

Année 2020/2021

N°

## Thèse

Pour le

### DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'État

par

**Margaux PACAUD**

Née le 16 octobre 1991 à Bordeaux 33

---

### **RÔLE DU POLYOMAVIRUS DE MERKEL DANS LA SURVENUE DES CARCINOMES A CELLULES DE MERKEL CHEZ LES TRANSPLANTES RENAUX**

---

Présentée et soutenue publiquement le **12 octobre 2021** devant un jury composé de :

Président du Jury :

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

Membres du Jury :

Professeur Philippe GATAULT, Néphrologie, Faculté de Médecine – Tours

Professeur Mahtab SAMIMI, Dermatologie, Faculté de Médecine – Tours

Docteur Thibault KERVARREC, Anatomie et cytologie pathologiques, AHU, CHU –  
Tours

**Directeur de thèse : Professeur Matthias BÜCHLER, Néphrologie, Faculté de  
Médecine – Tours**

## Rôle du polyomavirus de Merkel dans la survenue des carcinomes à cellules de Merkel chez les transplantés rénaux

### Résumé en français :

**Introduction :** Le carcinome à cellules de Merkel (CCM) est une tumeur neuroendocrine cutanée agressive rare induite dans 80% des cas par le polyomavirus de Merkel (MCPyV). Les transplantés rénaux présentent un risque plus élevé de développer ce carcinome. Cependant, le rôle du MCPyV dans le développement de ces tumeurs chez ces patients n'a pas été étudié.

**Méthodes :** Il s'agit d'une étude rétrospective multicentrique française (groupe SPIESSER) incluant les transplantés rénaux présentant un CCM. Les tumeurs sont caractérisées par immuno-histochimie (CK20, CD8, p53, RB et CM2B4). La présence du MCPyV est déterminée par qPCR. Trois sérums ont été collectés par patient : avant, au diagnostic et après la prise en charge du CCM. Les sérologies sériées anti-VP1 et anti-AgT sont réalisées par ELISA.

**Résultats :** Nous avons inclus 16 patients, 69% sont des hommes. L'âge moyen au diagnostic est de 66 ans, avec un délai moyen de survenue de 13 ans après la greffe. La survie à 5 ans est de 21%. Les analyses retrouvent 5/15 (33%) tumeurs viro-positives. Les tumeurs viro-négatives présentent une double contingence tumorale dans 60% des cas. La sérologie anti-VP1, marqueur de l'infection chronique, est positive chez 10/11 patients testés. La sérologie anti-AgT n'est positive que chez les patients avec un CCM viro-positif (3/3 (100%)) et la diminution de son titre au cours du temps semble être un marqueur de rémission.

**Conclusion :** Dans la population de transplantés rénaux étudiée, la majorité des CCM sont viro-négatifs, contrairement à ce qui est retrouvé dans la population générale. Il existe le plus souvent une contingence épidermoïde associée reflétant une exposition solaire excessive. Pour les tumeurs viro-positives, comme en population générale, le suivi des anticorps anti-AgT semble être un marqueur prédictif de l'évolution du cancer. La détermination du statut viral de la tumeur chez les transplantés rénaux paraît être un outil intéressant de la prise en charge.

### Mots clés en français :

Carcinome de Merkel, polyomavirus de Merkel, transplantation rénale, immunosuppression

## **Role of Merkel polyomavirus in the occurrence of Merkel cell carcinoma in renal transplant recipients**

### **Abstract in English:**

**Introduction:** Merkel cell carcinoma (MCC) is a rare but aggressive cutaneous neuroendocrine tumor, induced in 80% of cases by Merkel polyomavirus (MCPyV). Kidney transplant recipients are at higher risk of developing this carcinoma. However, the role of MCPyV in the development of MCC in these patients has not been studied.

**Methods:** This is a French multicenter retrospective study including renal transplant patients with MCC in the SPIESSER group. The tumors were characterized by immunohistochemical analysis on the excisional specimens (CK20, CD8, p53, RB and CM2B4). The presence of MCPyV is determined by qPCR. Three sera were collected per patient: one before, one at diagnosis, and one after MCC management. Serial anti-VP1 and anti-AgT serologies were performed by ELISA.

**Results:** We included 16 patients, mostly men (69%). The mean age at diagnosis was 66 years, with a mean time to onset of 13 years after transplantation. The 5-year survival rate was 21%. Analyses revealed 5/15 (33%) virus-positive tumors. Virus-negative tumors present a double tumor contingency in 60% of cases. Anti-VP1 serology, as marker of chronic infection, was positive in 10 of 11 patients tested. Anti-AgT serology was positive only in patients 3/3 (100%) with a virus-positive tumor. For these 3 patients, the evolution of the titer over time seems to be predictive of the patient's outcome. The decrease of the titer seems to be a marker of remission of the disease.

**Conclusion:** In the studied population of kidney transplant patients, the majority of MCC are virus-negative, contrary to that found in the general population. They most often have an associated squamous cell contingency reflecting excessive sun exposure. For virus-positive tumors, as in the general population, monitoring of anti-AgT antibodies appears to be a predictive marker of cancer progression. Determination of the viral status of the tumor in kidney transplant patients appears to be an interesting tool for management.

### **Key words :**

Merkel carcinoma, Merkel polyomavirus, renal transplantation, immunosuppression

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 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 – A. CHANTEPIE – 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 – O. HAILLOT – 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
APETOH Lionel .....	Immunologie
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
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
GATAULT Philippe.....	Néphrologie
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
HALIMI Jean-Michel.....	Thérapeutique
HANKARD Régis.....	Pédiatrie
HERAULT Olivier .....	Hématologie, transfusion
HERBRETEAU Denis .....	Radiologie et imagerie médicale
HOURIOUX Christophe.....	Biologie cellulaire
IVANES Fabrice .....	Physiologie
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-vénéréologie
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
BISSON Arnaud .....	Cardiologie (CHRO)
BRUNAUT Paul .....	Psychiatrie d'adultes, addictologie
CAILLE Agnès .....	Biostat., informatique médical et technologies de communication
CARVAJAL-ALLEGRIA Guillermo.....	Rhumatologie (au 01/10/2021)
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
GOUILLEUX Valérie.....	Immunologie
GUILLON-GRAMMATICO Leslie.....	Epidémiologie, économie de la santé et prévention

HOARAU Cyrille .....	Immunologie
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
PARE Arnaud.....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
PIVER Éric.....	Biochimie et biologie moléculaire
REROLLE Camille.....	Médecine légale
ROUMY Jérôme .....	Biophysique et médecine nucléaire
SAUTENET Bénédicte .....	Thérapeutique
STANDLEY-MIQUELESTORENA Elodie .....	Anatomie et cytologie pathologiques
STEFIC Karl .....	Bactériologie
TERNANT David.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
VUILLAUME-WINTER Marie-Laure.....	Génétique

## **MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES**

---

AGUILLON-HERNANDEZ Nadia.....	Neurosciences
NICOLOU 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
ETTORI-AJASSE Isabelle.....	Médecine Générale
PAUTRAT Maxime .....	Médecine Générale
RUIZ Christophe.....	Médecine Générale
SAMKO Boris.....	Médecine Générale

## **CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRAE**

---

BECKER Jérôme .....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BOUAKAZ Ayache .....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BRIARD Benoit.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
CHALON Sylvie .....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
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 Inrae – UMR Inrae 1282
GOUILLEUX Fabrice .....	Directeur de Recherche CNRS – EA 7501 - ERL CNRS 7001
GOMOT Marie.....	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
HEUZE-VOURCH Nathalie.....	Directrice de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
KORKMAZ Brice.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
LATINUS Marianne.....	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
LAUMONNIER Frédéric .....	Chargé de Recherche Inserm - UMR Inserm 1253
LE MERREUR Julie.....	Directrice de Recherche CNRS – UMR Inserm 1253
MAMMANO Fabrizio.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
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 1069
SI TAHAR Mustapha .....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
SUREAU Camille .....	Directrice de Recherche émérite CNRS – UMR Inserm 1259
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***

BOULNOIS Sandrine.....	Orthoptiste
SALAME Najwa.....	Orthoptiste

### ***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 Jean-Michel Halimi** qui a accepté de présider mon jury de thèse. Merci de m'avoir enseigné la Néphrologie, l'apprentissage continue et l'envie reste de poursuivre dans cette spécialité, qui réserve encore des secrets. Je crois que nous sommes prêts à repartir pour un binôme en secteur Covid si une nouvelle vague survient.

**A Monsieur le Professeur Matthias Büchler** qui a dirigé ce travail de thèse. Dès mon premier stage dans le service de Transplantation rénale au CHU, j'ai su que je continuerai dans cette voie. Tu m'as beaucoup appris, tu as su me cerner suffisamment tôt pour m'aider à progresser jusqu'à aujourd'hui. Je suis ravie de la confiance que tu m'as accordée avec ce travail que j'ai réalisé avec plaisir. La soutenance sera à rythme soutenable c'est promis. Et à dans un an pour continuer à travailler dans le service.

**A Madame le Professeur Mahtab Samimi.** Merci d'avoir apporté un nouvel éclairage à ce travail, afin d'en faire une thèse aboutie, pluridisciplinaire qui sera publiée je l'espère.

**A Monsieur le Professeur Philippe Gatault.** Je te remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. C'est avec grand plaisir que j'ai travaillé avec toi, j'admire ta façon de pratiquer la Médecine et la Recherche, tout en combinant avec une vie personnelle riche. Tu es un bel exemple à suivre.

**A Monsieur le Docteur Thibault Kervarrec.** Merci de ton aide pour la réalisation de ce travail. Sans toi et tes compétences, je n'aurais pas réussi à faire aboutir cette thèse. Merci de ta disponibilité et de tes conseils.

Au groupe SPIESSER et plus particulièrement aux médecins qui m'ont aidée pour mener ce travail.

## Table des matières

<b>INTRODUCTION AU TRAVAIL DE THESE.....</b>	<b>11</b>
Carcinome neuro-endocrine à cellules de Merkel.....	12
Épidémiologie .....	12
Présentation clinique et diagnostic paraclinique.....	12
Physiopathologie .....	14
Traitement actuel .....	16
Spécificités chez les transplantés rénaux .....	17
Références.....	19
<b>ARTICLE DE THESE.....</b>	<b>23</b>
<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>23</b>
<b>MATERIEL ET METHODES.....</b>	<b>25</b>
Population .....	25
Données clinico-biologiques.....	25
Caractérisation du matériel tumoral .....	26
Étude morphologique .....	26
Étude immuno-histochimique .....	26
Détection et quantification du génome du MCPyV .....	26
Analyses sérologiques .....	27
Détection des anticorps anti-AgT sériques .....	27
Détection des anticorps anti-VP1 sériques.....	28
Statistiques .....	28
<b>RESULTATS.....</b>	<b>30</b>
Caractéristiques des patients .....	30
Les patients transplantés rénaux présentent une tumeur de Merkel le plus souvent viro-négative à l'étude anatomo-pathologique .....	32
Caractéristiques des transplantés selon le statut viral de la tumeur .....	33
La survie des patients semble moins bonne pour les patients avec un CCM viro-négative.....	35
La sérologie virale anti-VP1, marqueur de l'infection chronique, est positive pour la majorité des patients transplantés avec un CCM, que la tumeur soit viro-positif ou non .....	36
La sérologie virale anti-AgT évolue au cours du temps chez les patients avec une tumeur viro-positif et son taux semble être prédictif du devenir du patient.....	37
<b>DISCUSSION .....</b>	<b>39</b>
<b>REFERENCES : .....</b>	<b>42</b>

## INTRODUCTION AU TRAVAIL DE THESE

La transplantation rénale a été développée depuis la moitié du XXème siècle comme traitement de suppléance de l'insuffisance rénale chronique terminale. Aujourd'hui en France, environ 3000 transplantations rénales sont réalisées chaque année (registre REIN). L'amélioration de la compréhension des mécanismes d'allo-réactivité a permis d'augmenter la durée de vie des greffons, qu'ils proviennent de donneurs vivants ou décédés, grâce aux traitements immunosuppresseurs. Mais la modification de l'immunité ainsi induite entraîne également des altérations de la réponse immunitaire face aux phénomènes infectieux et néoplasiques.

L'immunosuppression est donc souvent un facteur de risque de cancers, avec une augmentation de l'incidence par rapport à la population général. Par exemple, on observe chez les greffés d'organe une forte augmentation du risque de cancer cutané. Les carcinomes épidermoïdes sont plus fréquents et l'incidence augmente avec la durée de la greffe, pour atteindre 100% à 25 ans de greffe. Le pronostic est le plus souvent moins bon, avec risque de métastases et de récurrence, obligeant une modulation de l'immunosuppression pouvant être délétère pour la fonction du greffon.

Parmi les cancers cutanés rares, le carcinome cutané neuroendocrine de Merkel (CCM) est également plus fréquent dans cette population de patients particuliers. Décrit pour la première fois en 1972 par Cyril Toker. Il s'agit d'une tumeur cutanée agressive, dont l'immunosuppression est un facteur de risque de survenue mais également de moins bon pronostic. Son oncogénèse est encore mal connue. Une avancée dans sa compréhension a été néanmoins faite en 2008 par l'équipe de Feng qui a mis en évidence l'intégration d'un virus dans ces tumeurs neuro-endocrines, appelé virus de Merkel (MCPyV). Malgré la prédisposition des patients greffés à la réactivation virale, l'implication de ce polyomavirus dans l'oncogénèse des CCM chez ces patients n'a pas été recherchée.

Cette introduction va permettre de faire le point sur les connaissances actuelles du CCM en insistant sur les spécificités chez le greffé d'organes, en particulier rénal.

### *Épidémiologie*

Le CCM étant une tumeur rare, son épidémiologie est mal connue, mais on note une augmentation de son incidence depuis sa première description en 1972<sup>1</sup>. Cette augmentation est en lien avec une meilleure connaissance de la pathologie par les praticiens et la généralisation des études immuno-histochimiques avec la recherche de la cytokératine 20 (CK20) dans les tumeurs, dont la présence permet d'aider au diagnostic de CCM<sup>2</sup>.

A travers le monde, le taux d'incidence est variable, faible en Europe, entre 0,1 et 0,17/100.000 habitants par an. Aux États-Unis, deux études récentes retrouvent des taux d'incidence de 0,7, à 2,1/100.000 lorsque les patients sont âgés de plus de 50 ans<sup>2,3</sup>. En Océanie, le taux d'incidence est le plus important, aux alentours de 1/100.000 tout âge confondu, mais avec une explosion de l'incidence qui atteint 14,4/100.000 après 80 ans<sup>4</sup>. La forte exposition au soleil sur des peaux claires peut expliquer cette forte incidence, le rayonnement ultraviolet (UV) étant reconnu comme un facteur de risque du CCM. Les phototypes foncés semblent moins développer ce type de tumeur.

L'immunosuppression est également un facteur de risque de développer un CCM, avec un âge plus précoce au diagnostic, en particulier chez les patients VIH et atteints de maladies hématologiques (lymphome ou leucémie lymphoïde chronique)<sup>5,6</sup> mais également chez les transplantés d'organes<sup>7</sup>.

L'âge médian au diagnostic est compris entre 75 et 80 ans, et le CCM touche préférentiellement les hommes de plus de 65 ans<sup>2</sup>.

Le pronostic du CCM est mauvais avec une survie à 5 ans souvent inférieure à 50%<sup>8,9</sup>.

### *Présentation clinique et diagnostic paraclinique*

Le CCM se présente le plus souvent sous forme d'un nodule cutané ou sous-cutané, unique, indolore et violacé, d'évolution rapide. Il se localise préférentiellement en zone photo-exposée, avec une prédominance pour la tête et le cou (53%) et les extrémités (35%). La localisation aux muqueuses est rare.

Les critères de l'acronyme AEIOU ont été développés pour l'aide au diagnostic : Asymptomatique, Extension rapide, Immunosuppression, Age > (Over) 50 ans, exposition

UV<sup>6</sup>. Une suspicion clinique de CCM impose une étude anatomo-pathologique pour éliminer des diagnostics différentiels et orienter le pronostic.

En microscopie optique, les cellules tumorales, apparaissent ovales ou rondes, monomorphes et peu différenciées. Le noyau est hyperchromatique et lobulé, le cytoplasme peu abondant et il existe une activité mitotique importante<sup>10,11</sup>.

Le développement de l'immunohistochimie a permis de mettre en évidence un profil immunohistologique des CCM, qui guide le diagnostic. Les différents marqueurs immunohistochimiques du CCM regroupent à la fois des marqueurs épithéliaux comme la CK20 et des marqueurs neuro-endocrines comme la Neuron-Specific Enolase (NSE), la Synaptophysine et la Chromogranine A (plus spécifique pour le CCM)<sup>10</sup>. Les marqueurs spécifiques au cancer pulmonaire à petite cellules, Thyroid Transcription Factor 1 (TTF-1)<sup>12</sup>, ou encore au mélanome, S-100 et HMB-45 sont négatifs dans le CCM. En pratique courante, une tumeur cutanée avec une immunohistochimie CK20 positive et TTF1 négative peut être classée comme un CCM. La détection de l'ADN du MCPyV aide également le diagnostic, puisque présent dans environ 80% des CCM<sup>13,14</sup>.

Le stade AJCC (American Joint Commission on Cancer) est déterminé selon la taille, l'envahissement ganglionnaire et la présence de métastases au bilan d'extension (table 1)<sup>15,16</sup>. Ce stade aide à la prise en charge thérapeutique et oriente sur le pronostic. En effet, la survie décroît rapidement selon le stade AJCC avec une mortalité à 5 ans à 63% pour les stades I, contre moins de 40% pour les stades III et 13,5% pour les stades IV<sup>11</sup>. Les rechutes sont fréquentes malgré une prise en charge thérapeutique adaptée, le plus souvent dans les 2 ans après le diagnostic<sup>12</sup>.

Stage	Primary tumour	Lymph node	Metastasis	OS <sup>a</sup> , % (95% CI)
Stage I	≤2 cm maximum tumour dimension	cN0, no spread to regional lymph nodes by clinical or radiological evaluation pN0, no regional lymph node metastases detected on pathological evaluation	No distant metastasis	62.8 (59.6–65.8); [45.0 (41.9–48.1)]
Stage IIA	>2 cm tumour dimension	cN0, no spread to regional lymph nodes by clinical or radiological evaluation	No distant metastasis	54.6 (49.3–59.7); [30.9 (27.0–34.9)]
Stage IIB	Primary tumour invades fascia, muscle, cartilage or bone	pN0, no regional lymph node metastases detected on pathological evaluation		34.8 (25.6–44.1); [27.3 (16.0–39.9)]
Stage III (clinical)	Any size tumour, including invading tumours and unknown primary tumour	Clinically detected regional nodal metastasis, in-transit metastasis with or without lymph node metastasis	No distant metastasis	–
Stage IIIA (pathological)	Any size tumour, including invading tumours Unknown primary tumour	Clinically occult nodal metastasis identified only by SLNB or lymph node dissection Clinically or radiologically detected regional lymph node metastasis, confirmed pathologically		40.3 (37.5–43.0)
Stage IIIB (pathological)	Any size tumour, including invading tumours	Clinically or radiologically detected regional lymph node metastasis, confirmed pathologically, in-transit metastasis with or without lymph node metastasis		26.8 (23.4–30.4)
Stage IV	Any size tumour, including invading tumours and unknown primary tumours	Any	Metastasis beyond regional lymph nodes	13.5 (11.0–16.3)

AJCC = American Joint Committee on Cancer; OS = overall survival; CI = confidence interval; SLNB = sentinel lymph node biopsy.

<sup>a</sup> 5-year OS as determined by pathological staging guidelines or detection of distant metastases. 5-year OS according to clinical staging guidelines are indicated in brackets for stage I and stage II. OS for clinical stage III is not specified.

**Table 1 : Stades AJCC et la survie globale selon le stade (Schadendorf D et al, EJC 2017).**

### Physiopathologie

L'oncogenèse de ces tumeurs restent mal connue. Le CCM doit son nom à la présence de trabéculations avec des granules dans les cellules tumorales, faisant évoquer des cellules de Merkel, mais malgré sa dénomination, le CCM ne dérive probablement pas de ces cellules qui forment des mécanorécepteurs (organe de Merkel) présents dans l'épiderme<sup>17</sup>. La cellule dont dérive le CCM n'a pas encore été identifiée<sup>18</sup>.

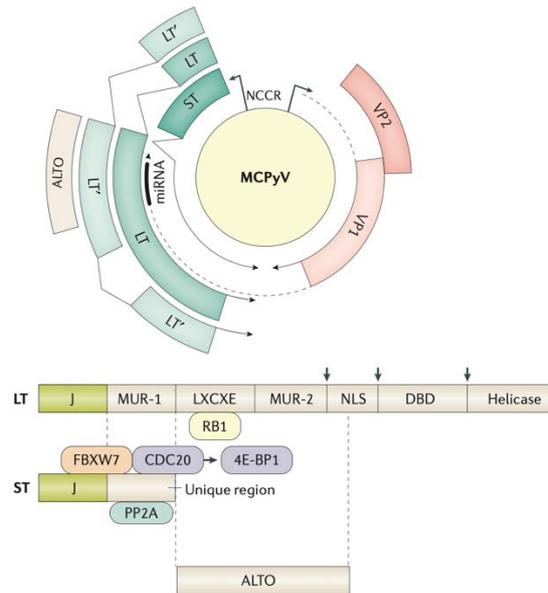
En 2008, dans un cadre de recherche sur le lien entre les virus et les tumeurs, un nouveau polyomavirus, présent au sein des CCM, a été identifié et appelé polyomavirus de Merkel<sup>13</sup>. Il possède un petit ADN circulaire double brin de 5386 paires de base, avec 2 unités transcriptionnelles : une région précoce codant en particulier pour les antigènes LT (large T antigène) et ST (small T antigène) et région tardive codant pour les protéines de capsides VP1 et VP2<sup>19</sup> (Figure 1). La séroprévalence du MCPyV en population générale est de 60 à 80% avec une primo-infection asymptomatique survenant dans l'enfance<sup>20</sup>. L'infection chronique est mise en évidence par une sérologie anti-VP1 positive. Cependant, le MCC restant une tumeur

rare, l'implication du MCPyV dans l'oncogenèse du CCM réside dans l'intégration de l'ADN viral au génome de la cellule hôte. Il s'y associe des mutations de la séquence virale aboutissant à un antigène LT tronqué, permettant le maintien de l'oncogenèse. Typiquement, les CCM viro-positifs expriment l'antigène ST et la forme tronquée de l'antigène LT mais pas les gènes de capsides VP1 et VP2. Le maintien de la synthèse des antigènes LT et ST est nécessaire à la survie cellulaire<sup>21</sup>.

Il a été montré que la forme tronquée de l'antigène LT avec préservation du motif LXCXE lie et inactive la protéine RB, impliquée dans le cycle cellulaire et permettant l'immortalisation cellulaire<sup>19</sup>.

Dans ces formes viro-induites, il a été montré que la surveillance biologique comprenant les sérologies virales pouvait aider à suivre l'évolution de la tumeur. En effet, si le taux d'anticorps anti-VP1, marqueur du contact avec le virus, est élevé au diagnostic, le pronostic est meilleur. De plus, les anticorps anti-antigène LT (anti-AgT) peuvent aider à suivre le risque de rechute. La décroissance voire la négativation au cours du temps est un marqueur de bonne réponse au traitement. Cependant, ils ne sont positifs que dans 50% des tumeurs viro-induites<sup>22,23</sup>.

Dans environ 20% des cas de CCM, l'ADN du MCPyV n'est pas retrouvé. La tumeur présente souvent une signature UV, témoin d'un fort taux de mutations induit par l'exposition solaire<sup>24</sup>. Les tumeurs viro-négatives présentent des mutations dysrégulant RB et inactivant p53, avec un échappement à la régulation du cycle cellulaire<sup>25</sup>. Ce type de MCC semble être plus agressif avec une augmentation du risque de progression et du risque de mortalité par rapport aux tumeurs viro-positives<sup>26</sup>. Il peut également exister des tumeurs mixtes avec une double contingence tumorale, en particulier les CCM associées aux carcinomes épidermoïdes<sup>27</sup>. Le MCPyV n'y est pas détecté, pouvant laisser penser que l'oncogenèse des tumeurs viro-négatives et viro-positives n'est pas identique.



**Figure 1. Représentation circulaire de l'ADN viral du MCPyV et linéaire des gènes précoces (Becker et al., Nature review Primer Disease 2017)**

### Traitement actuel

Actuellement le traitement du CCM nécessite une prise en charge chirurgicale pour une exérèse large et profonde, avec des marges saines de 1 à 2 cm selon les publications<sup>28</sup>. Lorsqu'il n'y a pas d'adénopathie suspecte, l'exérèse du ganglion sentinelle est réalisé en même temps que la résection chirurgicale de la tumeur primitive, afin de rechercher la présence d'un envahissement ganglionnaire microscopique. La stratégie thérapeutique est ensuite guidée par le stade AJCC et la présence d'une infiltration tumorale ganglionnaire ou de localisations métastatiques. La radiothérapie adjuvante est le plus souvent réalisée, sur le lit tumoral et les sites de drainage lymphatique<sup>11</sup>. Elle peut également être proposée lorsque la tumeur n'est pas résécable<sup>29</sup>.

Si les patients sont pris en charge à un stade métastatique, le traitement est le plus souvent palliatif. Il peut être proposé une chimiothérapie comprenant étoposide, anthracyclines et taxanes, avec un taux de réponse d'environ 50% pour un traitement de première ligne<sup>12</sup>. Compte tenu du potentiel immunogène de la tumeur, qu'elle soit viro-positive ou viro-négative, des essais cliniques de phases II et III utilisant les inhibiteurs de checkpoints immunitaires ont été développés<sup>30</sup>. L'anticorps anti-PDL1, Avelumab a ainsi montré son

efficacité dans les CCM métastatiques avec une amélioration de la médiane de survie à 12.9 mois contre deux fois moins pour une stratégie avec de la chimiothérapie<sup>31,32</sup>.

Les études récentes ne montrent pas de différence de réponse au traitement par anti-PDL1 que la tumeur soit viro-induite ou non<sup>25,33</sup>. Cependant, seulement 50% des patients sont répondeurs à ce type d'immunothérapie et de nouveaux marqueurs pronostiques de réponse restent à identifier.

#### Spécificités chez les transplantés rénaux

Les cancers cutanés sont fréquents chez les patients greffés, en particulier rénaux. Il a été montré une augmentation du risque de cancers cutanés par rapport à la population générale<sup>34</sup>, avec comme facteurs de risque rapportés, l'exposition UV, les traitements immunosuppresseurs comme l'azathioprine ou la ciclosporine, la durée de la greffe, l'âge avancé et le statut immunodéprimé<sup>7</sup>.

L'incidence du CCM, bien que rare, est également augmentée chez les greffés d'organe, avec un SIR (Standard Incidence Ratio) pouvant aller de 24 à 66 par rapport à la population générale<sup>7,35,36</sup>. Au diagnostic, la proportion de stades AJCC III est supérieure chez les transplantés d'organe par rapport aux immunocompétents<sup>37</sup> et l'âge au diagnostic est plus précoce<sup>38</sup>.

Le pronostic des transplantés d'organe est moins bon, avec une augmentation du risque de progression et de décès pour un stade AJCC équivalent au diagnostic<sup>39,40</sup>. La survie à 1 an et à 5 ans est nettement moins élevée par rapport à la population générale<sup>40</sup>.

En 2008, après la découverte du MCPyV de la famille des polyomavirus, plusieurs équipes ont voulu connaître l'impact de ce virus dans l'oncogenèse des CCM chez les transplantés rénaux. En effet, la prise du traitement immunosuppresseur est connue pour être responsable de réactivation virale, comme pour le CMV, l'EBV ou encore le BK virus, et souvent marqueur d'une immunosuppression trop importante. De façon similaire on peut penser que la présence du MCPyV pourrait être responsable chez les greffés de l'augmentation de l'incidence du CCM. On peut supposer que les patients transplantés présentent une séropositivité anti-VP1 similaire à celle de la population générale, la majorité des primo-infections ayant lieu durant l'enfance<sup>20</sup>.

L'immunité médiée par les lymphocytes CD8, participant à la réactivation virale est modifiée par les traitements immunosuppresseurs. Les lymphocytes CD8 participent à la réponse antivirale MCPyV en ciblant les épitopes des antigènes LT et ST. Et il a été montré que l'infiltration par les lymphocytes CD8 dans la tumeur était un marqueur de bon pronostic<sup>41</sup>. Une régression spontanée est également possible à l'arrêt des traitements immunosuppresseurs<sup>12</sup>. Ces résultats indiquent l'importance de la réponse immunitaire dirigée contre ce cancer et par conséquent la possibilité que la réponse altérée chez le greffé participe à l'oncogenèse et au maintien du CCM.

L'implication du virus dans le développement des CCM chez les patients immunodéprimés, en particulier greffés d'organe, n'a pas été étudiée spécifiquement jusqu'à présent.

Une étude finlandaise retrouvait parmi les 3 cas de CCM détectés chez des transplantés rénaux, une seule tumeur viro-positif à la caractérisation anatomo-pathologique<sup>35</sup>. Plus récemment, un travail visant à rechercher une signature virale dans les pièces anatomo-pathologiques a plutôt montré que les CCM des patients immunodéprimés étaient majoritairement viro-négatifs<sup>42</sup>. Rappelons qu'en population générale, 20% des CCM sont viro-négatifs et présentent un fort taux de mutations engendrés par les rayonnements UV, en lien avec une exposition solaire.

Ainsi, malgré l'idée que l'état d'immunodépression des transplantés rénaux faciliterait l'intégration virale du MCPyV et l'oncogenèse du CCM, les quelques résultats de la littérature ne montrent pas une forte prédominance des tumeurs viro-positives dans cette population.

Dans ce contexte, mon travail de thèse cherche à pour objectif d'améliorer la compréhension de la physiopathologie du CCM chez le greffé rénal, et d'évaluer le degré d'implication du MCPyV dans l'oncogenèse de ces tumeurs dans cette population particulière d'immunodéprimés.

## Références

1. Toker C. Trabecular carcinoma of the skin. *Arch Dermatol*. 1972;105(1):107-110.
2. Paulson KG, Park SY, Vandeven NA, et al. Merkel cell carcinoma: Current US incidence and projected increases based on changing demographics. *J Am Acad Dermatol*. 2018;78(3):457-463.e2. doi:10.1016/j.jaad.2017.10.028
3. Freeman MB, Holman DM, Qin J, Lunsford NB. Merkel cell carcinoma incidence, trends, and survival rates among adults aged ≥50 years from United States Cancer Statistics. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80(4):1154-1156. doi:10.1016/j.jaad.2018.10.045
4. Lee Y, Chao P, Coomarasamy C, Mathy JA. Epidemiology and survival of Merkel cell carcinoma in New Zealand: A population-based study between 2000 and 2015 with international comparison. *Australas J Dermatol*. 2019;60(4):e284-e291. doi:10.1111/ajd.13023
5. Engels EA, Frisch M, Goedert JJ, Biggar RJ, Miller RW. Merkel cell carcinoma and HIV infection. *Lancet*. 2002;359(9305):497-498. doi:10.1016/S0140-6736(02)07668-7
6. Heath M, Jaimes N, Lemos B, et al. Clinical characteristics of Merkel cell carcinoma at diagnosis in 195 patients: the AEIOU features. *J Am Acad Dermatol*. 2008;58(3):375-381. doi:10.1016/j.jaad.2007.11.020
7. Clarke CA, Robbins HA, Tatalovich Z, et al. Risk of merkel cell carcinoma after solid organ transplantation. *J Natl Cancer Inst*. 2015;107(2):dju382. doi:10.1093/jnci/dju382
8. Kieny A, Cribier B, Meyer N, Velten M, Jégu J, Lipsker D. Epidemiology of Merkel cell carcinoma. A population-based study from 1985 to 2013, in northeastern of France. *Int J Cancer*. 2019;144(4):741-745. doi:10.1002/ijc.31860
9. Youlden DR, Soyer HP, Youl PH, Fritschi L, Baade PD. Incidence and survival for Merkel cell carcinoma in Queensland, Australia, 1993-2010. *JAMA Dermatol*. 2014;150(8):864-872. doi:10.1001/jamadermatol.2014.124
10. Lebbe C, Becker JC, Grob J-J, et al. Diagnosis and treatment of Merkel Cell Carcinoma. European consensus-based interdisciplinary guideline. *Eur J Cancer*. 2015;51(16):2396-2403. doi:10.1016/j.ejca.2015.06.131
11. Schandendorf D, Lebbé C, Zur Hausen A, et al. Merkel cell carcinoma: Epidemiology, prognosis, therapy and unmet medical needs. *Eur J Cancer*. 2017;71:53-69. doi:10.1016/j.ejca.2016.10.022
12. Becker JC, Stang A, DeCaprio JA, et al. Merkel cell carcinoma. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17077. doi:10.1038/nrdp.2017.77
13. Feng H, Shuda M, Chang Y, Moore PS. Clonal integration of a polyomavirus in human Merkel cell carcinoma. *Science*. 2008;319(5866):1096-1100. doi:10.1126/science.1152586

14. Touzé A, Gaitan J, Maruani A, et al. Merkel cell polyomavirus strains in patients with merkel cell carcinoma. *Emerg Infect Dis.* 2009;15(6):960-962. doi:10.3201/eid1506.081463
15. Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann Surg Oncol.* 2010;17(6):1471-1474. doi:10.1245/s10434-010-0985-4
16. Harms KL, Healy MA, Nghiem P, et al. Analysis of Prognostic Factors from 9387 Merkel Cell Carcinoma Cases Forms the Basis for the New 8th Edition AJCC Staging System. *Ann Surg Oncol.* 2016;23(11):3564-3571. doi:10.1245/s10434-016-5266-4
17. Harms PW, Harms KL, Moore PS, et al. The biology and treatment of Merkel cell carcinoma: current understanding and research priorities. *Nat Rev Clin Oncol.* 2018;15(12):763-776. doi:10.1038/s41571-018-0103-2
18. Kervarrec T, Samimi M, Guyétant S, et al. Histogenesis of Merkel Cell Carcinoma: A Comprehensive Review. *Front Oncol.* 2019;9:451. doi:10.3389/fonc.2019.00451
19. DeCaprio JA. Merkel cell polyomavirus and Merkel cell carcinoma. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2017;372(1732):20160276. doi:10.1098/rstb.2016.0276
20. Martel-Jantin C, Pedergrana V, Nicol JTJ, et al. Merkel cell polyomavirus infection occurs during early childhood and is transmitted between siblings. *J Clin Virol.* 2013;58(1):288-291. doi:10.1016/j.jcv.2013.06.004
21. Houben R, Shuda M, Weinkam R, et al. Merkel cell polyomavirus-infected Merkel cell carcinoma cells require expression of viral T antigens. *J Virol.* 2010;84(14):7064-7072. doi:10.1128/JVI.02400-09
22. Touzé A, Le Bidre E, Laude H, et al. High levels of antibodies against merkel cell polyomavirus identify a subset of patients with merkel cell carcinoma with better clinical outcome. *J Clin Oncol.* 2011;29(12):1612-1619. doi:10.1200/JCO.2010.31.1704
23. Samimi M, Touzé A. Merkel cell carcinoma: The first human cancer shown to be associated with a polyomavirus. *Presse Med.* 2014;43(12 Pt 2):e405-411. doi:10.1016/j.lpm.2014.09.008
24. Harms PW, Collie AMB, Hovelson DH, et al. Next generation sequencing of Cytokeratin 20-negative Merkel cell carcinoma reveals ultraviolet-signature mutations and recurrent TP53 and RB1 inactivation. *Mod Pathol.* 2016;29(3):240-248. doi:10.1038/modpathol.2015.154
25. Goh G, Walradt T, Markarov V, et al. Mutational landscape of MCPyV-positive and MCPyV-negative Merkel cell carcinomas with implications for immunotherapy. *Oncotarget.* 2016;7(3):3403-3415. doi:10.18632/oncotarget.6494
26. Moshiri AS, Doumani R, Yelistratova L, et al. Polyomavirus-Negative Merkel Cell Carcinoma: A More Aggressive Subtype Based on Analysis of 282 Cases Using Multimodal

- Tumor Virus Detection. *J Invest Dermatol.* 2017;137(4):819-827. doi:10.1016/j.jid.2016.10.028
27. Narisawa Y, Koba S, Inoue T, Nagase K. Histogenesis of pure and combined Merkel cell carcinomas: An immunohistochemical study of 14 cases. *J Dermatol.* 2015;42(5):445-452. doi:10.1111/1346-8138.12808
  28. Bichakjian CK, Olencki T, Aasi SZ, et al. Merkel Cell Carcinoma, Version 1.2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2018;16(6):742-774. doi:10.6004/jnccn.2018.0055
  29. Mortier L, Mirabel X, Fournier C, Piette F, Lartigau E. Radiotherapy alone for primary Merkel cell carcinoma. *Arch Dermatol.* 2003;139(12):1587-1590. doi:10.1001/archderm.139.12.1587
  30. Paulson KG, Bhatia S. Advances in Immunotherapy for Metastatic Merkel Cell Carcinoma: A Clinician's Guide. *J Natl Compr Canc Netw.* 2018;16(6):782-790. doi:10.6004/jnccn.2018.7049
  31. Kaufman HL, Russell JS, Hamid O, et al. Updated efficacy of avelumab in patients with previously treated metastatic Merkel cell carcinoma after  $\geq 1$  year of follow-up: JAVELIN Merkel 200, a phase 2 clinical trial. *J Immunother Cancer.* 2018;6(1):7. doi:10.1186/s40425-017-0310-x
  32. D'Angelo SP, Bhatia S, Brohl AS, et al. Avelumab in patients with previously treated metastatic Merkel cell carcinoma: long-term data and biomarker analyses from the single-arm phase 2 JAVELIN Merkel 200 trial. *J Immunother Cancer.* 2020;8(1):e000674. doi:10.1136/jitc-2020-000674
  33. Nghiem PT, Bhatia S, Lipson EJ, et al. PD-1 Blockade with Pembrolizumab in Advanced Merkel-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2016;374(26):2542-2552. doi:10.1056/NEJMoa1603702
  34. Mittal A, Colegio OR. Skin Cancers in Organ Transplant Recipients. *Am J Transplant.* 2017;17(10):2509-2530. doi:10.1111/ajt.14382
  35. Koljonen V, Kukko H, Tukiainen E, et al. Incidence of Merkel cell carcinoma in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24(10):3231-3235. doi:10.1093/ndt/gfp334
  36. D'Arcy ME, Castenson D, Lynch CF, et al. Risk of Rare Cancers Among Solid Organ Transplant Recipients. *J Natl Cancer Inst.* 2021;113(2):199-207. doi:10.1093/jnci/djaa078
  37. Maloney NJ, Yang JJ, Zaba LC. Merkel cell carcinoma patients with solid organ transplant or hematologic malignancy: Demographics, survival, and prognosticators. *J Am Acad Dermatol.* Published online May 31, 2021:S0190-9622(21)01036-7. doi:10.1016/j.jaad.2021.05.042

38. Cook M, Baker K, Redman M, et al. Differential Outcomes Among Immunosuppressed Patients With Merkel Cell Carcinoma: Impact of Immunosuppression Type on Cancer-specific and Overall Survival. *Am J Clin Oncol*. 2019;42(1):82-88. doi:10.1097/COC.0000000000000482
39. Paulson KG, Iyer JG, Blom A, et al. Systemic immune suppression predicts diminished Merkel cell carcinoma-specific survival independent of stage. *J Invest Dermatol*. 2013;133(3):642-646. doi:10.1038/jid.2012.388
40. Arron ST, Canavan T, Yu SS. Organ transplant recipients with Merkel cell carcinoma have reduced progression-free, overall, and disease-specific survival independent of stage at presentation. *J Am Acad Dermatol*. 2014;71(4):684-690. doi:10.1016/j.jaad.2014.05.054
41. Paulson KG, Iyer JG, Tegeder AR, et al. Transcriptome-wide studies of merkel cell carcinoma and validation of intratumoral CD8+ lymphocyte invasion as an independent predictor of survival. *J Clin Oncol*. 2011;29(12):1539-1546. doi:10.1200/JCO.2010.30.6308
42. Starrett GJ, Thakuria M, Chen T, et al. Clinical and molecular characterization of virus-positive and virus-negative Merkel cell carcinoma. *Genome Med*. 2020;12(1):30. doi:10.1186/s13073-020-00727-4

# **Rôle du polyomavirus de Merkel dans la survenue des carcinomes à cellules de Merkel chez les transplantés rénaux**

## INTRODUCTION

L'allogreffe rénale, meilleur traitement de l'insuffisance rénale chronique terminale, oblige la prise de traitements immunosuppresseurs à vie. Ces traitements allongent la durée de vie des greffons mais exposent les patients à des complications, en particulier infectieuses et néoplasiques.

Les cancers cutanés sont les cancers les plus fréquents chez les patients transplantés d'organe représentant 40 à 50% des cancers post-transplantation<sup>1</sup>. Il est également décrit l'augmentation de l'incidence des cancers viro-induits dans cette population immunodéprimée, incapable de contrôler l'infection virale et l'oncogenèse qu'ils peuvent induire<sup>2</sup>.

Le carcinome à cellules de Merkel (CCM) est une tumeur cutanée neuroendocrine rare, décrite pour la première fois en 1972<sup>3</sup>, avec un taux d'incidence de 0,7 cas pour 100 000 personnes par an aux Etats-Unis en 2013, en forte augmentation ces 20 dernières années<sup>4</sup>. Elle survient le plus souvent en zone photo-exposée chez les personnes âgées ayant un phototype clair. Il a également été mis en évidence plusieurs facteurs de risque, en particulier les rayonnements UV et l'immunosuppression. En effet, le taux d'incidence de CCM est plus élevé chez les patients atteints de leucémie lymphoïde chronique<sup>5</sup> et il existe une augmentation du risque relatif chez les patients VIH de 13.4 par rapport à la population générale<sup>6</sup>.

Les patients greffés d'organe sous traitement immunosuppresseur au long cours sont également une population à risque et ils développent plus précocement le CCM. Le pronostic chez ces patients est mauvais avec environ 40% de survie à 3 ans<sup>4</sup>.

En raison de leur immunosuppression ces patients présentent des réactivations virales comme le BK virus, un type de polyomavirus pouvant entraîner une néphropathie spécifique chez les greffés rénaux et des carcinomes urothéliaux<sup>7,8</sup>.

Plus récemment, a été mis en évidence un autre type de polyomavirus appelé le Merkel cell Polyomavirus (MCPyV), dont le génome s'intègre dans environ 80% des cas de CCM<sup>9</sup>. Cette intégration virale serait le point de départ de l'oncogenèse du CCM.

Cependant, l'intégration virale n'a pas été spécifiquement recherchée chez les patients greffés rénaux atteints de CCM et la place de ce virus dans le développement des tumeurs de Merkel chez les greffés reste méconnue.

L'objectif de cette étude est de colliger au sein de la cohorte française de transplantés rénaux SPIESSER, les cas de CCM afin de rechercher dans un premier temps l'intégration virale dans les pièces d'exérèse des tumeurs, puis dans un second temps d'étudier si l'évolution des sérologies du MCPyV au cours du temps chez ces patients peut renseigner sur la survenue et le pronostic du CCM.

## MATERIEL ET METHODES

### Population

Les patients inclus sont issus de la cohorte française de transplantés rénaux SPIESSER qui regroupent 13 centres (Amiens, Angers, Brest, Caen, Clermont-Ferrand, Limoges, Poitiers, Paris Necker, Rennes, Reims, Rouen, Strasbourg, Tours). Angers, Clermont-Ferrand, Poitiers, Paris Necker et Reims n'ont pas identifié de cas de CCM dans leurs centres. Après validation des cas de CCM par un néphrologue référent du centre, les données clinico-biologiques ont été récupérées par mail, téléphone ou déplacement sur place. Les échantillons anatomo-pathologiques ont été envoyés par les différents services d'anatomie et cytologie pathologiques où avait été fait le diagnostic anatomo-pathologique des tumeurs de Merkel. Les sera ont été récupérés auprès des sérothèques ou des laboratoires HLA des différents centres, lorsque disponibles. Pour les patients encore vivants, une lettre d'information leur a été envoyée afin de recueillir l'absence de refus de participation.

Les nouveaux cas de CCM identifiés ont été inclus dans la cohorte EudracCT/ID RCB : 2009-A01056-51 autorisée par le Comité de Protection de Personnes (CPP).

### Données clinico-biologiques

Les caractéristiques cliniques et biologiques des patients transplantés rénaux étaient les suivantes : âge, sexe, phototype, néphropathie initiale, immunodépression antérieure à la transplantation, antécédent de cancer solide ou cutané. Les données de transplantation étaient : la date de greffe, le rang de greffe, le traitement d'induction et le traitement immunosuppresseur d'entretien à 3 mois et 1 an. En post-transplantation, il était répertorié la survenue d'une infection à BK virus, d'une infection à CMV, d'un rejet aigu (avant le diagnostic du CCM) et de tumeurs cutanées (autres que le CCM). Le diagnostic du CCM était associé à la date du diagnostic, le traitement immunosuppresseur, la créatinine et le DFG estimé. Concernant la tumeur, il était noté sa localisation (tête et cou, membres, tronc et dos) et son stade AJCC si disponible. Pour les données post-diagnostic du CCM, nous avons répertorié les modifications du traitement immunosuppresseur, le traitement spécifique de la tumeur (chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie et immunothérapie), la survie à 1 an, la date

de rechute, si existante, la date de décès, le décès avec un greffon fonctionnel, la date de dernière consultation et la dernière créatinine.

Caractérisation du matériel tumoral

#### *Étude morphologique*

Pour l'ensemble des cas inclus dans l'étude, le diagnostic de CCM a été confirmé par un médecin pathologiste du CHRU de Tours. Le diagnostic de CCM était retenu en cas de morphologie compatible associée à l'expression de la Cytokératine 20 (CK20) et d'au moins un marqueur neuroendocrine ou deux marqueurs neuroendocrines. Ce diagnostic avait été posé par les médecins pathologistes des centres dans lesquels étaient suivis les patients. De plus la présence d'un second contingent tumoral comportant une autre ligne de différenciation (tumeur composite) était recherchée.

#### *Étude immuno-histochimique*

Les marquages immuno-histochimiques pour CK20, CD8, p53 et pRB ont été réalisés grâce à la Plateforme BenchMark XT selon les instructions fournies par l'industriel. Les marquages avec le CM2B4 ont été réalisés manuellement, comme décrit précédemment<sup>10</sup>. Les résultats sont présentés de façon qualitative pour les marquages CK20, CM2B4 et RB. Si le marquage était positif pour le CD8, le degré d'infiltration était classé en Brisk ou non Brisk<sup>11</sup>. p53 pouvait être conservée, perdue ou surexprimée, son expression aberrante étant corrélée aux mutations<sup>12</sup>. La liste des anticorps et dilutions est disponible ci-dessous :

<b>Antigène</b>	<b>Clone</b>	<b>Fournisseur</b>	<b>Dilution</b>
CK20	M7019	Dako	1:100
Large T antigen	CM2B4	Santa Cruz	1:50
p53	DO-07	Dako	1:50
pRB	13A10	Leika	1:50
CD8	M7103	Dako	1:50

#### *Détection et quantification du génome du MCPyV*

La détection et la quantification de l'ADN du MCPyV ont été effectuées par le Dr Anne Tallet (plateforme de génétique moléculaire des cancers solides) en aveugle des données clinico-

biologiques. L'ADN génomique a été extrait des échantillons de tissus fixés au formol et inclus en paraffine à l'aide de l'automate Maxwell 16 (Promega) et du kit de purification d'ADN Maxwell 16 Plus LEV (Promega). La PCR quantitative a été réalisée en utilisant des amorces ciblant l'antigène LT du MCPyV<sup>13</sup>. Brièvement, 50 ng d'ADN ont été mélangés avec 0,2 µM d'amorces, 0,1 µM de sonde ADN et le mélange Master Mix 2x (Promega) de PCR en temps réel GoTaq Probe de Life technologies (Applied) dans un volume final de 20 µl. Le thermocycleur LightCycler 480 II (Roche) a été utilisé pour l'amplification des échantillons avec une dénaturation initiale à 95 °C × 2 min, suivie de 45 cycles à 95 °C × 15 s et 58 °C × 60 s. La normalisation a été effectuée avec l'albumine comme gène de référence et la lignée cellulaire de carcinome à cellules de Merkel de Waga (RRID:CVCL\_E998) incluse comme contrôle positif. La méthode  $\Delta C_t$  a été utilisée pour la quantification et les résultats ont été exprimés en nombre de copies de polyomavirus de cellules de Merkel/cellules. Les tumeurs sont considérées comme viro-positives en cas de charge virale supérieure à 1,2 copie/cellules comme décrit précédemment<sup>10</sup>.

#### Analyses sérologiques

Pour chaque patient, lorsque disponibles, 3 sera ont été récupérés afin de réaliser des sérologies sériées au cours du temps : Un sérum du jour de greffe ou le plus ancien disponible, un sérum dans l'année précédant le diagnostic de CCM et un sérum au moins un an après le diagnostic ou le plus récent possible. La sérologie anti-VP1 permet de détecter la présence d'anticorps dirigé contre la protéine de capsid VP1 et la sérologie anti-AgT détecte quant à elle une immunisation contre l'antigène LT, nécessaire au maintien et à la réplication virale. Les sérologies ont été réalisées avec l'aide du Dr Françoise Arnold au laboratoire UMR Université-INRA 1282, dirigé par le Professeur Antoine Touzé.

#### Détection des anticorps anti-AgT sériques

Les anticorps anti-AgT sont détectés par ELISA (*Enzyme-linked immunosorbent assay*) grâce à une protéine de fusion produite dans *Escherichia coli* composée des acides aminés 1-78 des antigènes T fusionnés à l'extrémité C-terminale de la glutathion- S-transférase (GST-TAg<sub>1-78</sub>)<sup>14</sup>. Chaque puits des microplaques ELISA (Nunc MaxiSorp ; eBioscience, Hatfield, Royaume-Uni) a été recouvert de 100 ng de GST-TAg<sub>1-78</sub> diluée dans une solution saline tamponnée au phosphate (PBS) et incubées à 4 °C pendant la nuit. Après élimination de la solution

d'antigène, les puits ont été bloqués avec du PBS additionné de 1% de sérum de veau fœtal (SVF) pendant 1 h à 37 °C. Les sérums ont été dilués au 1/33 (PBS 5X, SVF 10%, Tween 20 2%) et incubés pendant une heure à 37°C en présence de lysat de bactérie *E. coli* exprimant la GST puis dilués de 3 en 3 jusqu'à 1/72 900 et incubés dans les puits pendant 1 h à 37 °C. Après 4 lavages, les anticorps anti-AgT liés à la GST-TAg<sub>1-78</sub> sont révélés grâce à des IgG de souris anti-IgG humaines conjuguées à la peroxydase (dilution 1/6 000 ; Southern Biotech, Birmingham, AL, U.S.A.) incubés pendant 1 h à 37 °C. Après quatre lavages, la réaction colorée est induite par l'addition de 100 µL d'une solution contenant 0,4 mg/mL d'o-phénylènediamine et 0,03% de peroxyde d'hydrogène dans le tampon substrat (25 mmol/L de citrate de sodium et 50 mmol/L de Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>). La réaction est arrêtée après 30 min avec 100 µL d'H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 4N et l'absorbance est ensuite lue à 492 nm (Multiskan EX ; Thermo Scientific, Waltham, MA, U.S.A.). Le seuil de séropositivité (absorbance 0,2) a été déterminé à l'aide de sérum provenant de 100 donneurs de sang sains sur la base de l'absorbance moyenne plus 2 DS. La sérologie anti-AgT est considérée positive pour une dilution à 1/100 et limite pour une dilution à 1/75. En cas de faible titre, les dilutions 1/25, 1/50, 1/75, 1/100, 1/125, 1/150 sont réalisées à posteriori (non encore réalisé pour les sérums testés).

#### *Détection des anticorps anti-VP1 sériques*

La détection des anticorps anti-VP1 par ELISA est réalisée en utilisant des VLP (*virus-like particles*) VP1 MCPyV générées dans des cellules d'insectes comme précédemment décrit<sup>15</sup>. Les sera ont été dilués, de 1/100 à 1/204 800 et incubés dans les plaques ELISA. Après lavage et blocage, les anticorps anti-VP1 sont détectés comme vu *supra* grâce à un anticorps secondaire couplé à la peroxydase. La positivité de la sérologie anti-VP1 est déterminée par mesure de l'absorbance à la longueur d'onde de 492 nm (Multiskan EX; Thermo Scientific, Waltham, MA, U.S.A). La limite de séropositivité a été déterminée à l'absorbance de 0,2 et le titre en anticorps en est déduit. Un titre du 10000ième a été identifié comme discriminant en ce qui concerne la progression des CCM<sup>16</sup>.

#### Statistiques

Compte tenu du faible effectif de la cohorte, nous n'avons pas réalisé de test de comparaison des patients présentant une tumeur viro-positif ou viro-négatif. Pour les analyses de survie,

nous avons réalisé une courbe de Kaplan-Meier avec un test statistique du Log-Rank. Les analyses ont été réalisées avec le logiciel R studio.

## RESULTATS

### Caractéristiques des patients

Seize cas de CCM ont été répertoriés, issus de 8 villes, 1 cas pour Caen, Amiens et Limoges, 2 cas pour Brest et Rennes et 3 cas pour Tours, Strasbourg et Rouen. Les diagnostics de CCM dans la cohorte s'étalent entre 1995 et 2021.

Le tableau 1 récapitule les caractéristiques des patients inclus.

L'âge moyen des patients au diagnostic était de 66 ans pour un âge à la greffe en moyenne à 52 ans, avec un délai de survenue moyen de 13 ans. Il existait une prédominance masculine à 69%. Le phototype était le plus souvent clair, mais cette donnée était manquante pour 6 patients. Il s'agissait d'une première transplantation rénale dans la majorité des cas. En globalité, 25% des patients prenaient un traitement immunosuppresseur avant la transplantation rénale. Il n'existait pas de prédominance d'une néphropathie initiale avec une répartition équilibrée.

Concernant les traitements immunosuppresseurs, il existait une prédominance de traitement par Ciclosporine et MMF, et une diminution de l'utilisation des stéroïdes au cours du temps.

On a observé un épisode de rejet aigu pour 4 patients, tous survenus avant le diagnostic du CCM. La survenue de cancers cutanés non CCM est observée chez plus de la moitié des patients. La localisation du CCM prédominait en zone photo-exposée, au niveau de la tête et du cou et au niveau des membres. Au diagnostic, malgré les données manquantes (le stade AJCC n'ayant été développé qu'à partir de 2010), on constatait une prédominance de forme localisée au diagnostic. Pour le traitement spécifique du CCM, la prise en charge résidait en un allègement du traitement immunosuppresseur et une prise en charge chirurgicale associée à de la radiothérapie. La chimiothérapie et les thérapies ciblées par inhibiteur de checkpoint étaient réservées aux stades avancés avec métastases à distance.

Les rechutes (9/16) étaient toutes survenues dans les deux ans suivant le diagnostic et ont conduit à huit décès.

Un seul patient était retourné en dialyse au cours du suivi. L'intégralité des patients décédés avaient un greffon fonctionnel.

Tableau 1. Caractéristiques des patients :

Description cohorte	Toutes les tumeurs (n=16)
<b>Caractéristiques générales</b>	
<b>Sexe masculin</b>	11 (69%)
<b>Age moyen à la greffe (en années)</b>	52 (+/-17)
<b>Age moyen au diagnostic (en années)</b>	66 (+/-9)
<b>Néphropathie initiale</b>	
Glomérulonéphrite	3 (19%)
Néphropathie tubulo-interstitielle	5 (31%)
Diabétique	1 (6%)
Vasculaire	2 (13%)
Indéterminée	2 (13%)
Autre	3 (19%)
<b>Cancer cutané avant la greffe</b>	1 (6%)
<b>Immunosuppression avant la greffe</b>	4 (25%)
<b>Phototype</b>	
<= 3	9 (56%)
>3	1 (6%)
<b>Rang de greffe</b>	
1ère	14 (88%)
2ème	2 (13%)
<b>Traitement immunosuppresseur</b>	
<b>Induction</b>	
SAL/Ac anti IL2	7 (44%) / 6 (38%)
<b>A 3 mois</b>	
Ciclosporine/Tacrolimus	10 (62%) / 3 (19%)
MMF/Imurel	10 (62%) / 4 (25%)
Corticoïdes	14 (88%)
<b>A 1 an</b>	
Ciclosporine/Tacrolimus	10 (62%) / 3 (19%)
MMF/Imurel	9 (56%) / 5 (31%)
Corticoïdes	11 (69%)
<b>Au diagnostic</b>	
Ciclosporine/Tacrolimus	8 (50%) / 4 (25%)
MMF/Imurel	7 (44%) / 4 (25%)
Corticoïdes	10 (62%)
Inhibiteur de mTor	2 (13%)
<b>Complications post-greffe</b>	
Rejet aigu avant diagnostic	4 (25%)
Réactivation CMV	6 (38%)
Réactivation BK	2 (13%)
Cancers cutanés non CCM	9 (56%)
<b>Caractéristiques de la tumeur</b>	
<b>Localisation</b>	
Tête/cou	7 (44%)
Membres	7 (44%)
Tronc/dos	2 (13%)
<b>Stade AJCC</b>	
Stade I/II	8 (50%)
Stade III/IV	2 (13%)
<b>Rechute</b>	9 (56%)
<b>Prise en charge du CCM</b>	
Modification traitement IS	10 (63%)
Chirurgie	16 (100%)
Radiothérapie	12 (75%)
Chimiothérapie	5 (31%)
Immunothérapie	4 (25%)

Les patients transplantés rénaux présentent une tumeur de Merkel le plus souvent viro-négative à l'étude anatomo-pathologique

Pour un patient, la pièce d'exérèse de la tumeur n'était pas disponible et il n'a pas été inclus dans les études anatomo-pathologiques.

Comme attendu en cas de diagnostic de CCM, le marqueur CK20 est le plus souvent positif (80% dans la cohorte). Parmi les 15 pièces d'exérèse disponibles, le MCPyV a été retrouvé dans 5 tumeurs (33%), par qPCR. Le marqueur CM2B4 (expression de l'Ag T du MCPyV) est retrouvé dans 4 des 5 CCM MCPyV positives. pRB et p53 sont conservées lorsque les tumeurs sont viro-positives.

A l'opposé, dans les tumeurs viro-négatives, il existe le plus souvent une altération de l'expression de p53 et de pRB. Le marquage CK20 est négatif dans 3 des 10 tumeurs viro-négatives.

L'infiltration lymphocytaire, évaluée par le marquage CD8, est positive pour 60% des CCM viro-positifs et seulement dans 1 cas avec un Brisk (patient n°1) qui représente un marquage du CD8 en densité importante dans et autour de la tumeur, témoin d'une réaction inflammatoire importante.

L'étude histologique des pièces a également pu mettre en évidence dans certaines tumeurs viro-négatives, la présence d'un contingent tumoral différent du CCM (70% des tumeurs viro-négatives). Il s'agit le plus souvent de kératose actinique ou de carcinome épidermoïde. Une analyse moléculaire complémentaire a été effectuée pour les patients n°6 et n°8 présentant un contingent épidermoïde (résultats non montrés). Les deux contingents tumoraux (Merkel et épidermoïde) ont été dissociés pour l'analyse. Le profil mutationnel est superposable dans les deux contingents tumoraux.

Ces résultats anatomo-pathologiques et moléculaires montrent un profil de CCM chez les greffés rénaux différents de la population générale avec une prédominance de tumeurs viro-négatives, témoins d'une probable oncogenèse UV induite. On peut également penser qu'il existe un type de tumeur viro-négatif à part entière dont l'oncogenèse peut à la fois induire un carcinome épidermoïde et un CCM.

Tableau 2. Etudes anatomo-pathologiques (bleu : viro-positif ; rouge : viro-négatif)

Patient	Ville	Histologie	MCPyV	CK20	CD8	p53	pRB	CM2B4
1	Amiens	Simple	+	+	+	(brisk) conservé	conservé	-
2	Caen	Simple	+	+	+	perte partielle	conservé	+
3	Limoges	Simple	+	+	-	conservé	conservé	+ (faible)
4	Rennes	Simple	+	+	-	conservé	conservé	+
5	Strasbourg	Simple	+	+	+	conservé	conservé	+
6	Brest	Composite	-	+	-	perte	conservé	-
7	Brest	Composite	-	-	-	surexprimé	perte	-
8	Rennes	Composite	-	+	-	surexprimé	perte	-
9	Rouen	Composite	-	-	-	surexprimé	perte	-
10	Rouen	Composite	-	-	-	surexprimé	perte	-
11	Rouen	Simple	-	+	-	perte	perte	-
12	Strasbourg	Simple	-	+	-	perte	faible	-
13	Strasbourg	Simple	-	+	-	perte	perte	-
14	Tours	Composite	-	+	+	surexprimé	perte	-
15	Tours	Composite	-	+	-	surexprimé	perte	-

#### Caractéristiques des transplantés selon le statut viral de la tumeur

Les patients ont été séparés en deux catégories selon le statut viral de leur tumeur avec 5 patients avec un CCM viro-positif et 10 patients avec un CCM viro-négatif.

Le tableau 3 résume leurs caractéristiques selon ce statut viral.

Les caractéristiques de sexe et d'âge semblent identiques dans les 2 groupes.

On observe que l'immunosuppression antérieure à la greffe touche essentiellement des patients atteints d'une tumeur viro-positive (3/5). Les rejets aigus, tous survenus avant le diagnostic du CCM, sont exclusivement observés chez les patients avec une tumeur viro-positive (3/5). Les réactivations virales CMV et BK virus sont sensiblement identiques dans les deux groupes. Les traitements immunosuppresseurs sont sensiblement les mêmes pour les 2 groupes. Deux patients avec une tumeur viro-négatif étaient traités par inhibiteur de mTor au diagnostic, la modification ayant été faite après la survenue de tumeurs cutanées.

La survenue de cancers cutanés non CCM est observée en majorité chez les patients avec un CCM viro-négatif (6/10). Ils présentent également une prédominance de localisation en zone photo-exposée (50% au niveau tête et cou).

Au diagnostic, malgré les données manquantes, on constate une prédominance de forme localisée au diagnostic pour les patients ayant un CCM viro-positif. Pour le traitement spécifique du CCM, la prise en charge est superposable entre les deux groupes.

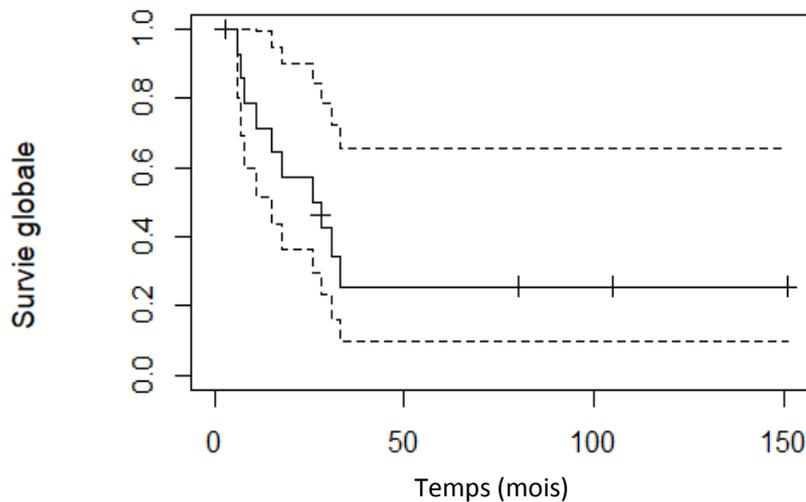
Tableau 3. Caractéristiques des transplantés rénaux selon leur statut viral :

Description cohorte	Tumeur viro-négative (n=10)	Tumeur viro-positif (n=5)
<b>Caractéristiques générales</b>		
<b>Sexe masculin</b>	3 (70%)	3 (60%)
<b>Age moyen à la greffe (en années)</b>	53 (+/-17)	50 (+/-20)
<b>Age moyen au diagnostic (en années)</b>	67 (+/-12)	64 (+/-8)
<b>Néphropathie initiale</b>		
Glomérulonéphrite	1 (10%)	1 (20%)
Néphropathie tubulo-interstitielle	3 (30%)	2 (40%)
Diabétique	0	1 (20%)
Vasculaire	2 (20%)	0
Indéterminée	2 (20%)	0
Autre	2 (20%)	1 (20%)
<b>Cancer cutané avant la greffe</b>	1 (10%)	0
<b>Immunosuppression avant la greffe</b>	1 (10%)	3 (60%)
<b>Phototype</b>		
<= 3	5 (50%)	3 (60%)
>3	0	1 (20%)
<b>Rang de greffe</b>		
1ère	9 (90%)	4 (80%)
2ème	1 (10%)	1 (20%)
<b>Traitement immunosuppresseur</b>		
<b>Induction</b>		
SAL/Ac anti IL2	5 (50%) / 3 (30%)	2 (40%) / 3 (60%)
<b>A 3 mois</b>		
Ciclosporine/Tacrolimus	7 (70%) / 2 (20%)	3 (60%) / 1 (20%)
MMF/Imurel	7 (70%) / 2 (20%)	3 (60%) / 1 (20%)
Corticoïdes	8 (80%)	5 (100%)
<b>A 1 an</b>		
Ciclosporine/Tacrolimus	7 (70%) / 2 (20%)	3 (60%) / 1 (20%)
MMF/Imurel	7 (70%) / 3 (30%)	2 (40%) / 1 (20%)
Corticoïdes	7 (70%)	3 (60%)
<b>Au diagnostic</b>		
Ciclosporine/Tacrolimus	5 (50%) / 2 (20%)	2 (40%) / 2 (40%)
MMF/Imurel	5 (50%) / 3 (30%)	2 (40%) / 1 (20%)
Corticoïdes	6 (60%)	3 (60%)
Inhibiteur de mTor	2 (20%)	0
<b>Complications post-greffe</b>		
Rejet aigu avant diagnostic	0	3 (60%)
Réactivation CMV	4 (40%)	2 (40%)
Réactivation BK	1 (10%)	1 (20%)
Cancers cutanés non CCM	6 (60%)	1 (20%)
<b>Caractéristiques de la tumeur</b>		
<b>Localisation</b>		
Tête/cou	5 (50%)	1 (20%)
Membres	4 (40%)	2 (40%)
Tronc/dos	1 (10%)	1 (20%)
<b>Stade AJCC</b>		
Stade I/II	3 (30%)	5 (100%)
Stade III/IV	2 (20%)	0
<b>Rechute</b>	6 (60%)	2 (40%)
<b>Prise en charge du CCM</b>		
Modification traitement IS	6 (60%)	4 (80%)
Chirurgie	10 (100%)	5 (100%)
Radiothérapie	7 (70%)	5 (100%)
Chimiothérapie	4 (40%)	1 (20%)
Immunothérapie	3 (30%)	1 (20%)

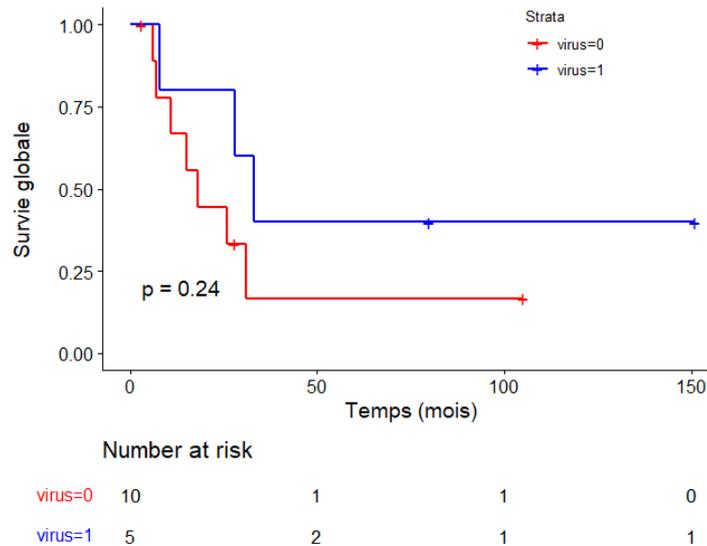
La survie des patients semble moins bonne pour les patients avec un CCM viro-négative

Dans notre cohorte multicentrique française, la médiane de survie globale est de 27 mois toutes tumeurs confondues. La mortalité est importante, avec une survie globale à 1 an à 66% et à 5 ans à 21% (Figure 1). On observe cependant une différence selon le statut viral de la tumeur puisque la médiane de survie est de 33 mois pour les tumeurs viro-positives contre 18 mois pour les tumeurs viro-négatives. Le test du Log rank n'atteint pas la significativité ( $p=0,24$ ) compte tenu du faible effectif dans les deux groupes (Figure 2).

La survie globale observée semble donc moins bonne pour les patients avec une tumeur non viro-induite.



**Figure 1. Courbe de survie globale des patients transplantés rénaux atteints d'une tumeur de Merkel (Test du log rank)**



**Figure 2. Courbe de survie spécifique selon la positivité du virus MCPyV dans la tumeur (négatif en rouge, positif en bleu, Test du Log rank).**

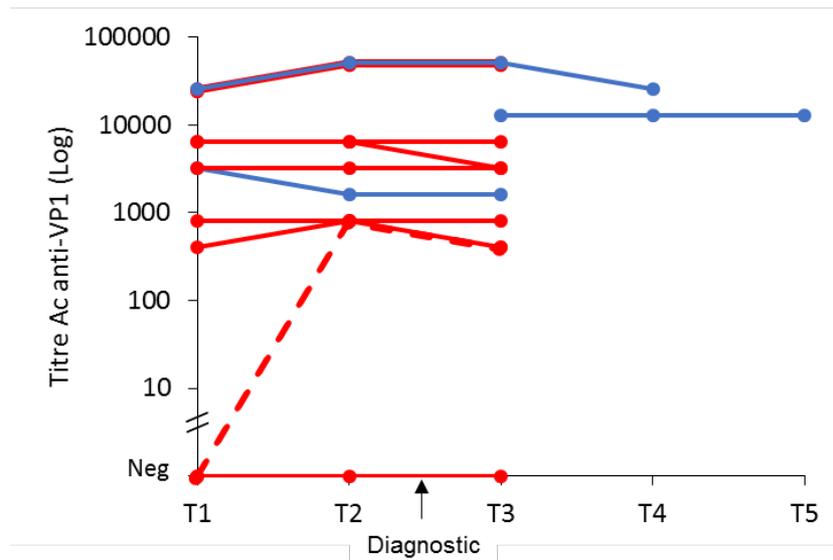
La sérologie virale anti-VP1, marqueur de l'infection chronique, est positive pour la majorité des patients transplantés avec un CCM, que la tumeur soit viro-positif ou non

Parmi les 15 patients de la cohorte dont le statut viral de la tumeur est connu, nous avons pu nous disposer d'une série de 3 échantillons de sérum pour 11 patients. Les sérums étaient manquants pour 2 patients avec une tumeur viro-positif et pour 2 patients avec une tumeur viro-négatif.

La sérologie anti-VP1 est positive pour 10 des 11 patients testés (90%) (Figure 3). Pour les patients avec une sérologie positive, la présence d'anticorps anti-VP1, marqueur du contact avec le virus reste stable dans le temps, même à distance de la greffe. A noter, un patient avec une tumeur viro-négatif semble présenter une séroconversion au cours du suivi avec une sérologie négatif sur le sérum le plus ancien qui se positif avant le diagnostic du CCM avec un taux qui reste stable après le diagnostic (en pointillé, Figure 3).

Trois patients présentent un taux d'anticorps anti-VP1 très élevé (>10000), l'un est atteint d'une tumeur viro-négatif, les deux autres d'une tumeur viro-positif, l'une considérée en rémission depuis 10 ans et l'autre décédé de son CCM.

Ces résultats montrent que séropositif à l'anticorps anti-VP1 est élevée chez les transplantés rénaux avec un CCM, que les tumeurs soient viro-positif ou non.

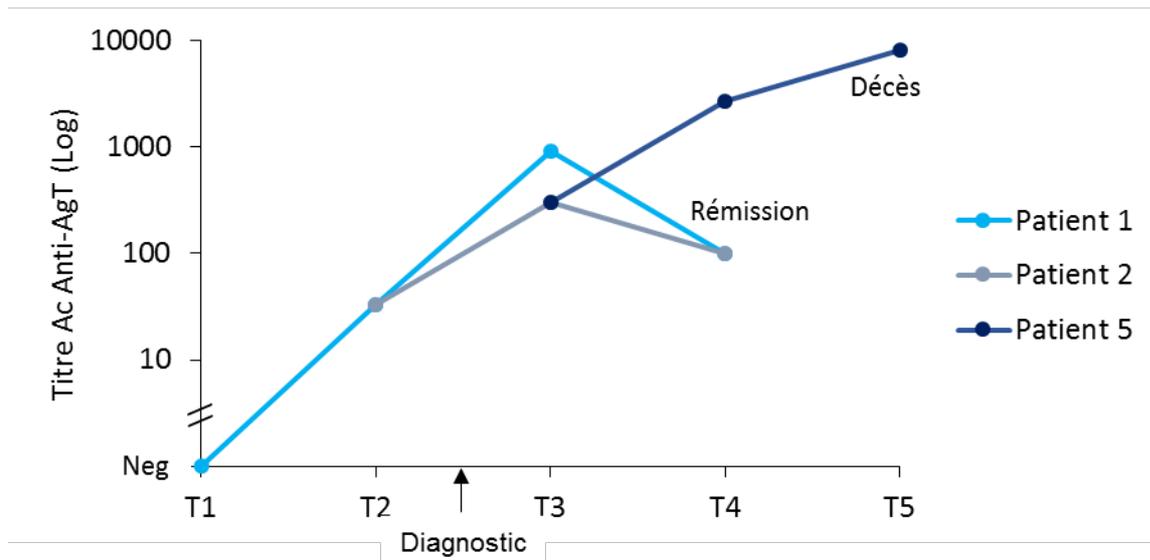


**Figure 3. Évolution au cours du temps du titre en anticorps anti-VP1 chez les 10 patients transplantés rénaux positif pour marqueur, avec un CCM viro-positif (bleu) ou viro-négatif (rouge).** (T1 : sérum avant greffe ou le plus ancien, T2 : sérum l'année précédant le diagnostic, T3 : sérum l'année suivant le diagnostic, T4 et T5 : sérums les plus récents)

La sérologie virale anti-AgT évolue au cours du temps chez les patients avec une tumeur viro-positif et son taux semble être prédictif du devenir du patient

La sérologie anti-AgT est négative pour tous les patients avant le diagnostic de CCM. Après le développement de la tumeur, on observe une positivité de cette sérologie uniquement chez les patients présentant une tumeur viro-positif (3/3) (Figure 4). De façon intéressante, le taux semble évoluer au cours du temps. Le patient n°5, dont le taux d'anticorps anti-AgT augmente au cours du temps (de 300 à 8100) présentera une rechute puis décédera de la maladie. Pour les 2 autres patients (patients n°1 et 2), actuellement en rémission, on observe un taux de positivité à 300 et 900 respectivement qui diminue à la limite de positivité à 100 sur le sérum le plus récent.

Ces résultats montrent que la sérologie anti-AgT semble être intéressante pour le suivi des patients présentant une tumeur viro-positif. L'évolution du taux de positivité semble en effet être un marqueur pronostique du devenir des transplantés rénaux : L'augmentation du taux accompagnant une persistance de la maladie alors que sa diminution voire sa négativation semblant orienter vers une rémission.



**Figure 4. Evolution au cours du temps du titre en anticorps anti-AgT chez les 3 patients transplantés rénaux avec un CCM viro-positif.** (T1 : sérum avant greffe ou le plus ancien, T2 : sérum l'année précédant le diagnostic, T3 : sérum l'année suivant le diagnostic, T4 et T5 : sérums les plus récents)

## DISCUSSION

Notre étude rétrospective multicentrique française sur le rôle du MCPyV dans la survenue des CCM chez les transplantés rénaux constitue à notre connaissance, la plus importante cohorte française décrite à ce jour avec 16 cas recensés. Le CCM est un cancer survenant tardivement après la greffe, avec un délai moyen de 13 ans. Chez nos patients, l'âge moyen au diagnostic est de 66 ans, soit environ 10 ans plus jeune qu'en population générale<sup>4</sup>. En accord avec les données de la littérature, il existe une prédominance masculine d'environ 2/3<sup>17</sup>. Le pronostic de cette tumeur reste péjoratif dans notre cohorte de transplantés rénaux avec une survie à 5 ans à 21%, tout stade AJCC confondu. Ces résultats sont semblables à ceux d'une cohorte de transplantés rénaux irlandais<sup>18</sup>.

A l'instar des patients VIH ou atteints d'hémopathies malignes, les transplantés d'organes ont un risque plus important de développer ce type de cancer<sup>5,6,19</sup>. Ces patients présentent une immunodépression avec une réaction immunitaire anti-virale cytotoxique médiée par les lymphocytes CD8 altérée. L'infiltration tumorale par les lymphocytes CD8 ayant été récemment décrite comme un critère de bon pronostic sur la survie<sup>20</sup>. Ainsi, les réactivations virales comme l'EBV ou le CMV sont fréquentes et peuvent être délétères pour les patients<sup>21,22</sup>. Dans la famille des polyomavirus, la réactivation du BK virus peut entraîner une néphropathie interstitielle chez les transplantés rénaux pouvant aboutir à la perte du greffon<sup>23</sup>. Ces différents résultats permettaient d'émettre l'hypothèse que l'échappement de la réponse anti-virale pouvait favoriser l'intégration du MCPyV et l'oncogenèse du CCM chez les transplantés rénaux. De façon surprenante, nos résultats montrent une prédominance de tumeurs viro-négatives (10/15 ; 66%) dans notre cohorte. Une étude finlandaise de 2009 sur l'incidence des CCM chez les transplantés rénaux n'a retrouvé qu'une seule tumeur viro-positives parmi les trois cas de CCM observés chez les transplantés<sup>24</sup>. Plus récemment, une caractérisation moléculaire et clinique de 71 CCM a montré que les trois patients transplantés d'organe inclus dans l'étude présentaient tous une tumeur viro-négative<sup>25</sup>. Ces patients avaient une mortalité plus élevée et une survie sans rechute plus courte que les autres patients, en accord avec le moins bon pronostic des tumeurs viro-négatives comparé à celui des tumeurs viro-positives observé en population générale<sup>26</sup>. De façon similaire, dans notre cohorte, la mortalité semble être plus élevée chez les patients présentant une tumeur viro-

négative, mais le faible effectif ne permet pas d'apporter un résultat statistiquement significatif.

La compréhension de l'oncogenèse des CCM reste un enjeu important pour améliorer la prise en charge. Nous avons mis en évidence qu'une proportion élevée des patients atteints de CCM (6/10) présentent également d'autres tumeurs cutanées (kératose actinique et carcinome épidermoïde) survenue avant le diagnostic de CCM ou au moment de la caractérisation de la pièce d'exérèse. Il est désormais bien connu que certains traitements immunosuppresseurs, en particulier la ciclosporine et l'azathioprine favorisent les mutations induites par les UV et la survenue de carcinomes cutanés<sup>19,27,28</sup>. L'immunohistochimie, qui montre la présence d'expression altérée de p53 et de pRB dans ces tumeurs, pourrait en effet être en faveur de l'implication des radiations UV. Une analyse moléculaire complémentaire effectuée pour deux patients a mis en évidence un profil mutationnel similaire pour les deux contingents tumoraux, CCM et carcinome épidermoïde (non montré). On peut donc penser que le CCM viro-négatif présente une oncogenèse à part entière, d'origine kératocytaire, mettant en jeu des mécanismes communs à ceux impliqués dans la formation du carcinome épidermoïde, comme le montre un travail récent appuyant cette hypothèse<sup>29</sup>. La survenue de plusieurs carcinomes épidermoïdes chez un transplanté rénal doit donc faire réfléchir à une modification du traitement immunosuppresseur ne favorisant pas les cancers cutanés. Les règles de photo-protection restent primordiales dans l'éducation du patient.

Le profil immuno-histochimique des tumeurs viro-positives est différent de celui des tumeurs viro-négatives, avec une charge mutationnelle faible et la présence de l'ADN viral intra-tumoral. On peut remarquer que trois de nos cinq patients avec un CCM viro-positifs présentaient une immunosuppression antérieure à la greffe, identifiée comme un facteur de risque de CCM dans la littérature<sup>30</sup>. La localisation de ces tumeurs est prédominante sur les membres, moins photo-exposés que la tête. La distinction anatomo-pathologique des CCM viro-positives et viro-négatives reste importante puisque le suivi d'une sérologie virale semble être un marqueur de l'évolution du carcinome<sup>16</sup>. Deux sérologies virales peuvent être réalisées : la recherche d'anticorps anti-VP1 et d'anticorps anti-AgT. La présence d'anticorps anti-VP1 n'est que le reflet d'un contact ancien avec le virus. Cette sérologie est positive à environ 80% en population générale<sup>31</sup>. Dans notre cohorte, la séropositivité s'élève à 90%, que la tumeur soit viro-positive ou viro-négative. En effet, la protéine VP1 n'est pas exprimée

dans la tumeur viro-positif et n'a pas de fonction oncogénique propre<sup>32</sup>. En revanche, une tumeur viro-induite continue à produire les protéines LT tronquée et ST et la sérologie anti-AgT est positive pour 50% des malades<sup>33</sup>. Dans notre étude, cette sérologie n'était positive que pour les 3 patients présentant une tumeur viro-positif (3/3 ; 100%) et seulement à partir du diagnostic du CCM. Il a été montré récemment pour des CCM en population générale que la diminution du titre de cette sérologie était pronostique d'une rémission<sup>14,34</sup>. En revanche, l'échappement de la maladie aux traitements est associé à l'augmentation du titre anti-AgT et à une évolution péjorative. L'évolution dans le temps du titre anti-AgT chez les trois patients transplantés avec un CCM viro-positif de notre cohorte confirme ces résultats. Le suivi de cette sérologie AgT peut donc être utilisée comme un outil de surveillance des CCM chez les transplantés rénaux. Des études incluant plus de patients restent nécessaires pour confirmer l'intérêt et la valeur de ce marqueur.

Même s'il s'agit de la plus importante cohorte de CCM chez des patients transplantés rénaux, cette étude présente des faiblesses. En effet, il s'agit d'une étude de cohorte rétrospective pour laquelle certaines données sont manquantes et le mode de recueil de l'information peut fausser ces données. Le faible effectif ne permet pas de mettre en évidence des différences statistiquement significatives. De plus nous n'avons pas utilisé de témoins, transplantés rénaux sans CCM pour la réalisation de sérologies virales.

En conclusion, cette étude de cohorte française multicentrique s'intéressant au rôle du MCPyV dans la survenue des CCM chez les transplantés rénaux à montrer des résultats inattendus puisque la majorité des patients présentent une tumeur viro-négative de moins bon pronostic. Ce type tumoral semble avoir une origine commune avec le carcinome épidermoïde, fortement médié par les rayonnements UV. Ces résultats montrent l'importance de la photo-protection chez les transplantés rénaux. Lorsque la tumeur est viro-positif, le suivi du titre des anticorps anti-AgT paraît être un outil pronostique de l'évolution de la maladie, la diminution du titre semblant être un marqueur de la rémission. La détermination du statut viral des CCM chez les transplantés reste primordiale pour adapter le suivi et la prise en charge.

## REFERENCES :

1. Mittal A, Colegio OR. Skin Cancers in Organ Transplant Recipients. *Am J Transplant.* 2017;17(10):2509-2530. doi:10.1111/ajt.14382
2. D'Arcy ME, Castenson D, Lynch CF, et al. Risk of Rare Cancers Among Solid Organ Transplant Recipients. *J Natl Cancer Inst.* 2021;113(2):199-207. doi:10.1093/jnci/djaa078
3. Toker C. Trabecular carcinoma of the skin. *Arch Dermatol.* 1972;105(1):107-110.
4. Paulson KG, Park SY, Vandeven NA, et al. Merkel cell carcinoma: Current US incidence and projected increases based on changing demographics. *J Am Acad Dermatol.* 2018;78(3):457-463.e2. doi:10.1016/j.jaad.2017.10.028
5. Heath M, Jaimes N, Lemos B, et al. Clinical characteristics of Merkel cell carcinoma at diagnosis in 195 patients: the AEIOU features. *J Am Acad Dermatol.* 2008;58(3):375-381. doi:10.1016/j.jaad.2007.11.020
6. Engels EA, Frisch M, Goedert JJ, Biggar RJ, Miller RW. Merkel cell carcinoma and HIV infection. *Lancet.* 2002;359(9305):497-498. doi:10.1016/S0140-6736(02)07668-7
7. Geetha D, Tong BC, Racusen L, Markowitz JS, Westra WH. Bladder carcinoma in a transplant recipient: evidence to implicate the BK human polyomavirus as a causal transforming agent. *Transplantation.* 2002;73(12):1933-1936. doi:10.1097/00007890-200206270-00015
8. Bialasiewicz S, Cho Y, Rockett R, et al. Association of micropapillary urothelial carcinoma of the bladder and BK viremia in kidney transplant recipients. *Transpl Infect Dis.* 2013;15(3):283-289. doi:10.1111/tid.12072
9. Feng H, Shuda M, Chang Y, Moore PS. Clonal integration of a polyomavirus in human Merkel cell carcinoma. *Science.* 2008;319(5866):1096-1100. doi:10.1126/science.1152586
10. Kervarrec T, Tallet A, Miquelestorena-Standley E, et al. Morphologic and immunophenotypical features distinguishing Merkel cell polyomavirus-positive and negative Merkel cell carcinoma. *Mod Pathol.* 2019;32(11):1605-1616. doi:10.1038/s41379-019-0288-7
11. Paulson KG, Iyer JG, Tegeder AR, et al. Transcriptome-wide studies of merkel cell carcinoma and validation of intratumoral CD8+ lymphocyte invasion as an independent predictor of survival. *J Clin Oncol.* 2011;29(12):1539-1546. doi:10.1200/JCO.2010.30.6308
12. Kervarrec T, Samimi M, Gaboriaud P, et al. Detection of the Merkel cell polyomavirus in the neuroendocrine component of combined Merkel cell carcinoma. *Virchows Arch.* 2018;472(5):825-837. doi:10.1007/s00428-018-2342-0

13. Rodig SJ, Cheng J, Wardzala J, et al. Improved detection suggests all Merkel cell carcinomas harbor Merkel polyomavirus. *J Clin Invest.* 2012;122(12):4645-4653. doi:10.1172/JCI64116
14. Samimi M, Molet L, Fleury M, et al. Prognostic value of antibodies to Merkel cell polyomavirus T antigens and VP1 protein in patients with Merkel cell carcinoma. *Br J Dermatol.* 2016;174(4):813-822. doi:10.1111/bjd.14313
15. Touzé A, Gaitan J, Arnold F, et al. Generation of Merkel cell polyomavirus (MCV)-like particles and their application to detection of MCV antibodies. *J Clin Microbiol.* 2010;48(5):1767-1770. doi:10.1128/JCM.01691-09
16. Touzé A, Le Bidre E, Laude H, et al. High levels of antibodies against merkel cell polyomavirus identify a subset of patients with merkel cell carcinoma with better clinical outcome. *J Clin Oncol.* 2011;29(12):1612-1619. doi:10.1200/JCO.2010.31.1704
17. Youlden DR, Soyer HP, Youl PH, Fritschi L, Baade PD. Incidence and survival for Merkel cell carcinoma in Queensland, Australia, 1993-2010. *JAMA Dermatol.* 2014;150(8):864-872. doi:10.1001/jamadermatol.2014.124
18. Keeling E, Murray SL, Williams Y, et al. Merkel cell carcinoma in kidney transplant recipients in Ireland 1964-2018. *Br J Dermatol.* 2019;181(6):1314-1315. doi:10.1111/bjd.18218
19. Clarke CA, Robbins HA, Tatalovich Z, et al. Risk of merkel cell carcinoma after solid organ transplantation. *J Natl Cancer Inst.* 2015;107(2):dju382. doi:10.1093/jnci/dju382
20. Paulson KG, Iyer JG, Simonson WT, et al. CD8+ lymphocyte intratumoral infiltration as a stage-independent predictor of Merkel cell carcinoma survival: a population-based study. *Am J Clin Pathol.* 2014;142(4):452-458. doi:10.1309/AJCPIKDZM39CRPNC
21. Sampaio MS, Cho YW, Shah T, Bunnapradist S, Hutchinson IV. Impact of Epstein-Barr virus donor and recipient serostatus on the incidence of post-transplant lymphoproliferative disorder in kidney transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27(7):2971-2979. doi:10.1093/ndt/gfr769
22. Blazquez-Navarro A, Dang-Heine C, Wittenbrink N, et al. BKV, CMV, and EBV Interactions and their Effect on Graft Function One Year Post-Renal Transplantation: Results from a Large Multi-Centre Study. *EBioMedicine.* 2018;34:113-121. doi:10.1016/j.ebiom.2018.07.017
23. Babel N, Volk H-D, Reinke P. BK polyomavirus infection and nephropathy: the virus-immune system interplay. *Nat Rev Nephrol.* 2011;7(7):399-406. doi:10.1038/nrneph.2011.59
24. Koljonen V, Kukko H, Tukiainen E, et al. Incidence of Merkel cell carcinoma in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24(10):3231-3235. doi:10.1093/ndt/gfp334

25. Starrett GJ, Thakuria M, Chen T, et al. Clinical and molecular characterization of virus-positive and virus-negative Merkel cell carcinoma. *Genome Med.* 2020;12(1):30. doi:10.1186/s13073-020-00727-4
26. Moshiri AS, Doumani R, Yelistratova L, et al. Polyomavirus-Negative Merkel Cell Carcinoma: A More Aggressive Subtype Based on Analysis of 282 Cases Using Multimodal Tumor Virus Detection. *J Invest Dermatol.* 2017;137(4):819-827. doi:10.1016/j.jid.2016.10.028
27. Hofbauer GFL, Attard NR, Harwood CA, et al. Reversal of UVA skin photosensitivity and DNA damage in kidney transplant recipients by replacing azathioprine. *Am J Transplant.* 2012;12(1):218-225. doi:10.1111/j.1600-6143.2011.03751.x
28. Herman M, Weinstein T, Korzets A, et al. Effect of cyclosporin A on DNA repair and cancer incidence in kidney transplant recipients. *J Lab Clin Med.* 2001;137(1):14-20. doi:10.1067/mlc.2001.111469
29. Kervarrec T, Appenzeller S, Samimi M, et al. Merkel cell polyomavirus-negative -Merkel cell carcinoma originating from in situ squamous cell carcinoma: a keratinocytic tumor with neuroendocrine differentiation. *J Invest Dermatol.* Published online September 1, 2021:S0022-202X(21)02165-5. doi:10.1016/j.jid.2021.07.175
30. Cook M, Baker K, Redman M, et al. Differential Outcomes Among Immunosuppressed Patients With Merkel Cell Carcinoma: Impact of Immunosuppression Type on Cancer-specific and Overall Survival. *Am J Clin Oncol.* 2019;42(1):82-88. doi:10.1097/COC.0000000000000482
31. Martel-Jantin C, Pedergnana V, Nicol JTJ, et al. Merkel cell polyomavirus infection occurs during early childhood and is transmitted between siblings. *J Clin Virol.* 2013;58(1):288-291. doi:10.1016/j.jcv.2013.06.004
32. DeCaprio JA. Merkel cell polyomavirus and Merkel cell carcinoma. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2017;372(1732):20160276. doi:10.1098/rstb.2016.0276
33. Paulson KG, Lewis CW, Redman MW, et al. Viral oncoprotein antibodies as a marker for recurrence of Merkel cell carcinoma: A prospective validation study. *Cancer.* 2017;123(8):1464-1474. doi:10.1002/cncr.30475
34. Paulson KG, Carter JJ, Johnson LG, et al. Antibodies to merkel cell polyomavirus T antigen oncoproteins reflect tumor burden in merkel cell carcinoma patients. *Cancer Res.* 2010;70(21):8388-8397. doi:10.1158/0008-5472.CAN-10-2128

## **Pacaud Margaux**

45 pages – 4 tableaux – 4 figures – 1 illustration

### **Résumé :**

**Introduction :** Le carcinome à cellules de Merkel (CCM) est une tumeur neuro-endocrine cutanée rare mais agressive, induite dans 80% des cas par le polyomavirus de Merkel (MCPyV). Les transplantés rénaux immunodéprimés présentent un risque plus élevé de développer ce carcinome. Cependant, le rôle du MCPyV dans le développement de ces tumeurs chez les transplantés rénaux n'a pas été étudié.

**Matériels et méthodes :** Il s'agit d'une étude rétrospective multicentrique française incluant les patients transplantés rénaux présentant un CCM au sein du groupe SPIESSER. Les tumeurs sont caractérisées par une analyse immuno-histochimique sur les pièces d'exérèse (CK20, CD8, p53, RB et CM2B4). La présence du MCPyV est déterminée par qPCR. Trois sérums ont été collectés par patient : un à proximité de la transplantation, un au diagnostic et un après le diagnostic de CCM. Les sérologies sériées anti-VP1 et anti-AgT sont également réalisées, par technique ELISA.

**Résultats :** Nous avons inclus 16 patients, en majorité des hommes (69%). L'âge moyen au diagnostic est de 66 ans, avec un délai moyen de survenue de 13 ans après la transplantation. La mortalité est élevée avec une survie à 5 ans à 21%. Les analyses anatomo-pathologiques retrouvent 5/15 (33%) tumeurs viro-positives. Les tumeurs viro-négatives présentent une double contingence tumorale dans 60% des cas. La sérologie anti-VP1, marqueur de l'infection chronique, est positive chez 10 des 11 patients testés. La sérologie anti-AgT n'est positive que chez les patients présentant une tumeur viro-positive 3/3 (100%). Pour ces 3 patients, l'évolution du taux de positivité au cours du temps semble être un marqueur prédictif du devenir du patient. La diminution, voire la négativation, du taux semble être un marqueur de rémission de la maladie.

**Conclusion :** Dans la population de transplantés rénaux étudiés, la majorité des CCM sont viro-négatifs, contrairement à ce qui est retrouvé dans la population générale. Ils présentent le plus souvent une contingence épidermoïde associée reflétant une exposition solaire excessive. Concernant les patients avec une tumeur viro-positive, comme en population générale, le suivi des anticorps anti-AgT semble être un marqueur prédictif de l'évolution du cancer. La détermination du statut viral de la tumeur chez les transplantés rénaux paraît être un outil intéressant de la prise en charge.

**Mots-clés :** carcinome de Merkel, polyomavirus de Merkel, transplantation rénale, immunosuppression

**Jury :** Président du Jury : Professeur Jean-Michel Halimi

Directeur de thèse : Professeur Matthias Büchler

Membres du Jury : Professeur Philippe Gatault

Professeur Mahtab Samimi

Docteur Thibault Kervarrec