générale
SAMKO Boris.....	Médecine Générale

## **CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRA**

---

BOUAKAZ Ayache .....	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
CHALON Sylvie .....	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
COURTY Yves .....	Chargé de Recherche CNRS – UMR INSERM 1100
DE ROCQUIGNY Hugues .....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1259
ESCOFFRE Jean-Michel.....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
GILLOT Philippe.....	Chargé de Recherche INRA – UMR INRA 1282
GOUILLEUX Fabrice .....	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7001
GOMOT Marie.....	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
HEUZE-VOURCH Nathalie.....	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
KORKMAZ Brice.....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
LAUMONNIER Frédéric .....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
MAZURIER Frédéric.....	Directeur de Recherche INSERM – UMR CNRS 7001
MEUNIER Jean-Christophe .....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1259
PAGET Christophe .....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
RAOUL William .....	Chargé de Recherche INSERM – UMR CNRS 7001
SI TAHAR Mustapha .....	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
WARDAK Claire.....	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253

## **CHARGES D'ENSEIGNEMENT**

---

### ***Pour l'Ecole d'Orthophonie***

DELORE Claire .....	Orthophoniste
GOUIN Jean-Marie.....	Praticien Hospitalier

### ***Pour l'Ecole d'Orthoptie***

MAJZOUB Samuel.....	Praticien Hospitalier
---------------------	-----------------------

### ***Pour l'Ethique Médicale***

BIRMELE Béatrice.....	Praticien Hospitalier
-----------------------	-----------------------

# SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté,  
de mes chers condisciples  
et selon la tradition d'Hippocrate,  
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur  
et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent,  
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux  
ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira  
les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas  
à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres,  
je rendrai à leurs enfants  
l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime  
si je suis fidèle à mes promesses.  
Que je sois couvert d'opprobre  
et méprisé de mes confrères  
si j'y manque.

## REMERCIEMENTS

A monsieur le Professeur Matthias BUCHLER. Merci de m'avoir fait l'honneur de présider ce jury et de juger mon travail. Merci pour ton enseignement et tes qualités cliniques et humaines. Merci également de m'avoir soutenu tout au long de mon internat et de m'avoir permis de faire mon master 2.

A monsieur le Docteur Philippe GATAULT. Merci d'avoir dirigé mon travail de thèse. J'ai apprécié travailler avec toi aussi bien en clinique et au cours de ce travail. Merci pour ta disponibilité, ton humanité et ton humour. Au plaisir de boire une pinte à ta prochaine réunion du CNU.

A monsieur le Professeur Jean-Michel HALIMI. J'ai beaucoup appris à tes côtés au cours de mon internat. J'ai apprécié travailler avec toi. Merci aussi de m'avoir soutenu tout au long de mon internat dans mes différents projets.

A monsieur le Professeur Christophe BARON. Merci d'avoir accepté de participer à mon jury de thèse.

A madame le Docteur Hélène LONGUET. Merci d'avoir accepté de participer à mon jury de thèse. J'ai beaucoup apprécié travailler avec toi et garderai un très bon souvenir de mon passage dans le service.

Au service de Néphrologie – HTA, dialyses et transplantation rénale du CHU de Tours. Merci à l'équipe paramédicale, les secrétaires (Maryline qui m'a tant aidé pour le recueil de données !), aux médecins (les docteurs Christelle BARBET, Elodie MERIEAU, Bénédicte SAUTENET, Jean-François VALENTIN et Nolwenn RABOT). J'ai passé deux très bonnes années parmi vous.

Une mention particulière pour le Docteur Maud FRANCOIS : merci pour ta bienveillance et merci pour m'avoir appris la dialyse : je te promets de ne pas devenir un mercenaire ! A bientôt pour la prochaine exposition temporaire du Musée d'Orsay !

Merci aux co-internes de néphrologie : Annabelle, Charlotte, Kazma, Marguette paquette, Alexandre, feu Léa la neuve, Paul, Valentin, Elise et Lucie. Mais aussi aux vieux : Alexandre, Eloi, Thibaut – j'ai passé un très bon semestre en ta compagnie et je me ferais une joie de te recroiser au boulot ou autour de beaucoup de bière. Mélanie, merci pour cette année passée à Necker en ta compagnie, je suis vraiment heureux que tu sois dans ma vie ! Claire, merci pour ta bienveillance et ton humour noir. Nicolas, compagnon orléanais de galère, il me tarde d'aller passer des weekends dans ta demeure familiale tourangelle avec ton beagle ! Merci pour ces cinq années d'internat ! Doc Champion, qui l'eut cru que ce bureau partagé à Orleans nous aurait menés à des footings au bord de la Loire, merci également. JBDFXYZ, pour ta bienveillance et ton humanité ! Elodie, plus le temps passe et plus j'ai l'impression que tu m'as tout appris. Merci pour tout. John Noble. Le meilleur d'entre nous. Vivement les escapades Grenobloises et qu'on puisse plus se voir qu'entre deux trains !

Merci au service de maladies infectieuses : Adrien pour ce magnifique travail sur les endocardites (et surtout pour le reste !), Dj Bert où que tu sois, Claire, Anne-Laure tonpi, Luc. Au Professeur Louis Bernard.

Merci au service de réanimation médicale, les parameds, Marlène ! et mes co-internes : Elric, Fanny et Valentin.

Merci aux personnes que j'ai rencontrés à l'hôpital Necker. Le laboratoire du Pr ANGLICHEAU : Claire, Baptiste, Virginia, Charlotte et Corinne ; mais aussi Aniela, Tanou et Paul. Au service de transplantation du Pr LEGENDRE : les Dr Anne SCEMLA, Rebecca SBERRO-SOUSSAN et Lucile AMROUCHE ainsi que mes super co-internes : Angie, Laulau, Raph, Steph et Antoine. C'était un sacré semestre sursaturé en drama en tout genre mais on s'est bien amusé ! Merci au Pr ANGLICHEAU de m'avoir permis de vivre toutes ces expériences professionnelles et humaines.

Merci au service des explorations fonctionnelles de Tenon, au Professeur HAYMANN. Merci au Pr LETAVERNIER, le Dr Saint-Jacques et Michael pour ce super semestre : j'apprends beaucoup avec vous, dans une ambiance super et je suis très heureux d'avoir fait votre connaissance.

Merci à mes amis de galère du KB qui ont si bien trouvé la place dans ma vie : Elisabeth – the nantean beaver, Maxou, Sonia, Zélie, et Roxy : Merci pour toutes ces années passées et futures.

Merci à la vélo team : que serais-je sans vous aujourd'hui ? Globi, Tonio, Loulou, Jerem, Mado et Clément ! Vivement la suite ! Par extension, Merci à mes anciens vis-à-vis Cissou et Clara !

Merci à mes amis d'enfance qui m'ont supporté pendant onze ans sans jamais vraiment comprendre ce que je faisais (déjà qu'ils me supportaient déjà avant) : Pierre, Elio, Mat, bourlu, toinette, Phil, Céboul, Loolie et Gatt : vous retrouver à Paris a été une vraie renaissance pour moi !

A mes piliers : oui ils sont nombreux, mais tous nécessaires à mon équilibre :

Sami, merci pour me faire tant rire, pour agrémenter ma vie de GIF de chats en tout genre et d'un gossip de qualité. J'espère que je pourrai choisir la déco dans ma chambre à Nice.

Chacha et Popette : merci pour votre soutien pendant cette galère et surtout pour me faire passer de bons moments maintenant que tout est fini (ou commence ? vous avez 2h).

Yanis, tu es arrivé récemment dans ma vie et te voilà contraint de le supporter, j'attends avec impatience de voir la suite.

Raphaël et Pauline : je serais sûrement jaloux quand vos enfants auront pris ma place (déjà que je dois me battre avec Héloïse, que je remercie par ailleurs pour toutes ces soirées et après-midi théâtre et concert pendant cette dernière année). Vous êtes un soutien du quotidien en plus d'être des gens exceptionnels.

Astrid/Hulkie : tu es entrée dans ma vie tel un albatros, et je ne saurais plus imaginer ma vie sans toi, merci.

Léa, dite l'usée : merci pour ces cinq années. Merci pour avoir partagé tous ces beaux moments. Le master 2, c'était notre plus belle réussite. On a formé un beau duo, vivement la suite !

Philippa : The lab partner. Merci pour être toujours un soutien au quotidien.

Fifi : il y a un avant et un après notre seconde rencontre parisienne, j'ai apprécié être ton homme de semaine. Je vais devoir prendre un abonnement TGV illimité car Grenoble sera ma seconde maison !

Merci pour ces 2 années merveilleuses.

Maxime et Pauline (oui tous les gens bien sont avec des Pauline) : merci d'être là depuis bientôt 20 ans. Je sais que je pourrai toujours compter sur vous.

Mouche : on a tout traversé, et ce n'est pas terminé. Maintenant que nous faisons partie du monde des debout, plus rien ne nous arrêtera !

A ma famille pour leur soutien depuis toujours, tonton, tata, Marie, Juliette & Lila, Julien & Aurélie et leur petiots. Merci Julien pour tous ces concerts et les milliers à venir !

A mon frère Olivier, Rozenn et Antoine : merci pour votre soutien depuis toujours.

A mon frère Guillaume et Polina : merci pour votre soutien. Je suis pressé de venir vous voir à Bordeaux et vider les caves à vin.

A mes parents : merci pour votre soutien inconditionnel, votre sens du sacrifice, toutes les valeurs que vous m'avez inculquées, vos conseils, votre sagesse et votre humanité. Vous ne m'avez jamais laissé tomber et pourtant je n'ai pas toujours été facile à vivre.

A mes grand-mères : vous auriez été fières de moi, j'en suis sûr.

A ces remerciements qui sont plus long que ma discussion.

A la vie en dehors de l'hôpital

A Schopenhauer

Au Louvre

A la vie encore.

# EVALUATION DE L'ASSOCIATION ENTRE LA DYSLIPIDEMIE INDUITE PAR LES INHIBITEURS DE MTOR EN CONVERSION ET LA RECIDIVE DE CANCER CUTANE EN TRANSPLANTATION RENALE.

## **Résumé**

**Introduction :** Les inhibiteurs de mTOR sont indiqués dans la prévention secondaire du cancer cutané non-mélanome (NMSC) après transplantation rénale. L'intensité de la dyslipidémie induite par les inhibiteurs de mTOR est associée à l'évolution du carcinome rénal à cellule claire. L'objectif de cette étude était d'évaluer si l'évolution précoce du bilan lipidique était associée au risque de récurrence de NMSC en transplantation rénale.

**Méthodes :** Analyse rétrospective monocentrique de 72 patients avec antécédent de NMSC ayant subi une conversion pour un inhibiteur de mTOR entre 2001 et 2016. Le critère de jugement principal était la récurrence de NMSC à la date de point.

**Résultats :** Au cours d'un suivi moyen de  $77 \pm 37$  mois, 22 patients ont présenté une récurrence de NMSC. Le seul facteur associé au risque de récurrence était le sexe masculin (HR=5,11 [1,19-21,91] ;  $p=0,028$ ). Un bilan lipidique à 3 mois post conversion était disponible chez 53 patients. La triglycéridémie, significativement plus élevée chez les patients avec une récurrence ( $2,45 \pm 0,85$  vs  $1,85 \pm 0,86$  mmol/L,  $p=0,012$ ), était associée à un surrisque de récurrence (HR=1,64 [1,01-2,67] ;  $p=0,047$ ). Concernant la cholestérolémie, seule la variation pendant les 3 mois suivant la conversion était associée au risque de récurrence (HR=5,90 [1,06-32,86] ;  $p=0,043$ ). Après ajustement sur le sexe, aucune de ces variables n'était significative.

**Conclusion :** la triglycéridémie 3 mois après la conversion aux inhibiteurs de mTOR est associée au risque de récurrence de NMSC.

**Mots clés :** transplantation rénale, cancer cutané non-mélanome, récurrence, inhibiteur de mTOR, conversion, triglycérides, cholestérol total, biomarqueur.

# MTOR INHIBITORS-INDUCED DYSLIPIDEMIA AFTER SWITCH IS ASSOCIATED WITH SECOND NON MELANOMA SKIN CANCER IN KIDNEY TRANSPLANTATION

## **Abstract**

**Introduction:** mTOR inhibitors are indicated for secondary prevention of non-melanoma skin cancers following kidney transplantation. Dyslipidemia is a frequent side-effect. The intensity of mTOR inhibitors-induced dyslipidemia was associated with stage 4 renal carcinoma prognosis. We intended to assess lipid levels change association with post-switch NMSC recurrence.

**Methods:** 72 patients kidney transplant recipients treated with mTOR inhibitors switch between 2001 and 2016 were included in this retrospective and monocentric study. NMSC recurrence at last follow-up was the primary endpoint.

**Results:** During a mean follow-up time of  $77 \pm 37$  months, 22 patients had a NMSC recurrence. The only factor associated with recurrence risk was male gender (HR=5.11 [1.19-21.91];  $p=0.028$ ). Cholesterol levels at 3 months post-switch were available in 53 patients. Triglycerides were significantly higher in patients with recurrence ( $2.45 \pm 0.85$  vs  $1.85 \pm 0.86$  mmol/L,  $p=0.012$ ) and was associated with higher risk of recurrence (HR=1.64 [1.01-2.67];  $p=0.047$ ). Total cholesterol levels change during the 3 months following switch was associated with higher risk of recurrence (HR=5.90 [1.06-32.86];  $p=0.043$ ). After adjusting variable remained associated with higher risk of NMSC recurrence.

**Conclusion:** High triglycerides levels at month 3 after switch for mTOR inhibitors is associated with higher recurrence risk.

**Keywords:** kidney transplantation, non-melanoma skin cancer, second cancer, mTOR inhibitors, switch, triglycerides, cholesterol, biomarker.

## Table des matières

---

<b>Introduction</b> .....	<b>16</b>
La transplantation rénale.....	16
Les cancers post-transplantation .....	16
Voie de signalisation mTOR et inhibiteurs de mTOR.....	17
Inhibiteurs de mTOR en traitement <i>de novo</i> ou en conversion post-transplantation rénale.	17
Inhibiteurs de mTOR et cancer post-transplantation.....	19
Effets indésirables des inhibiteurs de mTOR.....	20
La dyslipidémie induite par les inhibiteurs de mTOR : incidence et conséquences .....	21
Un élément important de la littérature concerne la dyslipidémie comme biomarqueur d'efficacité en oncologie.....	22
Hypothèse de travail .....	22
<b>Matériels et méthodes</b> .....	<b>23</b>
Objectif .....	23
Conception de l'étude .....	23
Population .....	23
Définitions.....	23
Variables .....	24
Analyses statistiques.....	25
<b>Résultats</b> .....	<b>26</b>
Description des différentes cohortes.....	26
➔ Epidémiologie des cancers avant conversion.....	28
➔ Devenir après conversion par inhibiteurs de mTOR .....	29
Tolérance du traitement .....	31
Survenue de cancers cutanés sous inhibiteurs de mTOR .....	31
Dyslipidémie induite par inhibiteurs de mTOR et risque de récurrence de cancer cutané.....	31
<b>Discussion</b> .....	<b>36</b>

<b>Conclusion .....</b>	<b>40</b>
<b>Bibliographie .....</b>	<b>41</b>
<b>Annexe 1 : Voie du mTOR.....</b>	<b>50</b>
<b>Annexe 2 : Rôle de la voie du mTOR dans le métabolisme lipidique .....</b>	<b>51</b>

# Abréviations

---

Apo : apolipoprotéine

AUC : aire sous la courbe (*area under the curve*)

CT : cholestérol total

CHU : centre hospitalier universitaire

CMV : cytomégalovirus

CNI : anticalcineurines (*calcineurin inhibitors*)

CS : corticostéroïdes

CsA : ciclosporine A

DDAC : donneur décédé en arrêt circulatoire

DFG : débit de filtration glomérulaire

DSA : anticorps anti-HLA spécifiques du donneur (*donor specific antibodies*)

EBV : Epstein-Barr virus

EIQ : écart interquartiles

ET : écart-type

EVR : évérolimus

FKBP12 : *FK506 binding protein 12*

HDL : lipoprotéine de haute densité (*high density lipoprotein*)

HLA : antigène des leucocytes humains (*human leucocyte antigen*)

HR : *hazard ratio*

IC95 : intervalle de confiance à 95%IMC : indice de masse corporelle

KO : *knockout*

LDL : lipoprotéine de basse densité (*low density lipoprotein*)

MMF : mycophénolate mofétil

MPS : acide mycophénolique sodique

mTOR : cible de la rapamycine chez les mammifères (*mechanistic target of rapamycin in mammals*)

mTORC : mTOR complexe

SREBP : *sterol regulatory element-binding proteins*

SRL : sirolimus

TAC : tacrolimus

TOR : cible de la rapamycine (*target of rapamycin*)

tSRL : temsirolimus

TG : triglycérides

VLDL : lipoprotéine de très basse densité (*very low density lipoprotein*)

VGM : volume globulaire moyen

# Introduction

---

## La transplantation rénale

La transplantation rénale est le traitement de suppléance de choix dans la prise en charge de l'insuffisance rénale chronique terminale. Malgré les progrès faits dans les stratégies thérapeutiques d'immunosuppression depuis les années 1980, le dernier rapport de l'agence de la biomédecine indique une survie non censurée à 10 ans des transplants ne dépassant pas les 60% avec une médiane de survie à 165,1 mois (Ecart interquartile [EIQ] : 7,1). (1) Par ailleurs, la survie post-transplantation des patients était évaluée à 97% à 1 an et entre 82 % (pour des donneurs âgés entre 18 et 60 ans) et 73,4% (pour des donneurs âgés entre 61-70 ans) à 5 ans.

## Les cancers post-transplantation

Le cancer est la seconde cause de décès greffon fonctionnel après les maladies cardiovasculaires chez le transplanté rénal (2). Les patients transplantés rénaux ont 2 à 3 fois plus de risque de développer un cancer à 5 ans en comparaison avec les patients insuffisants rénaux chroniques (tous stades) et dialysés (3,4). Le délai entre la transplantation et la survenue du cancer est estimé à environ 3 ans en moyenne (5) et la mortalité en cas de cancer est multipliée par 4 (6). Les cancers les plus fréquents sont les cancers cutanés non-mélanomes, suivi des lymphomes post-transplantation et des cancers des reins natifs (4). Une méta-analyse récente montrait par ailleurs qu'avoir un cancer en rémission avant la transplantation augmentait par 3 la mortalité post-transplantation et par 2 le risque de cancer *de novo* (7). Dans une revue de la littérature de 2018, Sprangers *et al.* identifie comme facteur de risque de cancers post-transplantation ceux liés au patient (âge, exposition solaire, antécédent de cancer, rejet et infections virales à l'Epstein-Barr virus [EBV], l'herpès virus humain 8, le papillomavirus humain et le polyomavirus à cellules de Merkel), au transplant (transmission par le donneur, donneur cadavérique) et enfin le traitement immunosuppresseur. Concernant ce dernier, il faut considérer la dose d'immunosuppression globale (prenant en compte le traitement d'induction et le traitement d'entretien), et la classe pharmacologique avec un effet délétère des anticalcineurines et de l'azathioprine et un effet protecteur des inhibiteurs de mTOR. Celui-ci est le mieux démontré pour les cancers cutanés, alors qu'il n'est pas retrouvé pour les *post-transplantation lymphoproliferative disorder* et les cancer de la prostate (8).

## Voie de signalisation mTOR et inhibiteurs de mTOR

Les inhibiteurs de la cible de la Rapamycine chez les mammifères (mTOR pour *mechanistic target of Rapamycine in mammals*) forment une classe pharmacologique utilisée comme traitements immunosuppresseur et antinéoplasique.

La rapamycine était à l'origine un antibiotique de la famille des macrolides issu d'une bactérie du genre *Streptomyces*, présentant une activité antifongique et découverte sur l'île de Pâques en 1964 (9). La rapamycine forme un complexe intracellulaire avec la protéine de liaison *FK506 binding protein 12* (FKBP12), qui se lie à une protéine sérine/thréonine kinase présente chez les mammifères (mTOR) (10). Cette protéine, nommée target of rapamycine (TOR), est intégrée à deux complexes protéiques nommés mTORC1 et mTORC2 (Annexe 1). Le sirolimus (SRL) et l'évérolimus (EVR) se lient à mTORC1 avec une plus grande affinité, et inhibent la prolifération cellulaire par le blocage du passage de la phase G1 à la phase S du cycle cellulaire (11,12). L'EVR a également une action sur mTORC2 que le SRL n'a qu'après une exposition prolongée, et inhiberait par conséquent l'activation cellulaire induite par la fixation d'anticorps anti-HLA (antigène des leucocytes humains) de classe I in vitro (13). La voie de signalisation mTOR a depuis été mieux décrite, notamment sa régulation extracellulaire (facteur de croissance, disponibilité en énergie, oxygène, nutriments/acides aminés, et le stress cellulaire) et intracellulaire, et son rôle dans la physiopathologie notamment du cancer, des métabolismes glucidique et lipidique et de la sénescence cellulaire (14) (Annexe 1).

Le SRL est la première molécule appartenant aux inhibiteurs de mTOR à avoir été commercialisée en transplantation rénale (15,16). L'EVR correspond à une molécule de SRL modifiée par un 2-hydroxyethyl en position 40, modifiant les paramètres pharmacodynamiques et pharmacocinétiques (17,18).

## Inhibiteurs de mTOR en traitement *de novo* ou en conversion post-transplantation rénale

La place des inhibiteurs de mTOR est évaluée depuis 20 ans comme traitement immunosuppresseur *de novo* ou en conversion. Les premières études ont visé à se passer, d'emblée ou suite à une conversion précoce au cours de la première année des anticalcineurines, considérés néphrotoxiques et grands promoteurs de cancers. Rapidement abandonnés en immunosuppression initiale en raison des retards de cicatrisation et des lymphocèles – malgré un avantage sur le contrôle de l'infection à CMV (19) - les inhibiteurs de mTOR ont plus solidement été évalués après conversion précoce. L'étude HERAKLES a montré une

amélioration significative du DFG estimé (eDFG) 1 an et 5 ans après conversion d'une association Ciclosporine A (CsA)/ acide mycophénolique sodique (MPS)/corticostéroïdes (CS) pour une association EVR/MPS/CS, sans augmentation significative du risque de rejet prouvé par biopsie, mais avec un arrêt trop fréquent pour mauvaise tolérance de 28,7% à 1 an et 58,1% à 5 ans (20,21). L'étude ELEVATE n'a pas confirmé l'amélioration du eDFG à 24 mois avec en plus une incidence accrue de rejets histologiquement prouvés (22). L'étude CONCEPT a montré une amélioration de la fonction rénale avec une tendance augmentation de rejet et une moins bonne tolérance du SRL (23). Bumbea *et al.* a montré une amélioration de la fonction du transplant après conversion pour SRL pour néphropathie chronique du greffon (24). Néanmoins, la même équipe dans l'étude CERTITEM qui a évaluée l'effet de la conversion pour l'EVR des patients présentant des marqueurs histologiques de transition épithélio-mésenchymateuse sur leur biopsie de dépistage du 3<sup>ème</sup> mois n'avait pas montré de différence sur la fonction rénale à 12 mois, alors que les rejets et les DSA étaient plus fréquents (25).

La conversion plus tardive pour l'EVR, par exemple à une moyenne de 5,6 ans post-transplantation dans l'étude ASCERTAIN, n'était quant à elle pas associée à une amélioration du DFG estimé à 24 mois mesuré en comparaison avec des CNI à dose réduite, ni à une augmentation de l'incidence des rejets (26). Au final, toutes ces études assez anciennes retrouvaient une amélioration inconstante de la fonction rénale, mais au prix d'une mauvaise tolérance entraînant un arrêt fréquent du traitement (19,23,27,28) et d'un risque accru de rejet cellulaire en cas d'arrêt des stéroïdes et de dose insuffisante d'inhibiteurs de mTOR (29). Bien que non confirmée (30), la fréquence accrue d'apparition d'anticorps anti-HLA spécifiques du donneur (DSA) dans deux études a également fait craindre une efficacité insuffisante des inhibiteurs de mTOR après sevrage des anticalcineurines (20,25,31). Les DSA étant souvent responsables de rejet humoraux (*antibody-mediated rejection*, ABMR) reconnus comme responsable d'environ 50% des causes de perte de transplant en l'absence de traitement efficace dans sa forme chronique (32), ce possible risque de sensibilisation a grandement freiné la généralisation d'une stratégie inhibiteur de mTOR, antiprolifératifs et stéroïdes. (33–35). Finalement, les inhibiteurs de mTOR ne se sont pas imposés comme une stratégie immunosuppressive de première intention pour remplacer les anticalcineurines, dépassés dans ce cadre par le bélatacept (36,37).

Deux grandes études prospectives randomisées multicentriques ont récemment évalué les inhibiteurs de mTOR *de novo* en association au tacrolimus. L'étude ATHENA incluant 612 patients n'a pas montré de non-infériorité à 1 an sur la survenue de rejet des associations

EVR/Tacrolimus (TAC) par rapport au traitement de référence MPS/TAC (38) avec un DFG estimé comparable à un an. L'étude TRANSFORM, l'une des plus importantes en transplantation rénale à ce jour avec 2037 patients inclus, a elle montré la non-infériorité de l'association CS/EVR/anticalcineurines à doses réduites (CNI) par rapport à l'association CS/MPS/CNI sur l'incidence de rejet prouvé par biopsie ou un DFG estimé inférieur à 50 mL/min/1,73m<sup>2</sup> à 1 an (39) et à 2 ans (40). Le problème majeur de ces deux études reste la fréquence accrue d'arrêt pour mauvaise tolérance dans les groupes EVR allant de 23 à 45% à 1 an en fonction des études (39,40). Ainsi, efficace mais moins bien toléré la place de l'évérolimus en immunosuppression initiale se généralisera peut-être grâce à l'avantage démontré dans ces deux études sur la prévention des maladies à CMV et néphropathies à BK virus (BKv) (41). Ces résultats semblent en effet robustes et viennent conforter des données antérieures comme celle de l'étude SPIESSER qui avait montré qu'un traitement *de novo* associant SRL/mycophénolate mofétil (MMF)/CS en comparaison à l'association CsA/MMF/CS diminuait significativement le nombre d'infections à CMV (respectivement 6% contre 23%,  $p < 0,01$ ). Concernant le BKv, Benavides et al avait montré dans une cohorte rétrospective une faible incidence de néphropathie à BK virus chez 6 de leurs 344 patients transplantés traités *de novo* par SRL (42)

### **Inhibiteurs de mTOR et cancer post-transplantation**

L'effet antitumoral des inhibiteurs de mTOR a d'abord été décrit chez la souris. Une première étude montrait une augmentation de la survie dans un modèle murin d'adénocarcinome rénal après traitement par rapamycine seule ou associée à la CsA, en comparaison à l'absence de traitement ou CsA seul (43). Chez l'Homme, une étude en 2005 montrait déjà la rémission à 6 mois chez 15 patients transplantés rénaux pris en charge pour un sarcome de Kaposi traités par une conversion de CS/CsA/MMF à CS/SRL, sans épisode de rejet au décours. En 2012, l'étude TUMORAPA a ancré la place des inhibiteurs de mTOR chez les patients présentant un premier carcinome épidermoïde cutané. En effet, le SRL permettait de réduire le risque de nouveau carcinome à 2 ans (Hazard Ratio [HR] = 0,56 [Intervalle de confiance à 95% (IC95) : 0,32-0,98]), avec des cancers plus tardifs - dont 40% sont survenus après arrêt du SRL - sans augmentation du risque de rejet ni d'immunisation anti-HLA (44). Campbell *et al*, a également confirmé la diminution du risque de récurrence après conversion pour SRL (45).

Dans une étude rétrospective analysant une cohorte italienne de 7217 transplantés rénaux entre 1997 et 2007, Piselli *et al* retrouvait 395 cancer *de novo*, avec une réduction du risque de cancer sous inhibiteurs de mTOR de 46% (IC95 : 0,40-0,70)(46). Une méta-analyse reprenant tous les

essais contrôlés et randomisés avant 2013 évaluant le SRL montrait également une diminution du risque de cancer post-transplantation de 40 % (HR = 0,60 ; IC95 : 0,39-0,93), allant jusqu'à 56% pour les cancers cutanés non-mélanomes, avec des résultats encore meilleurs en cas de conversion par rapport au SRL *de novo*, mais au prix d'une surmortalité associée selon les auteurs à l'utilisation d'un traitement d'induction ou aux donneurs cadavériques (47). Enfin dans une étude sur l'US Scientific Registry for Transplant Recipients portant sur l'analyse de 32 604 patients, 5 687 patients avaient été traité par SRL avec une réduction de 26% du risque de cancer (HR = 0,74 ; IC95 0,57-0,96) en excluant les cancers de prostate qui étaient augmentés sous SRL, dû à un biais diagnostique selon les auteurs (48). Cette diminution du risque de cancers sous inhibiteurs de mTOR a été confirmés par plusieurs essais contrôlés randomisés (27,49,50).

L'EVR a également été évalué dans des études prospectives avec un effet similaire. Dans une étude australienne sur un faible effectif de 66 patients, l'association CS/EVR/CsA était associée à une diminution du risque de cancers cutanés non-mélanomes (HR = 0,28 ; IC95 : 0,11-0,74), de cancers non cutanés (HR = 0,39 ; IC95 : 0,16-0,98) et de tout cancer (HR = 0,41 ; IC95 : 0,23-0,71) en comparaison avec l'association CS/MPS/CsA (51). La même équipe n'a pas pu confirmer l'effet protecteur de l'EVR *de novo* ou en conversion précoce sur le risque de cancer, notamment cutané à 9 ans, bien qu'une analyse en sous-groupe suggère quand même un effet bénéfique de l'association EVR/CNI sur les cancers cutanés non-mélanomes (52).

Finalement, la prévention des cancers (prévention secondaire), en particulier à la suite d'un cancer cutané non-mélanome, est aujourd'hui l'indication principale des inhibiteurs de mTOR en transplantation rénale

### **Effets indésirables des inhibiteurs de mTOR**

Toutes les études contrôlés randomisés depuis les années 1990s s'accordent sur la fréquence des effet indésirables sous inhibiteurs de mTOR, responsable d'une interruption du traitement chez 14 à 36% des patients à 1 an selon les séries (53,54). Les résultats sont difficilement interprétables du fait des changements de molécules et de posologies avec dans les premières études des résiduelles de SRL jusqu'à 30 ng/mL (55,56). Peu d'études ont comparé les profils de tolérance entre les 2 molécules, et il s'agissait d'études rétrospectives avec des résultats discordants. Une première étude sur 409 patients montrait 31 % d'arrêt dans le groupe EVR contre 21% dans le groupe SRL, sans que les effets indésirables soient plus sévères (57). Une étude en transplantation cardiaque montrait sur un plus petit effectif (n=71) une fréquence

accrue d'arrêts dans le groupe SRL avec une plus grande fréquence d'œdèmes périphériques et d'infections (58). Ces résultats étaient cependant peu robustes du fait qu'il manquait dans l'analyse les traitements immunosuppresseur associés, l'année de transplantation et les résiduelles d'immunosuppresseurs (18).

Dans l'analyse de sécurité de l'étude TRANSFORM, 62,9% des patients traités par EVR avaient présenté un effet indésirable contre 59,2% dans le groupe MPS (non significatif). L'hypercholestérolémie, l'hypertriglycémie, la pneumopathie interstitielle, les œdèmes périphériques, la protéinurie, les ulcérations buccales, la thrombocytopenie et les complications de la voie d'abord chirurgicale (favorisés par l'âge, l'obésité, la thymoglobuline et la dose cumulée d'immunosuppression (59)) étaient les effets indésirables les plus fréquemment décrits et significativement augmentés par rapport au groupe MPS (41). Le SRL est un facteur de risque de diabète post-transplantation (60) et les études récentes sur l'EVR ne montrent pas de surincidence de diabète par rapport aux CNI (21,61,62). Sur une étude prospective de 30 patients, 66% présentaient une atteinte inflammatoire à 90 jours, dont les symptômes plus fréquents étaient cutanés, articulaires et pulmonaires, avec une corrélation de l'augmentation du taux sérique d'interleukine-6 et de Tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ), sans augmentation de l'interleukine-10 et du récepteur soluble au TNF- $\alpha$ , témoignant d'un environnement pro-inflammatoire (63).

Par ailleurs les inhibiteurs de mTOR ne sont pas dénués d'effet sur le rein, bien que plus rares que les effets toxiques des anticalcineurines. Ils peuvent ainsi causer une augmentation significative de la protéinurie par le biais d'une podocytopathie avec des lésions de hyalinose segmentaire et focale *de novo* induites par la conversion pour SRL décrites (64,65).

## **La dyslipidémie induite par les inhibiteurs de mTOR : incidence et conséquences**

La prévalence de la dyslipidémie post-transplantation est estimée à 40% (66). Le risque annuel d'évènement cardiovasculaire, fatal ou non, est multiplié par 50 chez le transplanté rénal en comparaison à la population générale (67). La mortalité post-transplantation des patients atteints de dyslipidémie est augmentée bien que l'effet du traitement par statine n'ait pas montré sa supériorité sur un critère composite comprenant décès par cause cardiovasculaire, infarctus du myocarde non fatal et revascularisation coronarienne (68). La dyslipidémie est la complication systématiquement décrite après introduction *de novo* et en conversion d'inhibiteur de mTOR (SRL et EVR) avec un risque relatif calculé de 2,15 (IC95 : 1,35–3,41). Environ 60

% des patients étaient traités par hypolipémiant dans les groupes inhibiteurs de mTOR des grands essais randomisés (69,70). Les pics d'hypercholestérolémie et d'hypertriglycéridémie sous SRL avaient lieu entre 2 et 3 mois après le début du traitement (71) avec un effet dose-dépendant (72,73).

Au niveau cellulaire, l'inhibition de MTORC1 inhibe la lipogenèse et induit la lipophagie et la lipolyse par la lipase sensible aux hormones et l'adipose triglycéride lipase (74,75), expliquant la dyslipidémie induite par les inhibiteurs de mTOR. D'autres effets sont une augmentation de la biodisponibilité du LDL cholestérol par diminution de sa clairance via l'inhibition de la synthèse hépatique de son récepteur circulant (76–78) et la régulation de l'absorption des lipides par le tissu adipeux médiée par la lipoprotéine lipase (79,80) (Annexe 2).

### **Un élément important de la littérature concerne la dyslipidémie comme biomarqueur d'efficacité en oncologie**

Ainsi, l'augmentation de la cholestérolémie totale induite par le temsirolimus (tSRL), analogue du SRL indiqué dans le traitement des carcinomes rénaux à cellules claires métastatiques (81,82), est associée à une augmentation à la survie globale et à la survie sans progression des patients avec un carcinome rénal à cellules claires métastatique, de manière indépendante à l'âge, au sexe et au score de performance de Karnofsky dans une étude ancillaire d'un essai thérapeutique randomisé. (83). Il n'y avait pas d'association avec la variation du taux plasmatique de TG. Une seconde étude rétrospective, dans la même pathologie mais utilisant l'EVR, avait également montré que l'augmentation simultanée du CT, mais également des TG, était associée à un plus longue durée sans progression de la maladie (84). Ces 2 études suggèrent donc que l'intensité de la dyslipidémie induite par les inhibiteurs de mTOR est corrélée à l'effet antitumoral propre des inhibiteurs de mTOR et puisse être utilisé comme un biomarqueur de l'efficacité du traitement.

### **Hypothèse de travail**

Nous supposons que l'apparition d'une dyslipidémie (TG, CT ou les 2) sous inhibiteurs de mTOR (EVR ou SRL) en conversion post-transplantation rénale serait associée à une meilleure survie sans récurrence de cancer cutané.

# Matériels et méthodes

---

## Objectif

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer la survenue de récurrence de cancers cutanés non-mélanomes après introduction d'inhibiteurs de mTOR en fonction d'une part de la concentration des TG et du CT à 3 mois (valeur du pic dans la littérature (71)) et d'autre part de la variation des concentrations entre la conversion et 3 mois après la conversion.

## Conception de l'étude

Il s'agissait d'une étude observationnelle, rétrospective et monocentrique réalisée sur la cohorte de transplantation rénale au centre hospitalier universitaire (CHU) de Tours. Le CHU de Tours est le centre de référence pour la transplantation rénale dans le région Centre-Val de Loire en France, représentant un bassin de population de 2,567 millions de personnes. La période d'inclusion était de Janvier 2001 et Décembre 2016. La date de point a été fixée au 01/12/2019. En l'absence d'intervention et de prélèvement, l'autorisation de comité de protection des personnes n'était pas requise.

## Population

Tous les patients transplantés rénaux suivis au CHU de Tours, adultes, ayant bénéficié d'une conversion pour un inhibiteur de mTOR au-delà du quinzième jour post-transplantation ont été inclus dans cette étude. La sélection de ces patients a été faite à partir d'une base prospective exhaustive collectant les données cliniques et biologiques de tous les patients ayant reçu une transplantation rénale au CHU de Tours (DR-2012-518). Sur 380 patients ayant reçu un traitement par inhibiteur de mTOR dans la base de données, 357 étaient analysables. Parmi eux, 287 avaient subi une conversion pour un inhibiteur de mTOR.

Etaient exclus les patients n'ayant jamais reçu de traitement, ceux dont le dossier médical n'était pas disponible et les patients ayant reçu un traitement par inhibiteur de mTOR en induction, soit dans les 15 premiers jours post-transplantation.

## Définitions

Conversion pour inhibiteur de mTOR : modification du traitement immunosuppresseur d'entretien avec introduction d'un inhibiteur de mTOR (EVR ou SRL) avec ou sans arrêt du traitement par anti-calcineurine ou antimétabolite.

Cancer cutanés : comprends les cancers cutanés à l'exclusion des mélanomes et sarcomes de Kaposi (i.e. maladie de Bowen, carcinomes basocellulaires et carcinomes épidermoïdes).

Rejet aigu cellulaire : score d'inflammation interstitielle  $i \geq 2$ , un score de tubulite  $t \geq 2$  et/ou un score d'artérite intinale  $v \geq 1$  selon la classification du rejet en transplantation de Banff 2018.(85)

Rejet aigu humoral actif : score de glomérulite + capillarite péri-tubulaire  $g + cpt > 1$ , un marquage du C4d positif et/ou la mise en évidence d'un anticorps anti-HLA circulant spécifique du donneur selon la classification du rejet en transplantation de Banff 2018.(85)

Survie globale : survie censurée du décès et retour en dialyse.

Survie du greffon : dysfonction du greffon nécessitant la reprise de l'épuration extra-rénale, censurée de la mortalité avec greffon fonctionnel.

## Variables

Les données relatives à la transplantation rénale et au moment de l'arrêt du suivi ont été extraites de la base prospective de données du service de transplantation rénale. Cela concernait les caractéristiques du donneur, les caractéristiques du receveur au moment de la transplantation (données morphologiques, étiologie de la néphropathie initiale, données immunologiques HLA, traitement immunosuppresseur d'induction et d'entretien, statuts vis-à-vis du CMV et l'EBV), la survenue de rejet (incidence, explorations anatomopathologiques et HLA), de cancer, d'infection, d'évènement cardiovasculaire ou de décès entre la date de conversion et la date d'arrêt de suivi.

Les données relatives à la conversion pour inhibiteur de mTOR ont été recueillies individuellement par examen des dossiers médicaux. Cela concernait le traitement immunosuppresseur d'entretien, l'indication de la conversion, le traitement anticholestérol au moment de la conversion puis à 1 mois, 3 mois post-conversion, les données biologiques (créatininémie, DFG estimé, protéinurie, CT, TG, LDL-cholestérol, HDL-cholestérol, glycémie à jeun, hémoglobine) au moment de la conversion puis à 1 mois et 3 mois post-conversion et enfin l'arrêt éventuel de l'inhibiteur de mTOR, sa cause et le délai post-conversion.

Les données quantitatives étaient systématiquement exprimées en unités internationales.

## Analyses statistiques

Les données quantitatives étaient présentées sous forme de médiane (dispersion exprimée par la valeur des premier et troisième quartiles) et la comparaison de deux variables quantitatives était réalisée à l'aide du test non-paramétrique de Mann-Whitney-Wilcoxon ou Wilcoxon selon que les données soient appariées ou non.

Les données qualitatives étaient présentées sous forme de nombre absolu associé à un pourcentage, et la comparaison de deux variables qualitatives était réalisée à l'aide des tests exact de Fisher ou du Chi2 en fonction de l'effectif étudié.

Plusieurs variables de dyslipidémie induite par les inhibiteurs de mTOR ont été analysées :

- TG M3 : triglycéridémie totale à 3 mois post-conversion
- TG M0-M3 :  $(TG\ M3 - TG\ \text{pré-conversion}) / TG\ \text{pré-conversion}$
- CT M3 : cholestérolémie totale à 3 mois post-conversion
- CT M0-M3 :  $(CT\ M3 - CT\ \text{pré-conversion}) / CT\ \text{pré-conversion}$

La méthode de régression de Cox a été utilisée pour déterminer les facteurs de risque de récurrence de cancer cutané dans le groupe de tous les patients avec un antécédent de cancer cutané, que celui-ci soit apparu avant ou après la transplantation, (n=72). Une seconde analyse a été réalisée chez les patients avec un bilan lipidique à 3 mois pour spécifiquement étudier les variables de dyslipidémie induite par les inhibiteurs de mTOR. Une analyse multivariée était réalisée entre les différents facteurs de risque identifiés en analyse univarié et les caractéristiques distinguant les patients avec ou sans récurrence ( $p < 0,1$ ). Des courbes ROC ont été réalisées pour déterminer les performances diagnostiques des paramètres de dyslipidémie induite par les inhibiteurs de mTOR. Enfin nous avons généré des courbes de Kaplan Meier comparées en utilisant les test Log-Rank.

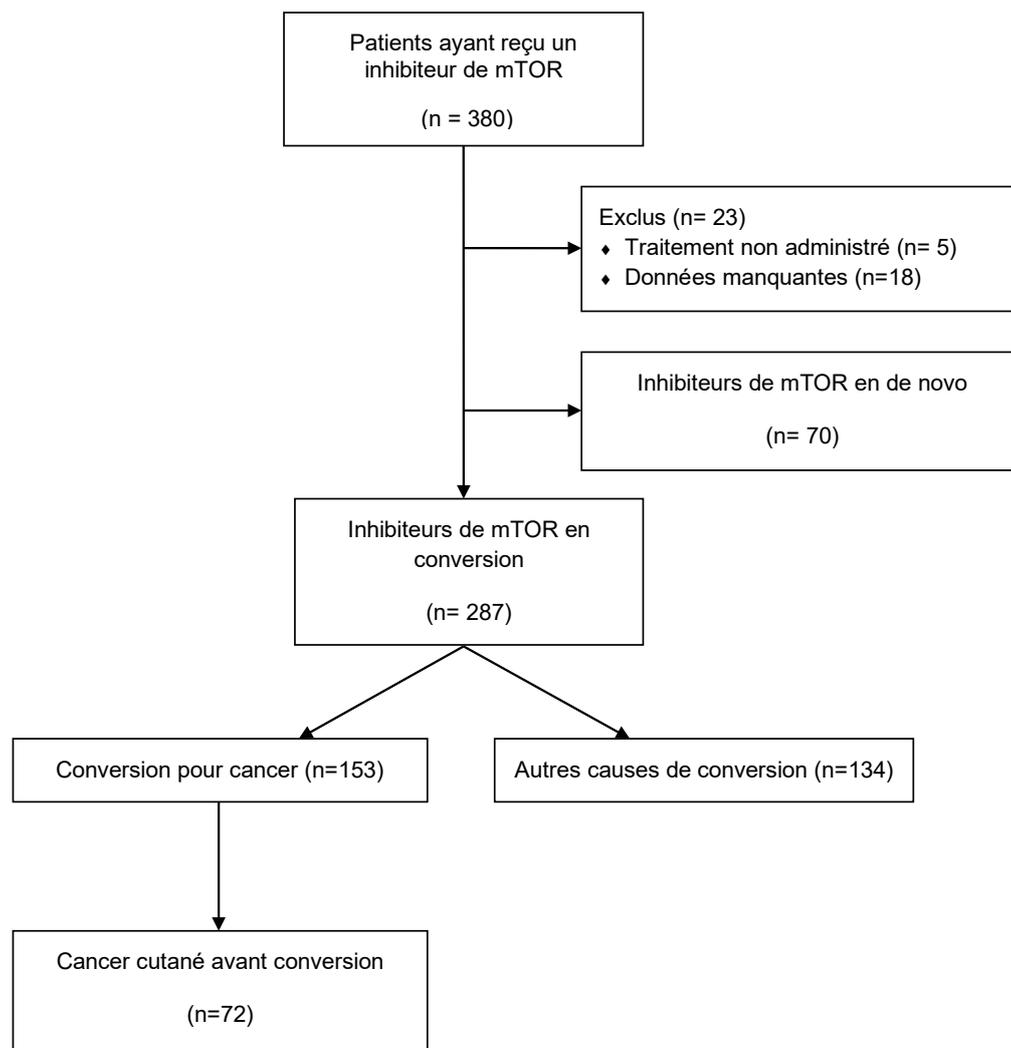
Les analyses ont été réalisées en utilisant XLSTAT 2019 (Addisoft). Une p-value  $< 0,05$  était considérée comme significative.

# Résultats

## Description des différentes cohortes

Sur 287 patients ayant subi une conversion pour un inhibiteur de mTOR, 153 (53,3%) conversions étaient justifiées pour une cause oncologique et 134 (46,7%) pour une autre cause (néphrotoxicité des CNI, protocolaire, infections à BK virus ou CMV ou autre). Soixante-douze patients avaient présenté un antécédent de cancer cutané (incluant maladie de Bowen, carcinomes basocellulaire et/ou épidermoïde) dont 6 patients en pré-transplantation (Figure 1). Les caractéristiques des receveurs et des donneurs au moment de la transplantation sont décrites dans le tableau 1.

**Figure 1 : diagramme de flux**



**Tableau 1 : caractéristiques des patients à la greffe**

Caractéristiques cliniques et biologiques des receveurs et donneurs au moment de la transplantation rénale. Les patients du groupe cancer cutané sont issus du groupe cancer.

	<b>Total (n=287)</b>	<b>Cancer (n=153)</b>	<b>Cancer cutané (n=72)</b>
Age, années, <i>moyenne (ET)</i>	53,17 (13,67)	53,13 (12,55)	54,96 (10,27)
Sexe masculin, <i>n (%)</i>	196 (68,4)	98 (64,29)	51 (70,83)
IMC, kg/m <sup>2</sup> , <i>moyenne (ET)</i>	24,59 (4,20)	24,55 (4,11)	25,37 (3,91)
Dialyse avant greffe, <i>n (%)</i>	258 (89,93)	141 (92,21)	68 (94,44)
Temps d'ischémie froide, minutes, <i>moyenne (ET)</i>	1109 (426)	1145 (457)	1195 (487)
Antécédent cancer prégreffe, <i>n (%)</i>	41 (14,24)	31 (20,26)	10 (13,89)
Diabète avant greffe, <i>n (%)</i>	39 (13,54)	17 (11,04)	7 (9,72)
Rang 1, <i>n (%)</i>	253 (88,19)	129 (84,42)	58 (80,55)
Immunsation classe I prégreffe, <i>n (%)</i>	25 (8,68)	10 (6,49)	4 (5,55)
Immunsation classe II prégreffe, <i>n (%)</i>	11 (3,82)	3 (1,95)	1 (1,38)
DSA prégreffe, <i>n (%)</i>	3 (1,04)	0 (0)	0 (0)
Mismatch classe I (A, B), <i>moyenne (ET)</i>	2,69 (0,93)	2,64 (0,88)	2,61 (0,89)
Mismatch classe II (DR, DQ), <i>moyenne (ET)</i>	2,45 (1,13)	2,54 (1,08)	2,27 (1,04)
<b><i>Néphropathie initiale</i></b>			
<i>Glomérulonéphrite, n (%)</i>	81 (28,13)	54 (35,06)	24 (33,33)
<i>Néphropathie diabétique, n (%)</i>	24 (8,33)	10 (6,49)	4 (5,55)
<i>Néphropathie indéterminée, n (%)</i>	51 (17,71)	24 (15,58)	12 (16,67)
<i>Néphropathie tubulo-interstitielle, n (%)</i>	11 (3,82)	5 (3,25)	2 (2,78)
<i>Polykystose hépatorenale, n (%)</i>	62 (21,88)	33 (22,08)	22 (30,56)
<i>Urologique, n (%)</i>	11 (3,82)	7 (4,55)	3 (4,17)
<i>Néphropathie vasculaire, n (%)</i>	20 (6,94)	7 (4,55)	3 (4,17)
<i>Autre néphropathie, n (%)</i>	27 (9,38)	13 (8,44)	2 (2,78)
<b><i>Donneur</i></b>			
Age, années, <i>moyenne (ET)</i>	53,34 (17,03)	50,77 (17,24)	52,01 (15,88)
Sexe masculin, <i>n (%)</i>	171 (59,72)	91 (59,74)	40 (55,5)
Donneur vivant, <i>n (%)</i>	9 (3,13)	5 (3,25)	2 (2,78)
Immunoglobulines polyvalentes, <i>n (%)</i>	142 (49,65)	83 (54,55)	43 (59,72)
Inhibiteur du récepteur de l'IL2, <i>n (%)</i>	128 (44,44)	58 (37,66)	22 (30,56)
Corticoïdes, <i>n (%)</i>	284 (98,96)	151 (98,7)	71 (98,61)
Anticalcineurines, <i>n (%)</i>	283 (98,61)	151 (98,7)	70 (97,22)
Antimétaboliques, <i>n (%)</i>	284 (98,96)	151 (98,7)	71 (98,61)
Inhibiteurs mTOR, <i>n (%)</i>	3 (1,04)	2 (1,3)	2 (2,78)

IMC = indice de masse corporelle ; DSA = anticorps anti-HLA spécifiques du greffon ; MMF = mycophénolate mofétil ; MPS = acide mycophénolique sodique

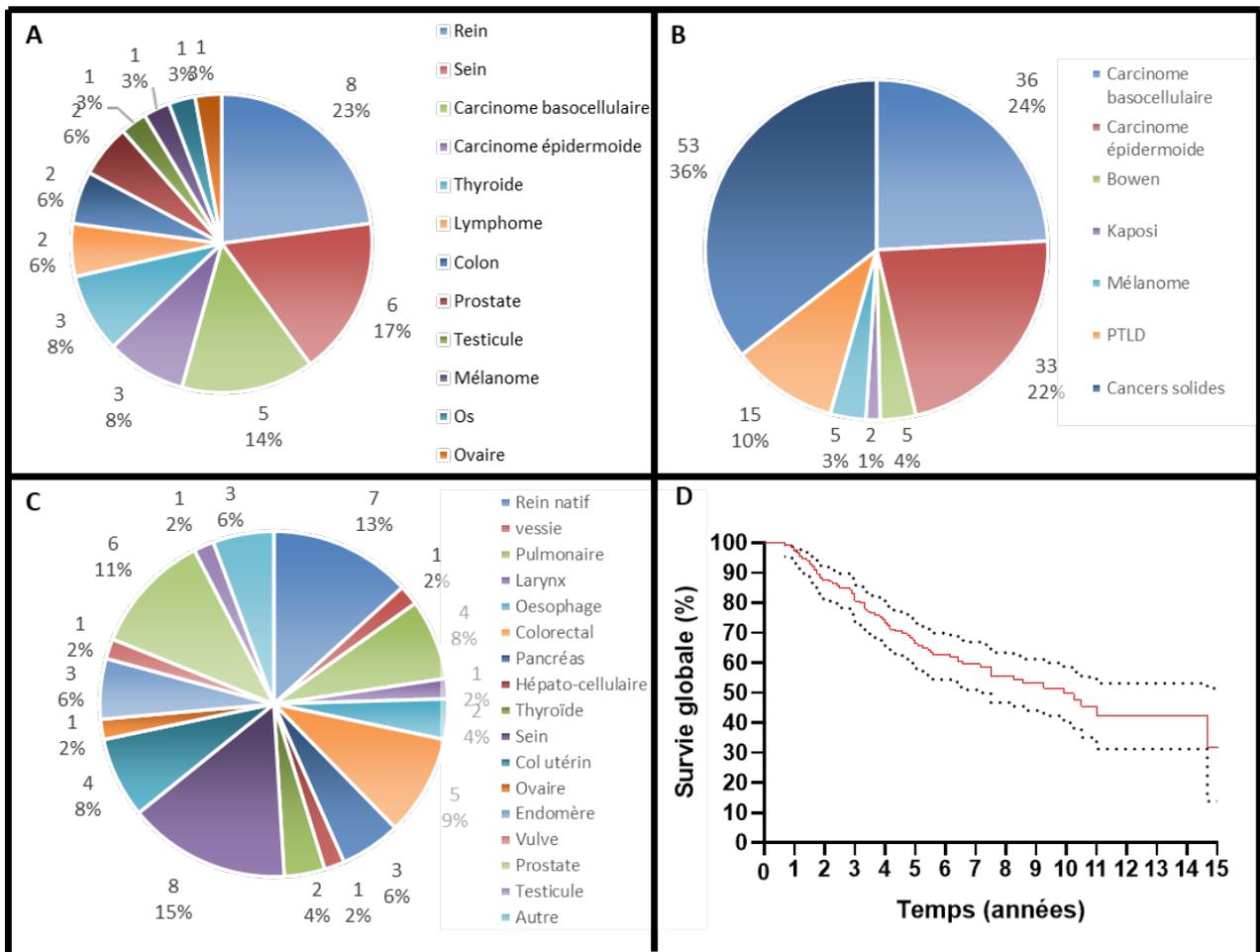
→ Epidémiologie des cancers avant conversion

Dans le groupe conversion pour cancer (n=153), 31 patients avaient été pris en charge pour un cancer avant la transplantation dont 4 patients pour 2 cancers. Les cancers les plus fréquents étaient les cancers rénaux, cancers du sein puis les carcinomes basocellulaires et épidermoïdes (Figure 2A).

Cent-quarante-neuf cancers post-transplantation ont été répertoriés chez 130 patients avant la conversion pour inhibiteur de mTOR (17 patients ayant présenté 2 cancers différents et 1 patient ayant présenté 3 cancers différents). La moitié des cancers étaient des cancers cutanés (Figure 2B). Les types de cancers solides étaient très hétérogènes (Figure 2C).

**Figure 2 : Epidémiologie des cancers avant et après transplantation**

(A) Répartition des cancers pré-transplantation selon l'étiologie ; (B) répartition des cancers post-transplantation, avant la conversion, selon l'étiologie ; (C) description détaillée des différentes causes de cancers dit solides ; (D) survie globale 15 ans après conversion des patients atteints de cancer avec intervalle à 95%.



➔ Devenir après conversion par inhibiteurs de mTOR

Les caractéristiques des patients au moment de la conversion sont décrites dans le tableau 2. Le délai moyen d'introduction post-transplantation dans notre population était de 77,15 mois (écart-type [ET] = 42,62), soit 984 patients-années. Chez les 153 patients convertis pour cancer, 23 patients l'étaient pour un antécédent prégreffe de cancer et la majorité de ces patients ont été convertis dans les 6 premiers mois (moyenne à 0,79 ans [ET=1,02]). Cinquante-trois pourcents des patients étaient traités par statines. A noter que 23% des patients avaient un antécédent de rejet aigu cellulaire. 45 patients (30%) sont décédés et 26 patients (17%) ont perdu leur greffon (figure 2D). Un patient a été perdu de vue 10 jours après la conversion. L'évolution des patients après conversion est résumée dans le tableau 3.

**Tableau 2 : caractéristiques des receveurs au moment de la conversion pour inhibiteur de mTOR**

	<b><u>Total</u></b> <b><u>(n=287)</u></b>	<b><u>Cancer</u></b> <b><u>(n=153)</u></b>	<b><u>Cancer cutané</u></b> <b><u>(n=72)</u></b>
Délai conversion, mois, <i>moyenne (ET)</i>	51,93 (67,95)	77,15 (42,62)	98,01 (77,73)
Age, années, <i>moyenne (ET)</i>	57,53 (13,04)	59,72 (11,56)	63,66 (8,34)
IMC, kg/m <sup>2</sup> , <i>moyenne (ET)</i>	25,18 (4,11)	25,23 (4,08)	26,08 (4,02)
Antécédent rejet humoral, <i>n (%)</i>	5 (1,74)	4 (2,60)	2 (2,78)
Antécédent rejet cellulaire, <i>n (%)</i>	54 (18,75)	36 (23,38)	19 (26,39)
Rejet cellulaire à la conversion, <i>n (%)</i>	12 (4,17)	3 (1,95)	0 (0)
Diabète post-greffe, <i>n (%)</i>	52 (18,06)	26 (16,88)	12 (16,67)
Insuline, <i>n (%)</i>	32 (11,11)	13 (8,44)	6 (8,33)
<b><u>Traitement immunosuppresseur :</u></b>			
Tacrolimus, <i>n (%)</i>	155 (54,17)	78 (51,3)	37 (51,39)
Ciclosporine, <i>n (%)</i>	122 (42,36)	65 (42,21)	33 (45,83)
MMF/MPA, <i>n (%)</i>	260 (90,63)	131 (85,71)	63 (87,5)
Azathioprine, <i>n (%)</i>	9 (3,13)	9 (5,84)	5 (6,94)
Corticoïdes, <i>n (%)</i>	228 (79,51)	107 (70,13)	44 (61,11)
<b><u>Traitement anticholestérol :</u></b>			
Statines, <i>n (%)</i>	129 (44,79)	81 (52,60)	49 (68,06)
Ezetimibe, <i>n (%)</i>	2 (0,69)	2 (1,30)	0 (0)
<b><u>Inhibiteur de mTOR introduit :</u></b>			
Évérolimus	37 (12,85)	14 (9,09)	9 (12,5)
Sirolimus	250 (87,15)	139 (90,91)	63 (87,5)
<b><u>Cause de la conversion</u></b>			
Cancer, <i>n (%)</i>	129 (45,30)	129 (84,97)	67 (93,06)
Antécédent de cancer, <i>n (%)</i>	23 (7,99)	23 (15,68)	5 (6,94)
Néphrotoxicité des anticalcineurines, <i>n (%)</i>	68 (23,61)	-	-
Protocole, <i>n (%)</i>	24 (8,33)	-	-

Autre, <i>n (%)</i>	24 (8,36)	-	-
Infection à BKvirus, <i>n (%)</i>	11 (3,82)	-	-
Infection à CMV, <i>n (%)</i>	8 (2,78)	-	-
<b>Biologie à la conversion</b>			
	147,78 (50,76)	133,95 (43,38)	137,44 (33,85)
Créatinine, µmol/L, NA=0, <i>moyenne (ET)</i>			
DFG estimé, mL/min/1,73m <sup>2</sup> , <i>moyenne (ET)</i>	47,12 (16,76)	50,21 (15,14)	47,42 (12,42)
Protéinurie, g/L, NA=5, <i>moyenne (ET)</i>	0,39 (0,48)	0,40 (0,57)	0,39 (0,52)
Glycémie à jeun, mmol/L, NA=1, <i>moyenne (ET)</i>	5,98 (2,17)	6,02 (2,19)	5,92 (1,38)
Triglycérides, mmol/L, NA=7, <i>moyenne (ET)</i>	1,56 (0,74)	1,62 (0,75)	1,59 (0,72)
Cholestérol total, mmol/L, NA=7, <i>moyenne (ET)</i>	5,10 (1,33)	5,07 (1,20)	4,83 (1,02)
HDL-cholestérol, mmol/L, NA=178, <i>moyenne (ET)</i>	1,40 (0,44)	1,40 (0,40)	1,39 (0,42)
LDL-cholestérol, mmol/L, NA=178, <i>moyenne (ET)</i>	2,98 (1,05)	2,87 (0,91)	2,86 (0,92)
	118,98	121,94	
Hémoglobininémie, g/L, NA=0, <i>moyenne (ET)</i>	(16,46)	(16,51)	125,65 (17,03)
VGM, fL, NA=0, <i>moyenne (ET)</i>	91,13 (6,10)	90,74 (6,49)	91,27 (5,44)

IMC = indice de masse corporelle ; MMF = mycophénolate mofétil ; MPS = acide mycophénolique sodique ; CMV = cytomégalovirus ; DFG = débit de filtration glomérulaire ; VMG = volume globulaire moyen.

**Tableau 3 : Suivi clinique et immunologique des patients après conversion**

	<b>Total (n=287)</b>	<b>Cancer (n=153)</b>	<b>Cancers cutanés (n=72)</b>
Suivi post-greffe, mois, <i>moyenne (ET)</i>	135,46 (75,58)	156,77 (79,90)	175,40 (80,49)
Suivi post-conversion, mois, <i>moyenne (ET)</i>	83,08 (45,43)	77,57 (42,94)	76,88 (36,55)
Arrêt inhibiteurs de mTOR, <i>n (%)</i>	137 (47,92)	66 (43,51)	31 (43,06)
Délai arrêt inhibiteurs mTOR, mois, <i>moyenne (ET)</i>	27,29 (32,82)	31,59 (33,37)	27,97 (33,58)
Insuffisance rénale chronique terminale, <i>n (%)</i>	55 (19,1)	26 (16,88)	13 (18,06)
Décès, <i>n (%)</i>	78 (27,43)	45 (29,87)	20 (27,78)
Perdu de vue, <i>n (%)</i>	1 (0,35)	0 (0)	0 (0)
Rejet aigu humoral, <i>n (%)</i>	23 (7,99)	12 (7,79)	6 (8,33)
Délai rejet humoral, mois, <i>moyenne (ET)</i>	33,78 (21,14)	32,25 (21,09)	41,17 (25,46)
mTOR au moment du rejet humoral, <i>n (%)</i>	14 (4,86)	7 (4,55)	5 (6,94)
DSA de novo classe I, <i>n (%)</i>	21 (7,29)	9 (5,84)	3 (4,17)
Délai DSA de novo classe I, mois, <i>moyenne (ET)</i>	43,19 (32,21)	46,11 (21,62)	45,33 (36,94)
dnDSA classe II, <i>n (%)</i>	55 (19,1)	31 (20,13)	12 (16,67)
Délai DSA de novo classe II, mois, <i>moyenne (ET)</i>	37,50 (32,76)	37,33 (32,07)	34,82 (20,91)
Rejet aigu cellulaire, <i>n (%)</i>	17 (5,9)	3 (1,95)	2 (2,78)
Délai rejet aigu cellulaire, mois, <i>moyenne (ET)</i>	5,06 (6,28)	14,33 (10,5)	19,5 (7,78)

DSA = anticorps anti-HLA spécifique du donneur

## Tolérance du traitement

Soixante-six patients dans le groupe cancer (43%) ont arrêté leur traitement par inhibiteur de mTOR au cours du suivi, dont 31 patients dans le groupe cancer cutané (43%). Le traitement par CNI était repris chez 76 % des patients (77 % dans le groupe cancer cutané). Les causes d'arrêt de traitement sont détaillées dans le tableau 4.

**Tableau 4 : Causes d'arrêt des inhibiteurs de mTOR**

	<b>Total (n=137)</b>	<b>Cancer (n=66)</b>	<b>Cancer cutané (n=31)</b>
Rejet suspect ou prouvé, <i>n (%)</i>	34 (24,64)	12 (17,91)	4 (12,90)
Pneumopathie interstitielle/Hémorragie alvéolaire, <i>n (%)</i>	22 (15,94)	14 (20,90)	5 (16,13)
Autres, <i>n (%)</i>	18 (13,14)	7 (10,60)	4 (12,90)
Retard de cicatrisation, <i>n (%)</i>	16 (11,59)	8 (11,94)	4 (12,90)
Œdèmes périphériques, <i>n (%)</i>	15 (10,87)	10 (14,93)	4 (12,90)
Diarrhée, <i>n (%)</i>	8 (5,80)	2 (2,99)	1 (3,22)
Myalgies/Arthralgies, <i>n (%)</i>	7 (5,07)	2 (2,99)	2 (6,45)
Infection bactérienne <i>n (%)</i>	6 (4,35)	3 (4,48)	3 (9,68)
Insuffisance rénale avancée, <i>n (%)</i>	4 (2,90)	1 (1,49)	1 (3,22)
Inflammatoire, <i>n (%)</i>	4 (2,90)	4 (5,97)	2 (6,45)
Protéinurie, <i>n (%)</i>	3 (2,17)	2 (2,99)	1 (3,22)

## Survenue de cancers cutanés sous inhibiteurs de mTOR

Trente-deux (32/153) patients ont présenté un cancer cutané post-conversion. L'incidence cumulée de cancers cutanés était de 4,6 % à 1 an post-conversion et de 9,7 % à 2 ans. Tous les cancers cutanés sont survenus chez les patients caucasiens (vs non caucasien, test de Log-Rank :  $p=0,045$ ). Hormis l'ethnie, seuls le sexe masculin (HR = 2,54 [1,10-5,89],  $p=0,029$ ) et l'antécédent de cancer cutané non-mélanome (HR = 2,88 [1,36-6,11],  $p=0,006$ ) étaient associés à une majoration du risque de récurrence.

## Dyslipidémie induite par inhibiteurs de mTOR et risque de récurrence de cancer cutané

Parmi les 72 patients avec un antécédent de cancer cutané, 22 patients ont récidivé après conversion. Le risque de récurrence était une nouvelle fois plus élevé chez les hommes que les femmes (HR = 5,11 [1,19-21,91],  $p=0,028$ ). Parmi eux, 55 patients avaient un bilan lipidique 3 mois après la conversion dont 53 alors qu'ils étaient toujours traités par inhibiteurs de mTOR. L'incidence de cancers ne différait pas entre ces 53 patients et les 19 exclus de cette analyse.

La triglycéridémie au moment de la conversion (1,31 [1,10-1,998] mmol/L) n'était pas différente entre les patients qui développaient ensuite une récurrence de cancer cutané (n=15) et ceux qui n'en présentaient pas (n=38) (1,66±0,67 vs 1,51±0,71 mmol/L, p=0,291) et n'était pas associée à un surrisque de cancer cutané (HR 1,14 [0,58 – 2,26], p=0,705). A 3 mois, la triglycéridémie augmentait significativement (p<0,0001) pour atteindre 1,77 [1,39-2,49] mmol/L. La triglycéridémie 3 mois après la conversion était plus élevée chez les patients qui subissaient ensuite une récurrence en comparaison à ceux sans rechute (2,45±0,85 vs 1,85±0,86 mmol/L, p=0,012), ce qui correspondait à une augmentation de 40,9±52,9%. Elle était associée à une majoration du risque de récurrence (HR 1,64 [1,007-2,673], p=0,047). L'évolution de la triglycéridémie sur 3 mois ne différait significativement pas en fonction de la survenue ultérieure d'une récurrence (62,0±60,1% vs 32,5±48,0%, p=0,133) et n'était pas significativement associée au risque de récurrence (HR 2,35 [0,930-5,916], p=0,071).

La cholestérolémie totale au moment de la conversion (4,94 [3,82-5,60] mmol/L) n'était pas différente entre les patients qui développaient ensuite une récurrence de cancer cutané (n=15) et ceux qui n'en présentaient pas (n=38) (4,63±1,35 vs 4,96 ±1,02 mmol/L, p=0,418) et n'était pas associée à un surrisque de cancer cutané (HR 0,70 [0,42-1,15], p=0,155). A 3 mois, le CT augmentait significativement (p<0,0001) pour atteindre 5,80 [4,87-6,70] mmol/L. La cholestérolémie 3 mois après la conversion n'était pas significativement plus élevée chez les patients qui subissaient ensuite une récurrence en comparaison à ceux sans rechute (6,04±1,64 vs 5,71±1,32 mmol/L, p=0,55). Il n'y avait pas d'association entre la cholestérolémie à 3 mois et une augmentation du risque de récurrence (HR 1,01 [0,69-1,46], p=0,98). L'évolution de la cholestérolémie sur 3 mois avait tendance à être augmentée en fonction de la survenue ultérieure d'une récurrence (36,1±36,8 % vs 16,1±20,4 %, p=0,059) et était significativement associée au risque de récurrence (HR 5,90 [1,06-32,86], p=0,043). Ces données sont résumées dans le tableau 5.

**Tableau 5 : Bilan lipidique chez les 53 patients ayant subi une conversion pour cancer cutané**

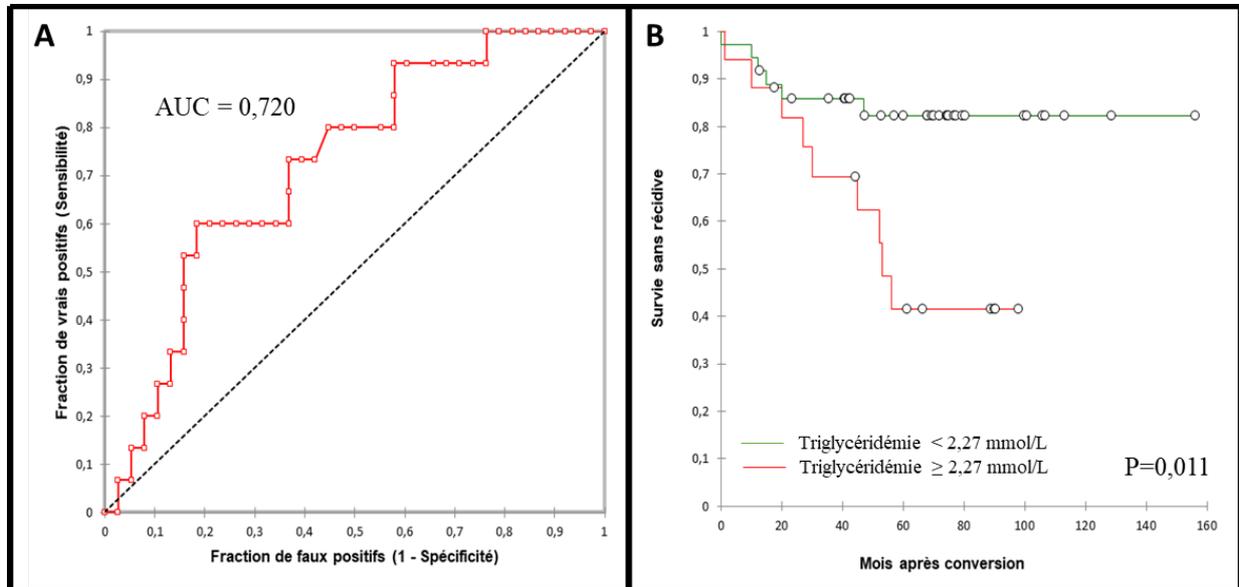
Les valeurs données sont les moyenne  $\pm$  écart-type exprimées en mmol/L et en pourcentages pour l'évolution des triglycérides et du cholestérol.

	<b><u>Récidive</u></b> <b><u>(n=15)</u></b>	<b><u>Pas de récidive</u></b> <b><u>(n=38)</u></b>	<b><u>Valeur p</u></b>
Triglycéridémie avant conversion	1,66 $\pm$ 0,67	1,51 $\pm$ 0,71	0,291
Cholestérolémie avant conversion	4,63 $\pm$ 1,35	4,06 $\pm$ 1,02	0,418
Triglycéridémie à 3 mois	2,45 $\pm$ 0,85	1,85 $\pm$ 0,86	0,012
Cholestérolémie à 3 mois	6,04 $\pm$ 1,64	5,71 $\pm$ 1,32	0,554
Evolution des triglycérides sur 3 mois	62,0 $\pm$ 60,1	32,5 $\pm$ 48,0	0,133
Evolution du cholestérol sur 3 mois	36,1 $\pm$ 36,8	16,1 $\pm$ 20,4	0,059

La triglycéridémie à 3 mois prédisait la récurrence de cancer cutané avec une aire sous la courbe (AUC) de 0,720 (p=0,003). Les performances diagnostiques étaient les suivantes pour un seuil de triglycérides de 2,27 mmol/L : sensibilité 60 %, spécificité 81,6 %, VPP 56,3% et VPN 83,8%. Les courbes de survie entre les patients ayant une triglycéridémie  $\geq$  ou  $<$  à 2,27 mmol/ différaient significativement (p=0,011) (Figure 3). Concernant la variation de la cholestérolémie, l'AUC n'était pas statistiquement différente de 0,5 (p =0,083) avec une valeur seuil de +21,7% associée aux performances diagnostiques suivantes : sensibilité 66,7 %, spécificité 71 ,1 %, VPP 47,6% et VPN 84,4%.

### **Figure 3 : Valeur pronostique de la triglycémie à 3 mois**

A : courbe ROC de l'hypertriglycémie à 3 mois comme marqueur pronostic et de la récurrence de cancer cutané après conversion ; B : courbe de survie de la récurrence de cancer cutané selon la valeur de la triglycémie à 3 mois au cours du suivi.



Nous avons finalement ajusté le risque de récurrence associé à la triglycémie à 3 mois et à la variation de cholestérolémie sur les 3 mois suivant la conversion uniquement sur le sexe, associé au risque de récurrence en analyse univariée (aucune différence sur les paramètres analysés en les deux groupes au moment de la conversion avec  $p < 0,1$ ). La triglycémie à 3 mois ne restait pas significativement associée à un surrisque de récurrence (HR=1,65 [0,99-2,73],  $p=0,054$ ). Le résultat était similaire concernant la variation de cholestérolémie (HR=5,00 [0,85-29,61],  $p=0,076$ ) (Tableau 6). La relation entre le sexe et le risque de récurrence disparaissait également.

A noter qu'en ne considérant que les hommes ( $n=39/53$  dont 13 ont fait une récurrence), la survie sans cancer était meilleure chez ceux avec une triglycémie à 3 mois  $\geq 2,27$  mmol/L ( $p=0,036$ ), alors que la significativité n'était pas atteinte pour la variation de cholestérolémie  $\geq 21,7\%$  ( $p=0,069$ ) (figure 4).

Enfin, 11 patients avaient une hypertriglycémie à 3 mois  $> 2,27$  mmol/L et une variation du cholestérol sur les 3 mois  $> 21,7\%$  dont 8 patients ont présenté une récurrence de cancer cutané par la suite ( $p < 0,0001$ ).

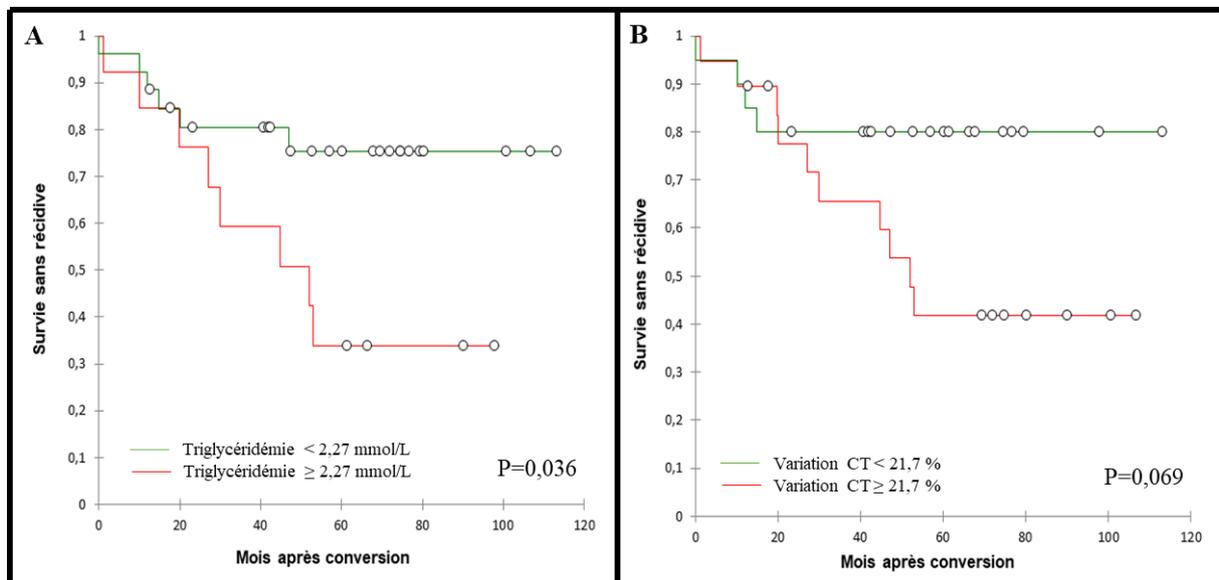
**Tableau 6 : Analyse des facteurs de risque de récurrence de cancer cutané**

	<u>Analyse univariée</u>		<u>Analyse multivariée</u>	
	HR	p	HR	p
Triglycéridémie avant conversion	1,14 (0,58-2,26)	0,705	-	-
Triglycéridémie à 3 mois	1,64 (1,01-2,67)	0,047	1,64 (0,99-2,72)	0,054
Evolution des triglycérides sur 3 mois	2,35 (0,93-5,92)	0,071	-	-
Cholestérolémie avant conversion	0,70 (0,42-1,15)	0,155	-	-
Cholestérolémie à 3 mois	1,01 (0,69-1,46)	0,977	-	-
Evolution du cholestérol sur 3 mois	5,90 (1,06-32,86)	0,043	5,00 (0,85-29,61)	0,076
Sexe masculin	2,54 (1,10-5,89)	0,029	-	-
Antécédent de NMSC	2,88 (1,36-6,11)	0,006	-	-

HR= Hazard ratio ; NMSC= cancer cutané non-mélanome ; IMC= indice de masse corporelle.

**Figure 4 : Récurrence de cancer cutané après stratification sur le sexe**

Après stratification sur le sexe masculin : (A) comparaison de la survie sans récurrence de cancer cutané selon la valeur de la triglycéridémie à 3 mois ; (B) comparaison de la survie sans récurrence de cancer cutané selon la variation de la cholestérolémie totale entre l'introduction de l'inhibiteur de mTOR et le 3<sup>ème</sup> mois. CT= cholestérol total.



# Discussion

---

L'hypothèse principale de notre étude était que l'hypertriglycémie et l'hypercholestérolémie induites par les inhibiteurs de mTOR utilisés en transplantation (sirolimus et évérolimus) pour une indication oncologique étaient associées à une meilleure survie sans récurrence. Cette hypothèse était issue de travaux en oncologie, dans le carcinome rénal à cellules claires stade IV. Pour cela, nous nous sommes concentrés sur les cancers cutanés non-mélanomes, qui sont les cancers les plus fréquents en post-transplantation et pour lesquels le niveau de preuve en faveur d'une conversion est le plus élevé. Nous n'avons pas réussi à mettre en évidence d'association entre l'hypertriglycémie et l'hypercholestérolémie sous traitement et l'amélioration de la survie sans récurrence comme nous l'avions supposé. Au contraire, nous avons montré que l'hypertriglycémie à 3 mois et l'augmentation du cholestérol total entre l'introduction et le 3<sup>ème</sup> mois étaient associés à une augmentation du risque récurrence de cancer cutané.

Premièrement, la cohorte étudiée était cohérente avec la littérature : environ 70% d'hommes d'environ 50 à 55 ans (39), avec une incidence d'hypercholestérolémie sous traitement entre 30 et 40 % (69). Par ailleurs, les carcinomes basocellulaires représentaient 36 % des cancers post-transplantation alors que les carcinomes épidermoïdes sont plus fréquents dans la littérature (86). La récurrence de cancer cutané post-conversion de 30% était proche de celle décrite dans le groupe SRL dans les résultats à 5 ans de l'étude TUMORAPA (87). Enfin, le nombre d'interruptions de traitement était élevé (50 %), mais cette donnée varie également beaucoup dans la littérature : 25% à 2 ans dans CONVERT (27) 27 % à 2 ans dans TRANSFORM (40) jusqu'à 35 % à 2 ans dans ELEVATE (22).

Notre résultat principal est l'association entre l'hypertriglycémie et la récurrence de cancer cutané chez les transplantés rénaux caucasiens. Bien que disparaissant après ajustement sur le sexe, nous avons observé qu'il restait significativement associé au risque de récurrence chez les hommes. Nous expliquons donc ce résultat négatif en analyse multivariée par un manque de puissance. Les facteurs de risques reconnus de cancer cutané sont le phototype clair, l'exposition solaire, la forte dose cumulée d'immunosuppression, l'antécédent de rejet (que nous n'avons pas confirmé), un traitement par azathioprine ou par CNI et l'infection à HPV (86). Notre hypothèse principale était que l'hypertriglycémie était un marqueur biologique de l'efficacité du SRL et de l'EVR, mais celle-ci est infirmée par l'impact négatif et non positif

de cette association avec la récurrence de cancer cutané. Il a été montré oncologie que l'hypertriglycéridémie pré-thérapeutique (également un ratio HDL-cholestérol/cholestérol total bas) était associée à un moins bon pronostic dans le cancer du sein triple négatif (88). Les triglycérides est une source importante d'acide gras et le métabolisme de ces derniers serait altéré au cours du cancer, notamment chez l'obèse (89). L'état pro-inflammatoire va par ailleurs augmenter la lipolyse et diminuer la lipogénèse (90). Les acides gras libres sont une source d'énergie pour la prolifération cellulaire à travers la  $\beta$ -oxydation, ils ont insérés dans les phospholipides membranaires pour la synthèse cellulaire, ils sont utilisés pour la synthèse de molécules pro-tumoral de la voie PI3K-AKT et un effet propres par un hyperinsulinisme induit lors que leur taux plasmatique est élevé (91). Comme décrit en introduction : le SRL va avoir une action sur mTORC2 après exposition prolongée (92). Sous traitement, il y a une majoration du taux d'apoprotéine B100 (ApoB100), constituant majeur des VLDL (very low-density lipoproteins) qui est le transporteur sanguin principal des TG qui était également augmenté. Cette augmentation du VLDL et de l'ApoB100 est lié à une diminution du catabolisme et non une augmentation de leur production (80,93). Il existe également une majoration de l'ApoCIII, protéine composant le VLDL et le HDL (80), qui est un inhibiteur de la lipoprotéine protéase et donc diminue le catabolisme des triglycérides, et une inhibition du stockage stimulé par l'insuline dans les adipocytes, favorisant la libération d'acides gras libres (94). Par ailleurs, dans 2 modèles murins knockout (KO) pour Rictor (sous-unité indispensable à l'activation de mTORC2) dans les adipocytes, il existait une majoration de la lipogénèse et l'adipogénèse avec une stéatose hépatique associée une hypertriglycéridémie, et un hyperinsulinisme avec tolérance au glucose (95–97). On peut ainsi émettre comme hypothèse que l'hypertriglycéridémie induite par l'inhibition de mTORC2 par le SRL ou l'EVR est responsable d'une augmentation des acides gras libres et donc favorisant la production de cellules tumorales. L'hypertriglycéridémie à 3 mois serait donc un marqueur de risque de cancer sous inhibiteur de mTOR et devrait inciter à une surveillance plus rapprochée chez ces patients. On peut également s'interroger sur un impact positif de la diminution du taux de triglycérides chez ces patients par des moyens thérapeutiques.

Notre second résultat est l'association entre l'augmentation du cholestérol total entre l'introduction de l'inhibiteur de mTOR et le 3<sup>ème</sup> mois et la récurrence de cancer cutané chez les transplantés rénaux caucasiens. Bien que disparaissant également après ajustement sur le sexe, nous avons observé qu'il restait significativement associé au risque de récurrence chez les hommes. Le CT, ainsi que les TG, avaient été identifiés comme associés au risque de cancers

cutanés en population générale et en particulier chez la femme (98). Comme énoncé dans l'introduction, le SRL va inhiber la synthèse de SBREP-2 et donc diminuer la transcription du LDL-cholestérol récepteur et donc diminuer la clairance hépatique du LDL-cholestérol et inhiber la lipogenèse (76). Le HDL-cholestérol va également être augmenté par diminution du catabolisme d'ApoB100 (93). L'inhibition de mTORC1 va inhiber l'activité du peroxysome proliferator-activated receptor  $\gamma$ , et donc bloquer l'adipogenèse (99). Néanmoins, l'effet du CT ne persistait pas après ajustement sur le sexe et l'IMC, cela pouvant être expliqué partiellement par le fait que les hommes majorent plus leur taux de CT avec l'âge (100).

L'antécédent d'un premier cancer cutané est un facteur de risque bien décrit de la récurrence (101). Le sexe masculin comme facteur de risque d'un premier cancer cutané est décrit chez l'immunocompétent mais son association avec la récurrence est discutée (101–104). Le sexe masculin est également associé au risque de cancer cutané chez le patient transplanté d'organe (105). Dans une méta-analyse évaluant le risque d'un second cancer cutané en transplantation rénale et cardiaque, le sexe masculin ressortait comme associé au premier cancer mais ne l'était pas pour le second (106). Ce risque a été également confirmé en transplantation pulmonaire (107). Néanmoins, le sexe masculin ne ressortait pas comme associé à la récurrence dans une cohorte française (108). Aucune explication physiopathologique de ce surrisque chez les hommes n'a été avancée hormis une explication sociologique, avec une meilleure information et prévention des femmes par le biais des magazines dits « féminin », ce qui reste discuté (109). Une étude australienne récente a mis en avant que les hommes étaient moins au fait des mesures de protection solaire et des bons comportements à adapter pour prévenir la survenue de cancer cutané (110).

Il existe plusieurs biais dans cette étude. Premièrement c'est une étude rétrospective avec un biais d'information. Ainsi il manque dans l'étude la donnée sur le phototype des patients qui est un facteur de risque important de cancer cutané. Nous sommes en train de récupérer cette information pour l'ajouter à nos analyses. Les patients inclus dans l'étude sont ceux ayant été traités par SRL ou EVR et donc exclus les patients avec les cancers les plus graves décédés avant la reprise d'un traitement immunosuppresseur pour les cancers solides et les patients pour lequel le traitement n'avait pas été envisagé ou contre-indiqué chez les patients pris en charge pour un cancer cutané, entraînant un biais de sélection. Enfin, la majorité de nos patients étaient traités par SRL alors qu'aujourd'hui la tendance est à favoriser l'utilisation de l'EVR.

L'étape suivante serait d'étudier l'association de l'hypertriglycémie et de l'hypercholestérolémie sur une cohorte non sélectionnée et majoritairement sous EVR. Nous n'avons pas pu évaluer ces facteurs de risque dans les cancers solides du fait du faible nombre de récurrence et donc la nécessité d'une plus grande cohorte.

# Conclusion

---

L'hypertriglycémie et l'augmentation du cholestérol total à 3 mois post-conversion pour un inhibiteur de mTOR en contexte de cancer cutané post-transplantation rénale est associée à une augmentation du risque de récurrence dans une population caucasienne. Une attention particulière devrait être donnée à la surveillance dermatologique de ces patients. Ces résultats nécessitent d'être validés sur une plus grande cohorte et de manière prospective.

# Bibliographie

---

1. Agence de la biomédecine - Le rapport annuel médical et scientifique 2016 [Internet]. [cité 23 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2016/donnees/organes/06-rein/synthese.htm#t7>
2. Pilmore H, Dent H, Chang S, McDonald SP, Chadban SJ. Reduction in cardiovascular death after kidney transplantation. *Transplantation*. 15 avr 2010;89(7):851-7.
3. Vajdic CM, McDonald SP, McCredie MRE, van Leeuwen MT, Stewart JH, Law M, et al. Cancer incidence before and after kidney transplantation. *JAMA*. 20 déc 2006;296(23):2823-31.
4. Au E, Wong G, Chapman JR. Cancer in kidney transplant recipients. *Nat Rev Nephrol*. 2018;14(8):508-20.
5. Gioco R, Corona D, Agodi A, Privitera F, Barchitta M, Giaquinta A, et al. De Novo Cancer Incidence and Prognosis After Kidney Transplantation: A Single Center Analysis. *Transplant Proc*. nov 2019;51(9):2927-30.
6. Engberg H, Wehberg S, Bstrup C, Heaf J, Sørensen SS, Thiesson HC, et al. Cancer risk and mortality after kidney transplantation: a population-based study on differences between Danish centres using standard immunosuppression with and without glucocorticoids. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. 2016;31(12):2149-56.
7. Acuna SA, Huang JW, Scott AL, Micic S, Daly C, Brezden-Masley C, et al. Cancer Screening Recommendations for Solid Organ Transplant Recipients: A Systematic Review of Clinical Practice Guidelines. *Am J Transplant*. 2017;17(1):103-14.
8. Sprangers B, Nair V, Launay-Vacher V, Riella LV, Jhaveri KD. Risk factors associated with post-kidney transplant malignancies: an article from the Cancer-Kidney International Network. *Clin Kidney J*. juin 2018;11(3):315-29.
9. Vézina C, Kudelski A, Sehgal SN. Rapamycin (AY-22,989), a new antifungal antibiotic. I. Taxonomy of the producing streptomycete and isolation of the active principle. *J Antibiot (Tokyo)*. oct 1975;28(10):721-6.
10. Sabers CJ, Martin MM, Brunn GJ, Williams JM, Dumont FJ, Wiederrecht G, et al. Isolation of a protein target of the FKBP12-rapamycin complex in mammalian cells. *J Biol Chem*. 13 janv 1995;270(2):815-22.
11. Heitman J, Movva NR, Hall MN. Targets for cell cycle arrest by the immunosuppressant rapamycin in yeast. *Science*. 23 août 1991;253(5022):905-9.
12. Morice WG, Brunn GJ, Wiederrecht G, Siekierka JJ, Abraham RT. Rapamycin-induced inhibition of p34cdc2 kinase activation is associated with G1/S-phase growth arrest in T lymphocytes. *J Biol Chem*. 15 févr 1993;268(5):3734-8.

13. Jin Y-P, Valenzuela NM, Ziegler ME, Rozengurt E, Reed EF. Everolimus inhibits anti-HLA I antibody-mediated endothelial cell signaling, migration and proliferation more potently than sirolimus. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* avr 2014;14(4):806-19.
14. Liu GY, Sabatini DM. mTOR at the nexus of nutrition, growth, ageing and disease. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2020;21(4):183-203.
15. Sehgal SN. Rapamune (Sirolimus, rapamycin): an overview and mechanism of action. *Ther Drug Monit.* déc 1995;17(6):660-5.
16. Sehgal SN. Sirolimus: its discovery, biological properties, and mechanism of action. *Transplant Proc.* mai 2003;35(3 Suppl):7S-14S.
17. Kirchner GI, Meier-Wiedenbach I, Manns MP. Clinical pharmacokinetics of everolimus. *Clin Pharmacokinet.* 2004;43(2):83-95.
18. Klawitter J, Nashan B, Christians U. Everolimus and sirolimus in transplantation-related but different. *Expert Opin Drug Saf.* juill 2015;14(7):1055-70.
19. Büchler M, Caillard S, Barbier S, Thervet E, Toupance O, Mazouz H, et al. Sirolimus versus cyclosporine in kidney recipients receiving thymoglobulin, mycophenolate mofetil and a 6-month course of steroids. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* nov 2007;7(11):2522-31.
20. Budde K, Zeier M, Witzke O, Arns W, Lehner F, Guba M, et al. Everolimus with cyclosporine withdrawal or low-exposure cyclosporine in kidney transplantation from Month 3: a multicentre, randomized trial. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* 1 juin 2017;32(6):1060-70.
21. Sommerer C, Duerr M, Witzke O, Lehner F, Arns W, Kliem V, et al. Five-year outcomes in kidney transplant patients randomized to everolimus with cyclosporine withdrawal or low-exposure cyclosporine versus standard therapy. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* 2018;18(12):2965-76.
22. de Fijter JW, Holdaas H, Øyen O, Sanders J-S, Sundar S, Bemelman FJ, et al. Early Conversion From Calcineurin Inhibitor- to Everolimus-Based Therapy Following Kidney Transplantation: Results of the Randomized ELEVATE Trial. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* juill 2017;17(7):1853-67.
23. Lebranchu Y, Thierry A, Toupance O, Westeel PF, Etienne I, Thervet E, et al. Efficacy on renal function of early conversion from cyclosporine to sirolimus 3 months after renal transplantation: concept study. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* mai 2009;9(5):1115-23.
24. Bumbea V, Kamar N, Ribes D, Esposito L, Modesto A, Guitard J, et al. Long-term results in renal transplant patients with allograft dysfunction after switching from calcineurin inhibitors to sirolimus. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* nov 2005;20(11):2517-23.
25. Rostaing L, Hertig A, Albano L, Anglicheau D, Durrbach A, Vuiblet V, et al. Fibrosis progression according to epithelial-mesenchymal transition profile: a randomized trial of

- everolimus versus CsA. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* mai 2015;15(5):1303-12.
26. Holdaas H, Rostaing L, Serón D, Cole E, Chapman J, Fellstrøm B, et al. Conversion of long-term kidney transplant recipients from calcineurin inhibitor therapy to everolimus: a randomized, multicenter, 24-month study. *Transplantation.* 27 août 2011;92(4):410-8.
  27. Schena FP, Pascoe MD, Alberu J, del Carmen Rial M, Oberbauer R, Brennan DC, et al. Conversion from calcineurin inhibitors to sirolimus maintenance therapy in renal allograft recipients: 24-month efficacy and safety results from the CONVERT trial. *Transplantation.* 27 janv 2009;87(2):233-42.
  28. Weir MR, Mulgaonkar S, Chan L, Shidban H, Waid TH, Preston D, et al. Mycophenolate mofetil-based immunosuppression with sirolimus in renal transplantation: a randomized, controlled Spare-the-Nephron trial. *Kidney Int.* avr 2011;79(8):897-907.
  29. Heilman RL, Younan K, Wadei HM, Mai ML, Reddy KS, Chakkera HA, et al. Results of a prospective randomized trial of sirolimus conversion in kidney transplant recipients on early corticosteroid withdrawal. *Transplantation.* 15 oct 2011;92(7):767-73.
  30. Gatault P, Bertrand D, Büchler M, Colosio C, Hurault de Ligny B, Weestel P-F, et al. Eight-year results of the Spiesser study, a randomized trial comparing de novo sirolimus and cyclosporine in renal transplantation. *Transpl Int Off J Eur Soc Organ Transplant.* janv 2016;29(1):41-50.
  31. Grimbert P, Thauinat O. mTOR inhibitors and risk of chronic antibody-mediated rejection after kidney transplantation: where are we now? *Transpl Int Off J Eur Soc Organ Transplant.* juill 2017;30(7):647-57.
  32. Sellarés J, de Freitas DG, Mengel M, Reeve J, Einecke G, Sis B, et al. Understanding the causes of kidney transplant failure: the dominant role of antibody-mediated rejection and nonadherence. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* févr 2012;12(2):388-99.
  33. Loupy A, Lefaucheur C. Antibody-Mediated Rejection of Solid-Organ Allografts. *N Engl J Med.* 20 sept 2018;379(12):1150-60.
  34. Cosio FG, Gloor JM, Sethi S, Stegall MD. Transplant glomerulopathy. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* mars 2008;8(3):492-6.
  35. Horie K, Tsuchiya T, Iinuma K, Maekawa Y, Nakane K, Kato T, et al. Risk factors and incidence of malignant neoplasms after kidney transplantation at a single institution in Japan. *Clin Exp Nephrol.* nov 2019;23(11):1323-30.
  36. Vincenti F, Charpentier B, Vanrenterghem Y, Rostaing L, Bresnahan B, Darji P, et al. A phase III study of belatacept-based immunosuppression regimens versus cyclosporine in renal transplant recipients (BENEFIT study). *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* mars 2010;10(3):535-46.
  37. Pestana JOM, Grinyo JM, Vanrenterghem Y, Becker T, Campistol JM, Florman S, et al. Three-year outcomes from BENEFIT-EXT: a phase III study of belatacept versus

- cyclosporine in recipients of extended criteria donor kidneys. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* mars 2012;12(3):630-9.
38. Sommerer C, Suwelack B, Dragun D, Schenker P, Hauser IA, Witzke O, et al. An open-label, randomized trial indicates that everolimus with tacrolimus or cyclosporine is comparable to standard immunosuppression in de novo kidney transplant patients. *Kidney Int.* 2019;96(1):231-44.
  39. Pascual J, Berger SP, Witzke O, Tedesco H, Mulgaonkar S, Qazi Y, et al. Everolimus with Reduced Calcineurin Inhibitor Exposure in Renal Transplantation. *J Am Soc Nephrol JASN.* 2018;29(7):1979-91.
  40. Berger SP, Sommerer C, Witzke O, Tedesco H, Chadban S, Mulgaonkar S, et al. Two-year outcomes in de novo renal transplant recipients receiving everolimus-facilitated calcineurin inhibitor reduction regimen from the TRANSFORM study. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* nov 2019;19(11):3018-34.
  41. Tedesco-Silva H, Pascual J, Viklicky O, Basic-Jukic N, Cassuto E, Kim DY, et al. Safety of Everolimus With Reduced Calcineurin Inhibitor Exposure in De Novo Kidney Transplants: An Analysis From the Randomized TRANSFORM Study. *Transplantation.* sept 2019;103(9):1953-63.
  42. Benavides CA, Pollard VB, Mauiyyedi S, Podder H, Knight R, Kahan BD. BK virus-associated nephropathy in sirolimus-treated renal transplant patients: incidence, course, and clinical outcomes. *Transplantation.* 15 juill 2007;84(1):83-8.
  43. Luan FL, Hojo M, Maluccio M, Yamaji K, Suthanthiran M. Rapamycin blocks tumor progression: unlinking immunosuppression from antitumor efficacy. *Transplantation.* 27 mai 2002;73(10):1565-72.
  44. 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.
  45. Campbell SB, Walker R, Tai SS, Jiang Q, Russ GR. Randomized controlled trial of sirolimus for renal transplant recipients at high risk for nonmelanoma skin cancer. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* mai 2012;12(5):1146-56.
  46. Piselli P, Serraino D, Segoloni GP, Sandrini S, Piredda GB, Scolari MP, et al. Risk of de novo cancers after transplantation: results from a cohort of 7217 kidney transplant recipients, Italy 1997-2009. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990.* janv 2013;49(2):336-44.
  47. Knoll GA, Kokolo MB, Mallick R, Beck A, Buenaventura CD, Ducharme R, et al. Effect of sirolimus on malignancy and survival after kidney transplantation: systematic review and meta-analysis of individual patient data. *BMJ.* 24 nov 2014;349:g6679.
  48. Yanik EL, Gustafson SK, Kasiske BL, Israni AK, Snyder JJ, Hess GP, et al. Sirolimus use and cancer incidence among US kidney transplant recipients. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* janv 2015;15(1):129-36.
  49. Alberú J, Pascoe MD, Campistol JM, Schena FP, Rial MDC, Polinsky M, et al. Lower malignancy rates in renal allograft recipients converted to sirolimus-based, calcineurin

- inhibitor-free immunotherapy: 24-month results from the CONVERT trial. *Transplantation*. 15 août 2011;92(3):303-10.
50. Campistol JM, Eris J, Oberbauer R, Friend P, Hutchison B, Morales JM, et al. Sirolimus therapy after early cyclosporine withdrawal reduces the risk for cancer in adult renal transplantation. *J Am Soc Nephrol JASN*. févr 2006;17(2):581-9.
  51. Lim WH, Russ GR, Wong G, Pilmore H, Kanellis J, Chadban SJ. The risk of cancer in kidney transplant recipients may be reduced in those maintained on everolimus and reduced cyclosporine. *Kidney Int*. 2017;91(4):954-63.
  52. Ying T, Wong G, Lim W, Kanellis J, Pilmore H, Campbell S, et al. De novo or early conversion to everolimus and long-term cancer outcomes in kidney transplant recipients: A trial-based linkage study. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. 2018;18(12):2977-86.
  53. Guba M, Pratschke J, Hugo C, Krämer BK, Nohr-Westphal C, Brockmann J, et al. Renal function, efficacy, and safety of sirolimus and mycophenolate mofetil after short-term calcineurin inhibitor-based quadruple therapy in de novo renal transplant patients: one-year analysis of a randomized multicenter trial. *Transplantation*. 27 juill 2010;90(2):175-83.
  54. Rummo OO, Carmellini M, Rostaing L, Oberbauer R, Christiaans MHL, Mousson C, et al. ADHERE: randomized controlled trial comparing renal function in de novo kidney transplant recipients receiving prolonged-release tacrolimus plus mycophenolate mofetil or sirolimus. *Transpl Int Off J Eur Soc Organ Transplant*. janv 2017;30(1):83-95.
  55. Johnson RW, Kreis H, Oberbauer R, Brattström C, Claesson K, Eris J. Sirolimus allows early cyclosporine withdrawal in renal transplantation resulting in improved renal function and lower blood pressure. *Transplantation*. 15 sept 2001;72(5):777-86.
  56. Cravedi P, Ruggenti P, Remuzzi G. Sirolimus for calcineurin inhibitors in organ transplantation: contra. *Kidney Int*. déc 2010;78(11):1068-74.
  57. Sánchez-Fructuoso AI, Ruiz JC, Pérez-Flores I, Gómez Alamillo C, Calvo Romero N, Arias M. Comparative analysis of adverse events requiring suspension of mTOR inhibitors: everolimus versus sirolimus. *Transplant Proc*. oct 2010;42(8):3050-2.
  58. Moro JA, Almenar L, Martínez-Dolz L, Sánchez-Lázaro I, Agüero J, Salvador A. Tolerance profile of the proliferation signal inhibitors everolimus and sirolimus in heart transplantation. *Transplant Proc*. nov 2008;40(9):3034-6.
  59. Knight RJ, Villa M, Laskey R, Benavides C, Schoenberg L, Welsh M, et al. Risk factors for impaired wound healing in sirolimus-treated renal transplant recipients. *Clin Transplant*. août 2007;21(4):460-5.
  60. Roland M, Gatault P, Doute C, Büchler M, Al-Najjar A, Barbet C, et al. Immunosuppressive medications, clinical and metabolic parameters in new-onset diabetes mellitus after kidney transplantation. *Transpl Int Off J Eur Soc Organ Transplant*. juin 2008;21(6):523-30.
  61. Sommerer C, Witzke O, Lehner F, Arns W, Reinke P, Eisenberger U, et al. Onset and progression of diabetes in kidney transplant patients receiving everolimus or cyclosporine

- therapy: an analysis of two randomized, multicenter trials. *BMC Nephrol.* 19 2018;19(1):237.
62. Budde K, Becker T, Arns W, Sommerer C, Reinke P, Eisenberger U, et al. Everolimus-based, calcineurin-inhibitor-free regimen in recipients of de-novo kidney transplants: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet Lond Engl.* 5 mars 2011;377(9768):837-47.
  63. Buron F, Malvezzi P, Villar E, Chauvet C, Janbon B, Denis L, et al. Profiling sirolimus-induced inflammatory syndrome: a prospective tricentric observational study. *PloS One.* 2013;8(1):e53078.
  64. Letavernier E, Bruneval P, Mandet C, Duong Van Huyen J-P, Péraldi M-N, Helal I, et al. High sirolimus levels may induce focal segmental glomerulosclerosis de novo. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN.* mars 2007;2(2):326-33.
  65. Letavernier E, Bruneval P, Vandermeersch S, Perez J, Mandet C, Belair M-F, et al. Sirolimus interacts with pathways essential for podocyte integrity. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* févr 2009;24(2):630-8.
  66. Riella LV, Gabardi S, Chandraker A. Dyslipidemia and its therapeutic challenges in renal transplantation. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* août 2012;12(8):1975-82.
  67. Ojo AO. Cardiovascular Complications After Renal Transplantation and Their Prevention. *Transplantation.* sept 2006;82(5):603–611.
  68. Holdaas H, Fellström B, Jardine AG, Holme I, Nyberg G, Fauchald P, et al. Effect of fluvastatin on cardiac outcomes in renal transplant recipients: a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *The Lancet.* 14 juin 2003;361(9374):2024-31.
  69. Murakami N, Riella LV, Funakoshi T. Risk of metabolic complications in kidney transplantation after conversion to mTOR inhibitor: a systematic review and meta-analysis. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* oct 2014;14(10):2317-27.
  70. Kasiske BL, de Mattos A, Flechner SM, Gallon L, Meier-Kriesche H-U, Weir MR, et al. Mammalian target of rapamycin inhibitor dyslipidemia in kidney transplant recipients. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* juill 2008;8(7):1384-92.
  71. Blum CB. Effects of sirolimus on lipids in renal allograft recipients: an analysis using the Framingham risk model. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* juill 2002;2(6):551-9.
  72. Vitko S, Włodarczyk Z, Kyllönen L, Czajkowski Z, Margreiter R, Backman L, et al. Tacrolimus Combined with Two Different Dosages of Sirolimus in Kidney Transplantation: Results of a Multicenter Study. *Am J Transplant.* 2006;6(3):531-8.
  73. Vitko S, Tedesco H, Eris J, Pascual J, Whelchel J, Magee JC, et al. Everolimus with optimized cyclosporine dosing in renal transplant recipients: 6-month safety and efficacy results of two randomized studies. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* avr 2004;4(4):626-35.

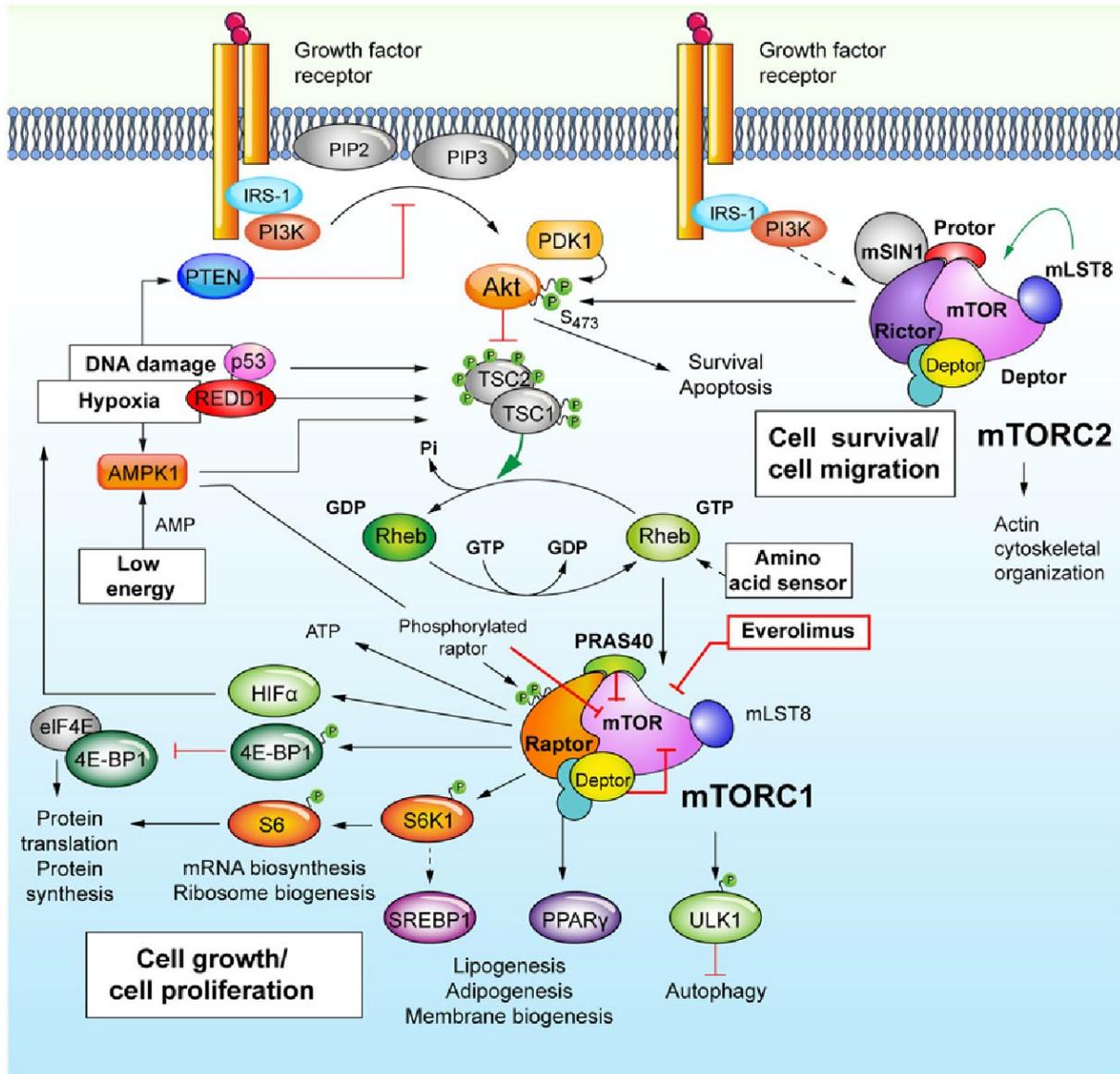
74. Han J, Wang Y. mTORC1 signaling in hepatic lipid metabolism. *Protein Cell*. 2018;9(2):145-51.
75. Caron A, Richard D, Laplante M. The Roles of mTOR Complexes in Lipid Metabolism. *Annu Rev Nutr*. 2015;35:321-48.
76. Ma KL, Ruan XZ, Powis SH, Chen Y, Moorhead JF, Varghese Z. Sirolimus Modifies Cholesterol Homeostasis in Hepatic Cells: A Potential Molecular Mechanism for Sirolimus-Associated Dyslipidemia. *Transplantation*. oct 2007;84(8):1029–1036.
77. Sharpe LJ, Brown AJ. Rapamycin down-regulates LDL-receptor expression independently of SREBP-2. *Biochem Biophys Res Commun*. 5 sept 2008;373(4):670-4.
78. Ai D, Chen C, Han S, Ganda A, Murphy AJ, Haeusler R, et al. Regulation of hepatic LDL receptors by mTORC1 and PCSK9 in mice. *J Clin Invest*. avr 2012;122(4):1262-70.
79. Blanchard P-G, Festuccia WT, Houde VP, St-Pierre P, Brûlé S, Turcotte V, et al. Major involvement of mTOR in the PPAR $\gamma$ -induced stimulation of adipose tissue lipid uptake and fat accretion. *J Lipid Res*. juin 2012;53(6):1117-25.
80. Morrisett JD, Abdel-Fattah G, Hoogeveen R, Mitchell E, Ballantyne CM, Pownall HJ, et al. Effects of sirolimus on plasma lipids, lipoprotein levels, and fatty acid metabolism in renal transplant patients. *J Lipid Res*. 8 janv 2002;43(8):1170-80.
81. Ljungberg B, Bensalah K, Canfield S, Dabestani S, Hofmann F, Hora M, et al. EAU guidelines on renal cell carcinoma: 2014 update. *Eur Urol*. mai 2015;67(5):913-24.
82. Hudes G, Carducci M, Tomczak P, Dutcher J, Figlin R, Kapoor A, et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 31 mai 2007;356(22):2271-81.
83. Lee CK, Marschner IC, Simes RJ, Voysey M, Egleston B, Hudes G, et al. Increase in cholesterol predicts survival advantage in renal cell carcinoma patients treated with temsirolimus. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 1 juin 2012;18(11):3188-96.
84. Pantano F, Santoni M, Procopio G, Rizzo M, Iacovelli R, Porta C, et al. The changes of lipid metabolism in advanced renal cell carcinoma patients treated with everolimus: a new pharmacodynamic marker? *PloS One*. 2015;10(4):e0120427.
85. Roufosse C, Simmonds N, Clahsen-van Groningen M, Haas M, Henriksen KJ, Horsfield C, et al. A 2018 Reference Guide to the Banff Classification of Renal Allograft Pathology. *Transplantation*. 2018;102(11):1795-814.
86. Euvrard S, Kanitakis J, Claudy A. Skin cancers after organ transplantation. *N Engl J Med*. 24 avr 2003;348(17):1681-91.
87. 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*. 01 2018;36(25):2612-20.

88. Lofterød T, Mortensen ES, Nalwoga H, Wilsgaard T, Frydenberg H, Risberg T, et al. Impact of pre-diagnostic triglycerides and HDL-cholesterol on breast cancer recurrence and survival by breast cancer subtypes. *BMC Cancer*. 15 juin 2018;18(1):654.
89. Balaban S, Lee LS, Schreuder M, Hoy AJ. Obesity and Cancer Progression: Is There a Role of Fatty Acid Metabolism? *BioMed Res Int* [Internet]. 2015 [cité 6 sept 2020];2015. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4383231/>
90. Fearon KCH, Glass DJ, Guttridge DC. Cancer Cachexia: Mediators, Signaling, and Metabolic Pathways. *Cell Metab*. 8 août 2012;16(2):153-66.
91. Saavedra-García P, Nichols K, Mahmud Z, Fan LY-N, Lam EW-F. Unravelling the role of fatty acid metabolism in cancer through the FOXO3-FOXM1 axis. *Mol Cell Endocrinol*. 15 2018;462(Pt B):82-92.
92. Sarbassov DD, Ali SM, Sengupta S, Sheen J-H, Hsu PP, Bagley AF, et al. Prolonged rapamycin treatment inhibits mTORC2 assembly and Akt/PKB. *Mol Cell*. 21 avr 2006;22(2):159-68.
93. Hoogeveen RC, Ballantyne CM, Pownall HJ, Opekun AR, Hachey DL, Jaffe JS, et al. Effect of sirolimus on the metabolism of apoB100- containing lipoproteins in renal transplant patients. *Transplantation*. 15 oct 2001;72(7):1244-50.
94. Ginsberg HN, Le NA, Goldberg IJ, Gibson JC, Rubinstein A, Wang-Iverson P, et al. Apolipoprotein B metabolism in subjects with deficiency of apolipoproteins CIII and AI. Evidence that apolipoprotein CIII inhibits catabolism of triglyceride-rich lipoproteins by lipoprotein lipase in vivo. *J Clin Invest*. nov 1986;78(5):1287-95.
95. Cybulski N, Polak P, Auwerx J, Rüegg MA, Hall MN. mTOR complex 2 in adipose tissue negatively controls whole-body growth. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 16 juin 2009;106(24):9902-7.
96. Kumar A, Lawrence JC, Jung DY, Ko HJ, Keller SR, Kim JK, et al. Fat cell-specific ablation of rictor in mice impairs insulin-regulated fat cell and whole-body glucose and lipid metabolism. *Diabetes*. juin 2010;59(6):1397-406.
97. Lamming DW, Ye L, Katajisto P, Goncalves MD, Saitoh M, Stevens DM, et al. Rapamycin-induced insulin resistance is mediated by mTORC2 loss and uncoupled from longevity. *Science*. 30 mars 2012;335(6076):1638-43.
98. Nagel G, Bjørge T, Stocks T, Manjer J, Hallmans G, Edlinger M, et al. Metabolic risk factors and skin cancer in the Metabolic Syndrome and Cancer Project (Me-Can). *Br J Dermatol*. juill 2012;167(1):59-67.
99. Laplante M, Sabatini DM. mTOR signaling in growth control and disease. *Cell*. 13 avr 2012;149(2):274-93.
100. Balder JW, de Vries JK, Nolte IM, Lansberg PJ, Kuivenhoven JA, Kamphuisen PW. Lipid and lipoprotein reference values from 133,450 Dutch Lifelines participants: Age- and gender-specific baseline lipid values and percentiles. *J Clin Lipidol*. août 2017;11(4):1055-1064.e6.

101. Karagas MR, Stukel TA, Greenberg ER, Baron JA, Mott LA, Stern RS. Risk of subsequent basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma of the skin among patients with prior skin cancer. Skin Cancer Prevention Study Group. *JAMA*. 24 juin 1992;267(24):3305-10.
102. Graells J. The risk and risk factors of a second non-melanoma skin cancer: a study in a Mediterranean population. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. mars 2004;18(2):142-7.
103. Marcil I, Stern RS. Risk of developing a subsequent nonmelanoma skin cancer in patients with a history of nonmelanoma skin cancer: a critical review of the literature and meta-analysis. *Arch Dermatol*. déc 2000;136(12):1524-30.
104. Robinson JK. Risk of developing another basal cell carcinoma. A 5-year prospective study. *Cancer*. 1 juill 1987;60(1):118-20.
105. Fania L, Abeni D, Esposito I, Spagnoletti G, Citterio F, Romagnoli J, et al. Behavioural and demographic factors associated with occurrence of non-melanoma skin cancer in organ transplant recipients. *G Ital Dermatol E Venereol Organo Uff Soc Ital Dermatol E Sifilogr*. 24 sept 2018;
106. Tessari G, Naldi L, Boschiero L, Nacchia F, Fior F, Forni A, et al. Incidence and clinical predictors of a subsequent nonmelanoma skin cancer in solid organ transplant recipients with a first nonmelanoma skin cancer: a multicenter cohort study. *Arch Dermatol*. mars 2010;146(3):294-9.
107. Rashtak S, Dierkhising RA, Kremers WK, Peters SG, Cassivi SD, Otley CC. Incidence and risk factors for skin cancer following lung transplantation. *J Am Acad Dermatol*. janv 2015;72(1):92-8.
108. Euvrard S, Kanitakis J, Decullier E, Butnaru AC, Lefrançois N, Boissonnat P, et al. Subsequent skin cancers in kidney and heart transplant recipients after the first squamous cell carcinoma. *Transplantation*. 27 avr 2006;81(8):1093-100.
109. Basch CH, Ethan D, Hillyer GC, Berdnik A. Skin cancer prevention coverage in popular US women's health and fitness magazines: an analysis of advertisements and articles. *Glob J Health Sci*. 2 avr 2014;6(4):42-8.
110. Sideris E, Thomas SJ. Patients' sun practices, perceptions of skin cancer and their risk of skin cancer in rural Australia. *Health Promot J Aust Off J Aust Assoc Health Promot Prof*. janv 2020;31(1):84-92.
111. Saran U, Foti M, Dufour J-F. Cellular and molecular effects of the mTOR inhibitor everolimus. *Clin Sci Lond Engl* 1979. nov 2015;129(10):895-914.
112. Soliman GA. The integral role of mTOR in lipid metabolism. *Cell Cycle Georget Tex*. 15 mars 2011;10(6):861-2.

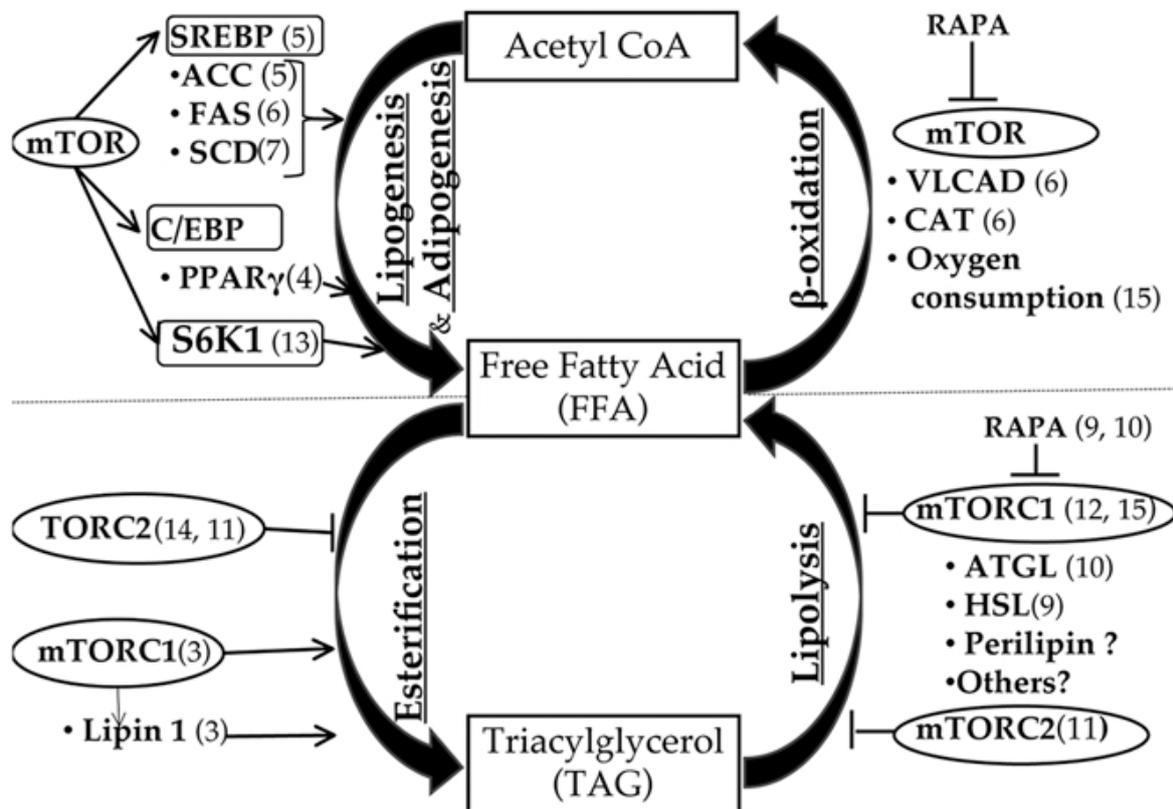
# Annexe 1 : Voie du mTOR

La voie mTOR est centrale dans la régulation du métabolisme et de la prolifération cellulaire. En réponse à des stimulus extra-cellulaire (acides aminés, insuline, facteurs de croissance), mTORC1 va réguler la croissance cellulaire, la prolifération, la synthèse protéique, la synthèse lipidique et l'autophagie. La synthèse lipidique est médiée par SREBP1 et PPAR  $\gamma$ . L'évérolimus va inhiber mTORC1 et donc la lipogénèse et l'adipogénèse. Figure issue de la revue de Saran *et al.* (14,111).



# Annexe 2 : Rôle de la voie du mTOR dans le métabolisme lipidique

Les inhibiteurs de mTOR vont inhiber la lipogenèse et adipogenèse par la voie des SREBP, diminuer la synthèse d'acétyl-CoA par inhibition de la  $\beta$ -oxydation, augmenter la lipolyse par inhibition de mTORC1 et mTORC2 et donc augmenter la concentration d'acides gras libres. Figure issue de l'article de G.A. Soliman (112).



**Vu, le Directeur de Thèse**

**Vu, le Doyen  
De la Faculté de Médecine de Tours  
Tours, le**

## VON TOKARSKI Florent

54 pages – 6 tableaux – 4 figures – 2 annexes

### Résumé :

**INTRODUCTION :** Les inhibiteurs de mTOR sont indiqués dans la prévention secondaire du cancer cutané non-mélanome (NMSC) après transplantation rénale. L'intensité de la dyslipidémie induite par les inhibiteurs de mTOR est associée à l'évolution du carcinome rénal à cellule claire. L'objectif de cette étude était d'évaluer si l'évolution précoce du bilan lipidique était associée au risque de récurrence de NMSC en transplantation rénale.

**METHODES :** Analyse rétrospective monocentrique de 72 patients avec antécédent de NMSC ayant subi une conversion pour un inhibiteur de mTOR entre 2001 et 2016. Le critère de jugement principal était la récurrence de NMSC à la date de point.

**RESULTATS :** Au cours d'un suivi moyen de  $77 \pm 37$  mois, 22 patients ont présenté une récurrence de NMSC. Le seul facteur associé au risque de récurrence était le sexe masculin (HR=5,11 [1,19-21,91] ; p=0,028). Un bilan lipidique à 3 mois post conversion était disponible chez 53 patients. La triglycéridémie, significativement plus élevée chez les patients avec une récurrence ( $2,45 \pm 0,85$  vs  $1,85 \pm 0,86$  mmol/L, p=0,012), était associée à un surrisque de récurrence (HR=1,64 [1,01-2,67] ; p=0,047). Concernant la cholestérolémie, seule la variation pendant les 3 mois suivant la conversion était associée au risque de récurrence (HR=5,90 [1,06-32,86] ; p=0,043). Après ajustement sur le sexe, aucune de ces variables n'était significative.

**CONCLUSION :** la triglycéridémie 3 mois après la conversion aux inhibiteurs de mTOR est associée au risque de récurrence de NMSC.

**Mots clés :** transplantation rénale, cancer cutané non-mélanome, récurrence, inhibiteur de mTOR, conversion, triglycérides, cholestérol total, biomarqueur.

### Jury :

Président du Jury : Professeur Matthias BÜCHLER  
Directeur de thèse : Docteur Philippe GATAULT  
Membres du Jury : Professeur Jean-Michel HALIMI  
Professeur Christophe BARON  
Docteur Hélène LONGUET

Date de soutenance : le 21 septembre 2020