

**Faculté de médecine et médecine dentaire**

# **Étude de l'efficacité des inhibiteurs des points de contrôle immunitaire dans le mélanome oculaire métastatique**

Auteure : Manon Demonseau  
Promoteur : Pr Jean-François Baurain, service d'oncologie médicale  
Présidente du jury : Pr Isabelle Tromme, service de dermatologie  
Lectrice : Dr Paulina Bartoszek, service d'ophtalmologie  
Année académique 2019-2020  
Master en médecine à finalité spécialisée

Je souhaite remercier le Professeur Jean-François Baurain  
pour son accompagnement et son aide précieuse  
dans la réalisation de ce travail,  
ainsi que Mme Van Maanen  
pour son travail sur les statistiques.  
Je souhaite également remercier Michèle,  
ma maman, pour sa relecture attentive.

## Table des matières

<b>I. Introduction</b> .....	<b>3</b>
<b>A. Généralités sur le mélanome oculaire</b> .....	<b>3</b>
1. Épidémiologie .....	3
2. Présentation, diagnostic et pronostic.....	3
3. Le mélanome oculaire métastatique .....	5
4. Incidence et facteur de risque de présenter une rechute .....	6
5. Traitements.....	7
<b>B. Généralités sur l'immunothérapie</b> .....	<b>9</b>
1. L'immunité anti-tumorale.....	9
2. Mécanisme d'activation des lymphocytes T .....	9
4. Efficacité des inhibiteurs de point de contrôle immunitaire dans le mélanome cutané métastatique.....	12
<b>II. Objectifs, méthodes et matériel pour l'étude</b> .....	<b>15</b>
<b>A. Objectifs de l'étude</b> .....	<b>15</b>
<b>B. Méthode et matériel</b> .....	<b>15</b>
<b>III. Analyse des données</b> .....	<b>17</b>
<b>A. Caractéristiques des patients</b> .....	<b>17</b>
<b>B. Caractéristiques de la tumeur primitive</b> .....	<b>18</b>
<b>C. Traitement de la tumeur primitive</b> .....	<b>20</b>
<b>D. Traitement par inhibiteur des points de contrôle immunitaire et toxicité</b> .....	<b>22</b>
<b>E. Survie globale</b> .....	<b>24</b>
<b>F. Analyse multivariée des facteurs pronostiques de mauvaise évolution</b> .....	<b>25</b>
<b>IV. Discussion</b> .....	<b>27</b>
<b>A. Résultats</b> .....	<b>27</b>
<b>B. Efficacité des inhibiteurs des points de contrôle immunitaire dans le mélanome oculaire métastatique (Markus Heppt et al., European Journal Of Cancer).</b> .....	<b>28</b>
<b>C. Tableau comparatif</b> .....	<b>28</b>
<b>V. Conclusions</b> .....	<b>31</b>
<b>VI. Annexe : analyses univariées et multivariées</b> .....	<b>32</b>
<b>VII. Bibliographie</b> .....	<b>33</b>

# I. Introduction

## A. Généralités sur le mélanome oculaire

### 1. Épidémiologie

Le mélanome oculaire est un cancer rare : en Belgique, on diagnostique 7 à 8 nouveaux cas par million d'habitants et par an. Cependant, il s'agit de la tumeur intraoculaire la plus fréquente chez l'adulte. Celle-ci peut trouver sa source au niveau de l'iris (3-5%), du corps ciliaire (5-8%) ou encore de la choroïde (85-90%).

Le mélanome oculaire représente 3 à 5% des mélanomes. L'âge moyen d'apparition de la maladie se situe entre 60 et 65 ans.

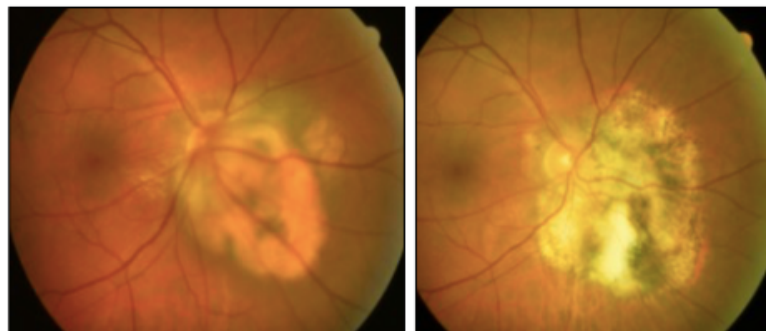
L'incidence varie selon plusieurs facteurs, notamment le sexe masculin et la race.

Différents facteurs de risque de développer un mélanome oculaire ont été identifiés, principalement :

- L'exposition aux rayons ultraviolets
- Les yeux clairs

### 2. Présentation, diagnostic et pronostic

#### 2.1 Présentation et diagnostic



*Figure 1 : mélanome oculaire*  
*Source : cours d'ophtalmologie du Pr de Potter - UCLouvain*

La présentation la plus commune consiste en une **vision trouble** (37,8% des cas). Cependant, certains patients peuvent rester **asymptomatiques** très longtemps (asymptomatiques au diagnostic dans 30,2% des cas).

### **Autres symptômes :**

- Photopsie (8,6% des cas) : le patient perçoit des lumières, des flashes, ... ;
- « Floaters » (7%) : dépôts dans l'humeur vitrée ;
- Réduction du champ visuel (6,1%) ;
- Plus rarement : tumeur visible (3,1%), douleur (2,4%), métamorphopsie (perte de la vision des lignes droites) (2,2%).

La plupart des tumeurs oculaires peuvent être diagnostiquées sur base de l'examen clinique uniquement. Celui-ci peut être complété par un examen du fond d'œil, une angiographie, une biopsie par aspiration à l'aiguille fine ou une imagerie oculaire spécialisée comme les ultrasons et l'angiographie à la fluorescéine.

### **2.2 Pronostic**

Le pronostic est excellent lorsque la tumeur est localisée. La chirurgie et la radiothérapie permettent un excellent contrôle local.

Le taux de survie sans métastase est de 92% à 5 ans du diagnostic. Malheureusement, 50% des patients vont développer un cancer métastatique. Le principal site métastatique est hépatique. La moyenne de survie lorsque la maladie est métastatique est d'environ 6 mois.

Les principaux **facteurs pronostiques** sont :

- **L'âge** au moment du diagnostic (péjoratif au-delà de 65 ans) ;
- Le **type** histologique de la tumeur ;
- Le plus grand **diamètre** métastatique hépatique ;
- La **localisation** de la tumeur (péjoratif si tumeur antérieure).

Les facteurs pronostiques de survie à long terme dans le mélanome oculaire métastatique ont été recherchés<sup>1</sup>. Après classement des patients en deux catégories : *long term survival* (survie > 12 mois) et *short term survival* (survie < 12 mois), ils ont observé que les patients du premier groupe étaient souvent plus jeunes (< 65 ans), avec un diamètre de la plus grande métastase hépatique plus faible que les patients du deuxième

---

<sup>1</sup> Daniel Lorenzo et al., Prognostic factors and decision tree for long-term survival in metastatic uveal melanoma. Cancer Res Treat. 2018; 50 (4): 1130-1139.

groupe. D'autres variables ont été associées à la survie à long terme : un faible indice ECOG, le patient asymptomatique et une biologie hépatique normale, ainsi qu'un taux de LDH non perturbé.

Une autre étude<sup>2</sup> a également cherché à identifier des facteurs pronostiques associés à une survie globale diminuée. Ceux-ci sont : l'âge avancé au moment du diagnostic, un score ECOG d'au moins 1, la présence de métastases hépatiques, le diamètre de la plus grande métastase hépatique, un NLR (*neutrophil lymphocyte ratio*) élevé, ainsi que des taux de LDH et de phosphatase alcaline élevés. Les patients ayant reçu un traitement chirurgical en première ligne ont également montré une survie globale supérieure à ceux ayant reçu un autre traitement de première ligne.

Enfin, une dernière étude<sup>3</sup> a également identifié qu'un taux élevé de CRP et qu'un *relative eosinophil count* < 1,5% étaient des facteurs de mauvais pronostic.

### **3. Le mélanome oculaire métastatique**

Les principaux sites de métastases du mélanome oculaire sont :

- Le **foie**
- Le **poumon**
- La **peau et les tissus mous**
- Les **os**
- Quelques localisations rares ont également été rapportées comme les ganglions, l'estomac, la rate, le pancréas, le cerveau, le rétropéritoine et le médiastin.

Environ 50% des patients chez qui le diagnostic de mélanome oculaire a été posé présentent une récurrence métastatique, en moyenne dans les 2 ans et demi suivant le diagnostic, et décèdent dans les 10 ans suivant le diagnostic.

---

<sup>2</sup> Mathew N. Nicholas et al., Prognostic factors for first-line therapy and overall survival of metastatic uveal melanoma: the Princess Margaret Cancer Center experience.

<sup>3</sup> Markus V. Heppt et al., Prognostic factors and outcomes in metastatic uveal melanoma treated with programmed cell death-1 or combined PD-1/cytotoxic T-lymphocytes antigen-4 inhibition. *European Journal of Cancer* 82 (2017) 56-65

Le gène prédisposant à la formation de métastases a été identifié, il s'agit du gène **BAP1** (*BRCA1 associated protein 1*), situé sur le bras court du chromosome 3. Il s'agit d'un gène suppresseur de tumeur. Dès lors, la monosomie 3 constitue un des facteurs de risque principaux de développer une maladie métastatique. Des mutations somatiques, provoquant une inactivation de ce gène BAP1, ont été retrouvées chez 84% des patients présentant une maladie métastatique. Même si la mutation de ce gène est mise en évidence chez le patient, aucun traitement adjuvant n'a, à l'heure actuelle, permis de diminuer le risque de récurrence.

Une étude publiée en 2014 a montré que les patients présentant une mutation dans le gène BAP1 et une absence d'expression de la protéine BAP1 avaient presque 8 fois plus de risque de présenter une récurrence métastatique par rapport aux patients ne présentant pas ces changements.

Concernant le suivi de ces patients atteints de mélanome oculaire, il n'y a pas de *guidelines* établies. Aux Cliniques Universitaires Saint-Luc (CUSL), on effectue une prise de sang, une radio du thorax et une échographie hépatique tous les 6 mois jusqu'à 10 ans après le diagnostic.

#### ***4. Incidence et facteur de risque de présenter une rechute***

Le travail d'un étudiant en médecine, François Dall'Armellina, réalisé en 2013 sur 710 patients traités aux CUSL, montre un taux de rechute métastatique de 18,9%. Le taux de récurrence intraoculaire était lui de 4,5%.

Les facteurs de risque de développer une récurrence qui furent mis en évidence dans cette étude étaient :

- L'âge ;
- La taille de la tumeur ;
- Les stades COMS et TNM de la tumeur oculaire ;
- La configuration de la tumeur de type diffuse ou de type histologique mixte.

Cette même étude ne montre pas de différence significative de survie (depuis la date du diagnostic de la tumeur primitive) pour les patients chez qui la récurrence fut découverte

par un dépistage, par rapport à ceux chez qui elle a été découverte par l'apparition de symptômes.

## **5. Traitements**

### **5.1 Traitement du mélanome oculaire localisé**

Le traitement du mélanome oculaire non métastatique est essentiellement **local**. Différents choix thérapeutiques existent :

- Énucléation (ablation complète du globe oculaire) ;
- Thermothérapie transpupillaire (traitement par rayon laser focalisé sur la tumeur) ;
- Ablation chirurgicale de la tumeur ;
- Radiothérapie par plaque ou par implantation de grains d'iode radioactifs.

Aux CUSL, le traitement de choix du mélanome oculaire localisé est le traitement par radiothérapie par plaque. En effet, ce traitement permet de conserver la vue. Une étude réalisée à Saint-Luc a montré un taux de récurrence locale de seulement 4,5%.

### **5.2 Traitement du mélanome oculaire métastatique**

Près de 90% des patients qui sont victimes d'une rechute ne présentent que des métastases hépatiques, ce qui est très différent du mélanome cutané. Différentes modalités de traitement ont été étudiées afin de prolonger la survie de ces patients, qui n'est que de 6 mois en moyenne.

D'abord, la chimiothérapie intraveineuse fut développée. On utilise des agents alkylants comme la dacarbazine, mais l'administration de chimiothérapie n'allonge pas la survie, qui reste de 5 à 7 mois en moyenne<sup>4</sup>.

La chirurgie peut être envisagée étant donné la dissémination exclusivement hépatique du mélanome oculaire. Il est possible de pratiquer une chirurgie des métastases hépatiques uniques. Cela a permis d'augmenter la survie des patients de quelques mois mais cette situation clinique est assez rare.

Dès lors, des traitements par chimiothérapie intra-artérielle hépatique ont été proposés. Ceux-ci consistent à injecter un agent chimiothérapeutique, le plus souvent de

---

<sup>4</sup> Jean-François Baurain, Franck Cornelis. Prise en charge des mélanomes oculaires après le traitement de la tumeur primitive.

la cisplatine, dans l'artère hépatique afin de détruire les métastases à ce niveau. Le taux de réponse à ce traitement était de 46% avec une médiane de survie de 11 mois<sup>5</sup>. Les difficultés de ce traitement se situent principalement au niveau du placement du cathéter hépatique, et de l'administration de chimiothérapie par cette voie.

Une étude a comparé le traitement par chimiothérapie intra-artérielle hépatique et par chimiothérapie intraveineuse. Les résultats préliminaires avec la fotémustine montrent une meilleure réponse à la chimiothérapie intra-artérielle mais pas d'augmentation de la survie<sup>6</sup>. De plus, cette modalité de traitement présente des difficultés résidant essentiellement dans le placement du cathéter artériel. Ce traitement par chimiothérapie intra-artérielle a dès lors été abandonné.

L'Institut Roi Albert II, aux CUSL, a étudié le traitement par radiothérapie sélective par voie intra-artérielle hépatique consistant à injecter des microbilles radioactives (*Sir-Sphere*) qui vont s'immobiliser dans les vaisseaux de la métastase et irradier celle-ci de l'intérieur. Ce traitement a, en effet, montré des résultats encourageant dans le traitement des métastases hépatiques de cancers colorectaux. Il n'y a, à ce jour, pas de preuve que ce traitement ait sa place dans l'arsenal thérapeutique du mélanome oculaire métastatique.

Enfin, l'immunothérapie par anticorps anti-CTLA4 et anti-PDL1 a montré une stabilisation des patients et une réponse clinique.

Les stratégies thérapeutiques face à une maladie métastatique tiennent en plusieurs volets : la chimiothérapie intraveineuse par dacarbazine, la chirurgie des métastases hépatiques dans certains cas seulement, la mise en place de soins palliatifs, et enfin l'immunothérapie, qui nous intéressera dans ce travail.

---

<sup>5</sup> Jean-François Baurain, Franck Cornelis. Prise en charge des mélanomes oculaires après le traitement de la tumeur primitive.

<sup>6</sup> Leyvraz S, Suci S, Piperno-Neumann S, et al. Randomized phase III trial of intravenous (IV) versus hepatic intra-arterial (HIA) fotemustine in patients with liver metastases from uveal melanoma: Final results of the EORTC 18021 study. *J Clin Oncol* 30, 2012 (suppl; abstr 8532).

## ***B. Généralités sur l'immunothérapie***

### ***1. L'immunité anti-tumorale***

La croissance tumorale dépend de la capacité des cellules tumorales à échapper au système immunitaire afin de pouvoir croître sans être détruites. Cela explique d'ailleurs que certains cancers soient plus fréquents chez les patients avec un déficit immunitaire, surtout via le déficit en lymphocytes T qui reconnaissent les antigènes tumoraux.

On a découvert des **antigènes associés aux tumeurs** (*tumor associated antigens* - TAA) qui peuvent servir de base pour des vaccinations anti-tumorales. Ces antigènes associés aux tumeurs sont exprimés à la fois sur les cellules de la tumeur, mais également sur des cellules saines.

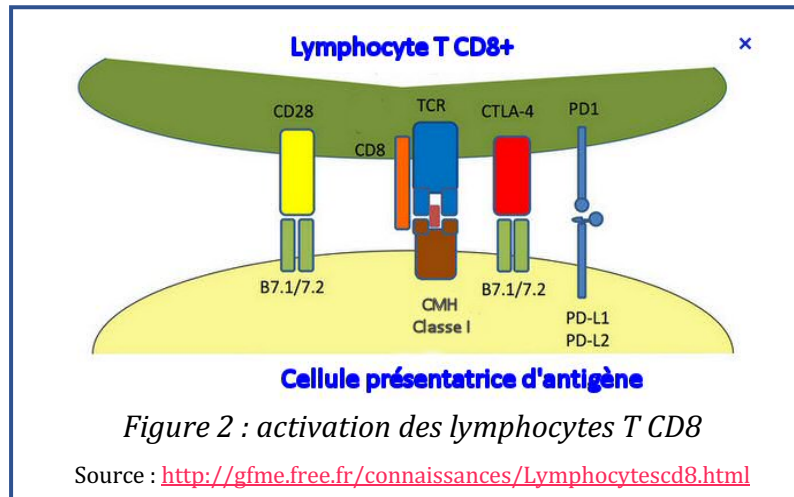
Il existe également des **antigènes spécifiques de tumeur** (*tumor specific antigen* - TSA), qui sont, quant à eux spécifiques aux cellules tumorales et peuvent permettre une vaccination anti-tumorale.

**L'immunothérapie**, vise à stimuler de manière spécifique et délibérée l'immunité acquise des patients. Elle tente donc de stimuler l'immunité anti-tumorale naturellement présente. Malheureusement, ces traitements peuvent entraîner l'apparition de manifestations **d'auto-immunité**, c'est-à-dire que le système immunitaire ne distingue plus les cellules appartenant à l'individu et celles qui lui sont étrangères, et commence à attaquer le « soi ». Cela s'explique par l'inhibition sélective des signaux permettant à la réaction immunitaire de s'arrêter (CTLA-4 d'une part et PD-1 d'autre part). En l'absence de ces signaux, l'activation des lymphocytes T va durer dans le temps et entraîner des lésions des cellules propres à l'individu.

### ***2. Mécanisme d'activation des lymphocytes T***

Les lymphocytes T sont formés dans la moelle osseuse. Ensuite, ils cheminent jusqu'au thymus où ils seront entraînés à tolérer les antigènes du « soi », faisant partie de l'individu. Une fois cette éducation réalisée, ils quittent le thymus et vont se loger dans les organes lymphoïdes secondaires (ganglions, rate) jusqu'à ce que l'organisme ait besoin d'eux.

Les **cellules présentatrices d'antigènes** (CPAg) vont phagocyter des antigènes, qu'elles vont présenter à leur surface via les molécules **CMH** (complexe majeur d'histocompatibilité). Le lymphocyte T va reconnaître, grâce à son **TCR** (*T-cell receptor*) le peptide présenté par la CPAg via son complexe majeur d'histocompatibilité. Chaque lymphocyte T reconnaît spécifiquement un antigène particulier.



Cependant, la reconnaissance du peptide antigénique par le TCR du lymphocyte T ne suffit pas à initier une réponse immunitaire. D'autres **interactions récepteurs-ligands** doivent avoir lieu entre la CPAg et le lymphocyte T :

- Le complexe TCR et le corécepteur CD4/CD8 reconnaissent le complexe CMH-peptide ;
- La liaison est stabilisée par des molécules d'adhésion ;
- Des récepteurs du lymphocyte T reconnaissent des molécules de co-stimulation présentes sur la CPAg. Parmi celles-ci, on trouve le récepteur CD28, exprimé sur les cellules T, qui se lie à un peptide B7 exprimé par les CPAg activées. C'est ce peptide B7 qui est absent au niveau thymique et qui conduit à la sélection thymique en entraînant l'anergie des lymphocytes « anti-soi ».

Cet ensemble d'interactions entre le lymphocyte T et la cellule présentatrice d'antigène forme la **synapse immunologique**.

### **2.1 Rôle du couple CTLA4-B7**

Comme mentionné précédemment, il existe des **molécules de co-stimulation** permettant d'initier la réponse immunologique après reconnaissance par le TCR du lymphocyte T du peptide présenté par la CPAg.

Parmi ceux-ci, on trouve le **récepteur CD28**, présent à la surface des lymphocytes T, qui reconnaît son ligand, **B7**, exprimé par les CPAg activées.

**CTLA4** est un second récepteur pour B7, avec une affinité pour celui-ci supérieure à celle de CD28. Cependant, CTLA4 est un récepteur **inhibiteur** de la réaction lymphocytaire. L'expression de CTLA4 à la surface des lymphocytes T est induite au cours de leur activation, au contraire de CD28 qui est présent de manière constitutive.

Une fois activé, le lymphocyte T n'exprime que le récepteur CD28, qui va se lier à B7. Par la suite, le lymphocyte T va se couvrir progressivement de CTLA4, qui vont se lier à tous les B7 disponibles, puisqu'ils ont une affinité supérieure, et entraîner une inhibition du lymphocyte T.

### **2.2 Rôle du couple PD1-PDL1**

**PD1** est aussi un récepteur inhibiteur inductible exprimé à la surface des lymphocytes T. Il se lie à son ligand **PDL1** ou **PDL2** exprimé à la surface des CPAg (mais aussi par de nombreuses cellules tumorales). La liaison de PD1 à PDL1 peut être comparée à un interrupteur, qui met le lymphocyte sur « OFF ». Cela permet d'assurer l'homéostasie de la réaction immunitaire, sans laquelle les lymphocytes activés n'auraient aucun moyen de s'arrêter et commenceraient à attaquer les cellules du « soi ».

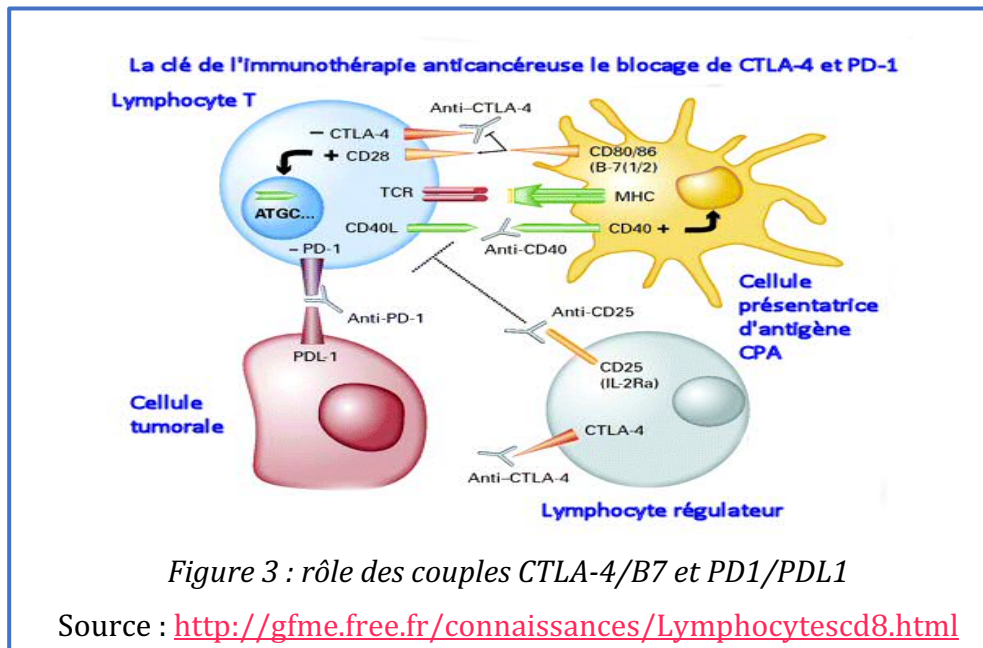
Ce mécanisme est exploité par certaines tumeurs, qui expriment le ligand PDL1 à la surface de leurs cellules afin de maintenir les lymphocytes T susceptibles de les reconnaître à l'état inactif et inhiber ainsi la réaction immunitaire anti-tumorale.

## **3. Application à des traitements d'immunothérapie**

Comme nous l'avons expliqué ci-dessus, l'activité des lymphocytes T est normalement inhibée par CTLA4, une fois que celui-ci s'est lié à B7. Le développement **d'anticorps anti-CTLA4** permet donc d'empêcher l'inhibition des lymphocytes T et donc de renforcer l'immunité contre la tumeur. C'est le cas de **l'ipilimumab**.

Des anticorps anti-PD1 ont également été développés dans le même but : PD1, une fois lié à PDL1, étant un inhibiteur des fonctions lymphocytaires, si on inhibe ce récepteur par

des anticorps, la réaction lymphocytaire sera intensifiée, notamment contre les cellules tumorales. Il s'agit du **nivolumab** et du **pembrolizumab**.



Étant donné ces mécanismes d'action, on comprend aisément que le traitement par inhibiteurs des points de contrôle immunitaire peut s'accompagner de nombreuses manifestations d'auto-immunité.

#### ***4. Efficacité des inhibiteurs de point de contrôle immunitaire dans le mélanome cutané métastatique***

Cette section se base sur la lecture de plusieurs articles traitant de l'efficacité des inhibiteurs des points de contrôle immunitaires dans le traitement du mélanome cutané métastatique.

##### ***4.1 Efficacité***

Les études de phase III concernant le traitement par **anticorps anti-CTLA4** (ipilimumab) visaient à comparer un groupe de patients ayant reçu le traitement par ipilimumab et dacarbazine (agent chimiothérapeutique) et un groupe de patients traités par la dacarbazine seule.

Les résultats montrent qu'après 3 ans, 21% des patients traités par ipilimumab et dacarbazine étaient en vie, contre 12% dans le groupe contrôle (dacarbazine seule). Cette étude a montré que l'ipilimumab semble aussi efficace seul qu'en association avec la

dacarbazine. L'ipilimumab apporte un bénéfice indiscutable chez 20% des patients, avec un effet qui se maintient au cours du temps<sup>7</sup>.

Des études de phase III concernant les **anticorps anti-PD1** (nivolumab) montrent que les taux de réponse sont autour de 40% pour une dose de 3mg/kg avec une réponse durable chez la plupart des patients. Le nivolumab semble montrer une efficacité clinique supérieure par rapport à l'ipilimumab, et des effets secondaires moins nombreux<sup>8</sup>.

Cette même étude a également analysé la réponse à un **traitement associant l'ipilimumab et le nivolumab**. Les résultats semblent bénéfiques, avec une réponse chez 40% des patients<sup>9</sup>. Malheureusement, les effets secondaires de l'association sont plus sévères qu'avec les médications seules. En effet, on retrouve des effets secondaires sévères chez 50% des patients traités par cette association.

#### ***4.2 Effets secondaires rapportés***

Les principaux effets secondaires du traitement par **ipilimumab** sont d'ordre immunologique et touchent principalement la peau, le tube digestif, le foie et l'axe hypothalamo-hypophysaire.

- **Peau** : les manifestations cutanées sont le plus souvent de grade modéré. On a décrit un prurit (20 à 26,5% des patients) ainsi d'une éruption maculo-papuleuse diffuse après 1 à 2 semaines de traitement (17 à 68% des patients). Pour cette dernière, un traitement symptomatique par antihistaminiques et dermocorticoïdes s'est montré efficace.
- **Tube digestif** : atteinte colique avec des diarrhées voire une colite avérée (25 à 50% des patients). Les diarrhées peu sévères sont traitées par loperamide et rééquilibration hydroélectrolytique. Si l'atteinte est plus sévère, un traitement par corticoïdes par voie orale est recommandé.
- **Foie** : hépatite d'apparence auto-immune.

---

<sup>7</sup> Caroline Robert, Christina Mateus. Mélanome – thérapeutique par les médications : anticorps anti-CTLA4 et anti-PD1. Page 301.

<sup>8</sup> Caroline Robert, Christina Mateus. Mélanome – thérapeutique par les médications : anticorps anti-CTLA-4 et anti-PD1. Page 305

<sup>9</sup> Caroline Robert, Christina Mateus. Mélanome – thérapeutique par les médications : anticorps anti-CTLA-4 et anti-PD1. Page 305.

- **Atteintes endocriniennes** : hypophysite (1 à 8% des patients). Contrairement aux effets indésirables cités ci-dessus, les atteintes de l'hypophyse sont souvent irréversibles et impliquent une substitution hormonale à vie.
- **Rarement** (moins de 3% des patients) : pancréatite, atteinte oculaire, complications neurologiques de type neuropathies sensitives ou motrices, quelques rares cas de myasthénie, polyradiculonévrite, encéphalopathie, glomérulopathie et thrombopénies auto-immunes ont été publiés.

Les effets secondaires sévères sont beaucoup moins fréquents avec le nivolumab par rapport à l'ipilimumab et surviennent chez environ 4% des patients.

Parmi les effets secondaires du traitement par **nivolumab**, on rapporte des éruptions cutanées, des vitiligos, des atteintes endocriniennes (surtout thyroïdiennes), une fatigue chronique. Les atteintes coliques et hépatiques sont rares.

## **II. Objectifs, méthodes et matériel pour l'étude**

### ***A. Objectifs de l'étude***

Permettre de mettre en évidence les caractéristiques cliniques, tumorales et biologiques des patients considérés comme « survivants à long terme » (plus de 2 ans) après avoir reçu un traitement par inhibiteur des points de contrôle immunitaires dans le cadre d'un mélanome oculaire métastatique.

La découverte des inhibiteurs des points de contrôle immunitaire a révolutionné le traitement et le pronostic du mélanome cutané métastatique. Cependant, il n'existe pas encore d'information exhaustive concernant leur possible efficacité dans le traitement du mélanome oculaire métastatique.

Les Cliniques Universitaires Saint-Luc sont un centre de référence en matière de traitement du mélanome oculaire et nous souhaitons, par le biais de ce travail, analyser les différentes réponses des patients atteints d'un mélanome oculaire métastatique à ce nouveau traitement, afin de comparer ces résultats à ceux publiés pour d'autres traitements du mélanome oculaire métastatique.

Ces données permettront de connaître la pertinence de l'utilisation de ces nouveaux traitements dans la prise en charge du mélanome oculaire métastatique.

### ***B. Méthode et matériel***

Cette étude rétrospective est basée sur l'analyse des dossiers de 63 patients atteints d'un mélanome oculaire métastatique traités aux Cliniques Universitaires Saint-Luc par inhibiteurs des points de contrôle immunitaire jusqu'en 2019.

Les critères d'inclusion étaient :

- D'avoir été atteint d'un mélanome oculaire métastatique,
- D'avoir été traité aux CUSL,
- D'avoir reçu un traitement par inhibiteur des points de contrôle immunitaire avant 2019.

Durant l'année 2019, les données des patients ont été collectées et réparties en différentes catégories :

- **Caractéristiques démographiques** (nom, prénom, numéro d'identification, date de naissance, âge et sexe) ;
- **Caractéristiques de base des patients** (poids, taille, BMI, score ECOG, comorbidités). Les patients ont été répartis en différentes catégories selon qu'ils n'aient aucune comorbidité, qu'ils en aient une ou deux, ou qu'ils en aient plus de deux.
- **Données biologiques** (LDH, CRP, phosphatase alcaline, hémoglobine, gamma-GT, éosinophiles, lymphocytes, neutrophiles, ratio neutrophiles-lymphocytes). Les patients ont été répartis en 3 catégories selon que les taux biologiques de LDH, CRP, PA et GGT étaient normaux (inférieurs à la limite supérieure de la normale), inférieurs à deux fois la limite supérieure de la normale ou supérieurs à deux fois la limite supérieure de la normale.
- **Caractéristiques de base de la tumeur** (date du diagnostic, stadification initiale, durée avant la maladie métastatique, date de la récurrence, site(s) métastatique(s), taille de la plus grande métastase hépatique, présence de métastases osseuses, traitements antérieurs).  
Les patients ont été répartis en 3 catégories en fonction du fait qu'ils souffrent d'une maladie métastatique exclusivement hépatique, d'une maladie métastatique hépatique et extra-hépatique ou d'une maladie métastatique exclusivement extra-hépatique.
- **Traitement de la maladie métastatique** (type de traitement, nombre de cures, date de la première cure, toxicité éventuelle) ;
- **Résultats** (réponse, date de progression éventuelle, traitement ultérieur, décès éventuel, date du dernier suivi).

Sur base de ces données, nous avons effectué différentes analyses statistiques :

- Survie globale et survie sans progression ;
- Analyse multivariée des différents facteurs pronostiques d'évolution péjorative.

### III. Analyse des données

#### A. Caractéristiques des patients

Cette étude rétrospective a été réalisée sur base des données de 63 patients traités par des inhibiteurs des points de contrôle immunitaire pour un mélanome oculaire métastatique, aux CUSL jusqu'en 2019.

Celle-ci comporte 57,14% d'hommes et 42,86% de femmes. L'âge médian au moment du diagnostic est de 63 ans.

Le BMI médian est de 26,12.

Des comorbidités étaient retrouvées chez 79,37% des patients au moment du diagnostic.

Concernant l'état général des patients : 49,21% des patients avaient un score ECOG de 0 ; 46,03% avaient un score ECOG de 1 et 3,17% d'entre eux avaient un score ECOG de 2.

Nombre de patients inclus	63
Age médian au moment du diagnostic	63 ans
Sexe :	
- Féminin	42,86%
- Masculin	57,14%
BMI médian	26,12
Score ECOG	
- 0	49,21%
- 1	46,03%
- 2	3,17%
Comorbidité(s)	
- Présente(s)	79,37%
- Absente(s)	20,63%
Nombre de comorbidités :	
- 0	N= 14
- 1 ou 2	N= 31
- > 2	N= 6
- Manquantes	N= 12
Caractéristiques biologiques :	Médian :
- Neutrophiles	4,32 x10(3)/ $\mu$ L
- Lymphocytes	1,67 x10(3)/ $\mu$ L
- NLR	2,694
- Hémoglobine	14,2 g/L
- Eosinophiles	0,12 x10(3)/ $\mu$ L

Tableau 1 : caractéristiques des patients

Les analyses biologiques sont reprises dans le tableau ci-dessous. Nous avons analysé les taux de protéines C-réactive (CRP), de phosphatases alcalines (PA), de lactate

déshydrogénase (LDH) et de gamma-GT (GGT). Nous avons réparti les patients en trois catégories :

- Catégorie 1 : ceux ayant une valeur biologique inférieure à la limite supérieure de la normale ;
- Catégorie 2 : ceux ayant une valeur biologique supérieure à la normale mais inférieure à deux fois la limite supérieure de la normale
- Catégorie 3 : ceux ayant une valeur biologique supérieure à deux fois la limite supérieure de la normale.

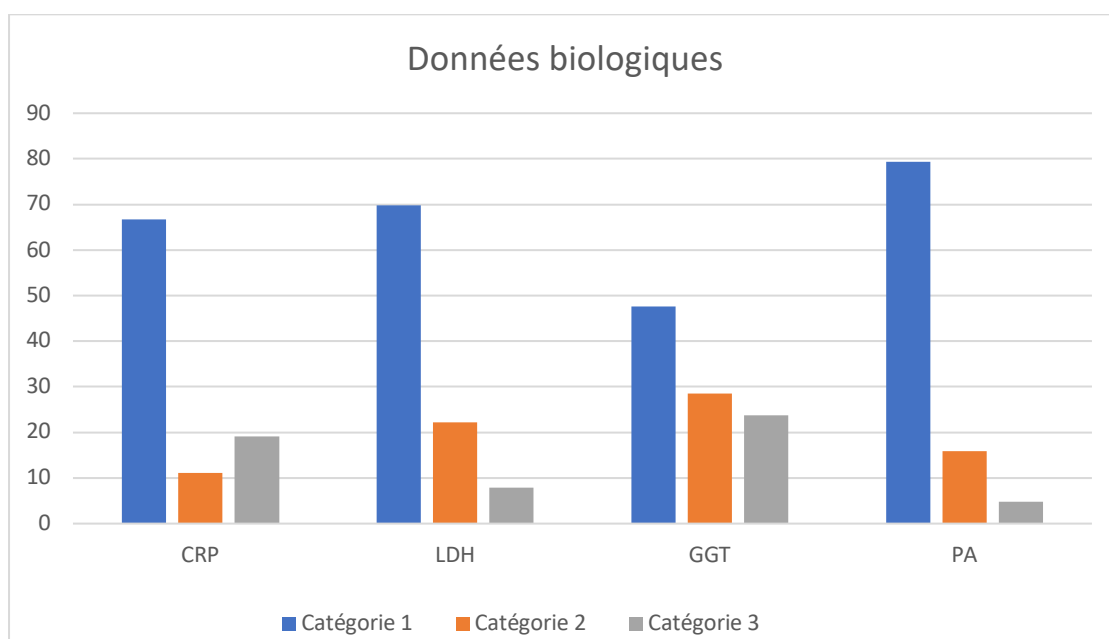


Figure 4 : répartition des données biologiques pour la CRP, les PA, les GGT et les LDH

	Catégorie 1	Catégorie 2	Catégorie 3
CRP	66,66%	11,11%	19,05%
LDH	69,84%	22,22%	7,94%
PA	79,36%	15,87%	4,76%
GGT	47,62%	28,57%	23,81%

Tableau 2 : caractéristiques biologiques

### ***B. Caractéristiques de la tumeur primitive***

Nous remarquons que 47,62% des patients inclus dans l'étude présentaient déjà une maladie avancée au moment du diagnostic avec une tumeur primitive de stade T supérieur à T4.

La durée moyenne entre le traitement initial et la récurrence métastatique est de 40,9 mois, soit plus de 3 ans.

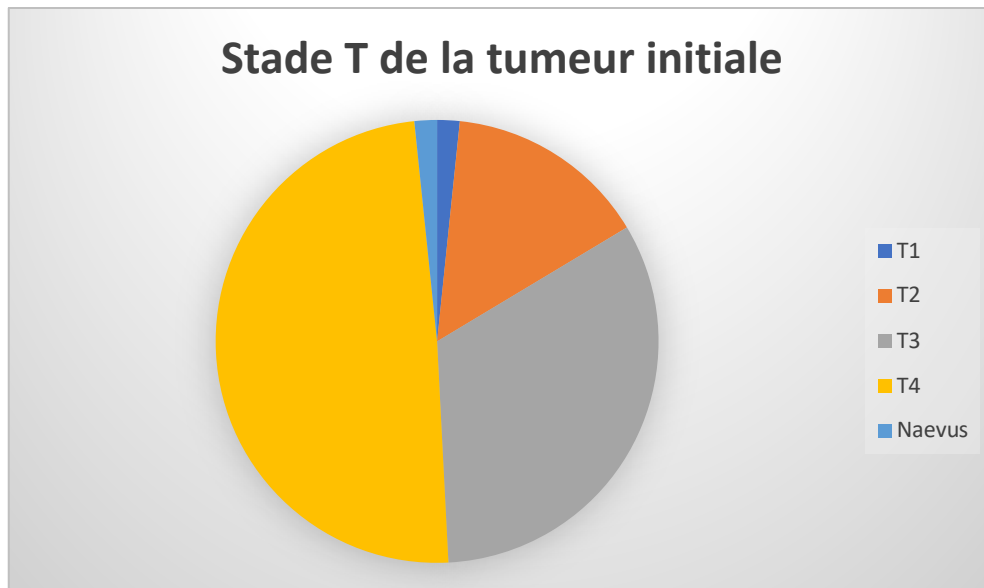
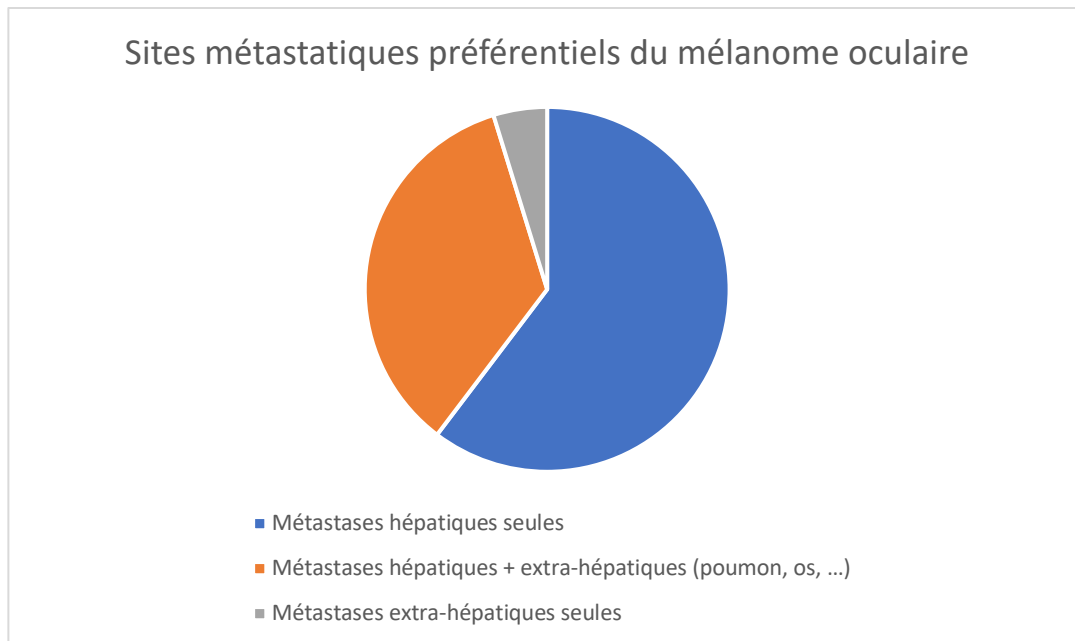


Figure 5 : stadification T de la tumeur initiale

Nombre de patients inclus		63
<b>Stadification initiale</b>		
- Naevus		1,59%
- T1a		1,59%
- T2a		14,29%
- T3		7,94%
- T3a		12,70%
- T3b		9,52%
- T3d		1,59%
- T4		1,59%
- T4a		14,29%
- T4b		23,81%
- T4c		3,17%
- T4d		4,76%
Durée entre le traitement initial et l'apparition d'une maladie métastatique		Moyenne : 40,9 mois Médian : 24 mois
Présence d'une maladie extrahépatique		39,68%
Nombre de sites métastatiques		Moyen : 1,7 Médian : 1
<b>Sites métastatiques</b>		
- Métastases hépatiques uniquement		60,32%
- Métastases hépatiques et extra-hépatiques		34,92%
- Métastases extra-hépatiques uniquement		4,76%
<b>Nombre de métastases hépatiques</b>		
- Entre 1 et 4		33,33%
- Entre 5 et 9		6,35%
- Plus de 10		55,56%
Présence de métastases osseuses		19,05%

Tableau 3 : caractéristiques de base de la tumeur initiale



*Figure 6 : sites métastatiques préférentiels du mélanome oculaire*

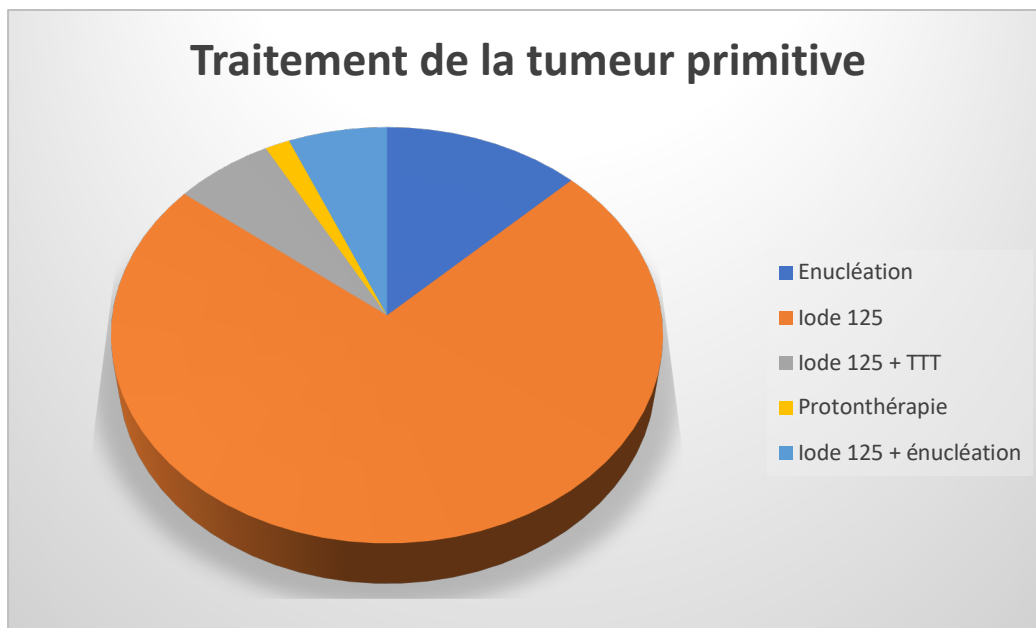
Nous observons sur ce graphe que le principal site métastatique est le foie. En effet, 95,24% des patients inclus dans notre étude ont présenté une ou plusieurs métastase(s) hépatique(s).

Des métastases extra-hépatiques sont rencontrées dans 39,68% des cas, les sites les plus fréquents étant le poumon (19,05% des patients ont présenté une métastase pulmonaire) et les os (19,05% des patients ont présenté une métastase osseuse).

Nous observons également que 60,32% des patients présentaient une maladie métastatique exclusivement hépatique, 34,92% des patients souffraient d'une maladie métastatique hépatique et extra-hépatique et 4,76% des patients souffraient d'une maladie métastatique extra-hépatique uniquement.

### ***C. Traitement de la tumeur primitive***

La radiothérapie par plaque d'iode 125 constitue la modalité la plus utilisée pour le traitement de la tumeur primitive. En effet, 71,43% des patients inclus dans notre étude en ont bénéficié.



*Figure 7 : traitement de la tumeur primitive*

Nombre de patients inclus		63
<b>Traitement de la tumeur primitive :</b>		
- Énucléation seule		12,7%
- Radiothérapie par plaque iode 125 seule		73,02%
- Protonthérapie seule		1,59%
- Plaque iode 125 + thermo thérapie transpupillaire		6,35%
- Plaque iode 125 + énucléation		6,35%
<b>Traitement de 1<sup>e</sup> ligne de la maladie métastatique :</b>		
- Chimiothérapie seule		33,33%
- Chirurgie seule		1,59%
- Chimiothérapie + chirurgie		4,76%
- Sir-Sphere seule		1,59%
- Sir-Sphere + chimiothérapie		3,17%
- Radiothérapie + chirurgie		1,59%
- Immunocore		1,59%
- IMCGP100		3,17%
- Laser Diode + chirurgie + chimiothérapie		1,59%
- Chirurgie + Sir Sphere + chimiothérapie		1,59%
- Radiothérapie + chimiothérapie		1,59%
- Pas de traitement de 1 <sup>e</sup> ligne		44,44%

*Tableau 4 : traitements de la tumeur primitive*

## D. Traitement par inhibiteur des points de contrôle immunitaire et toxicité

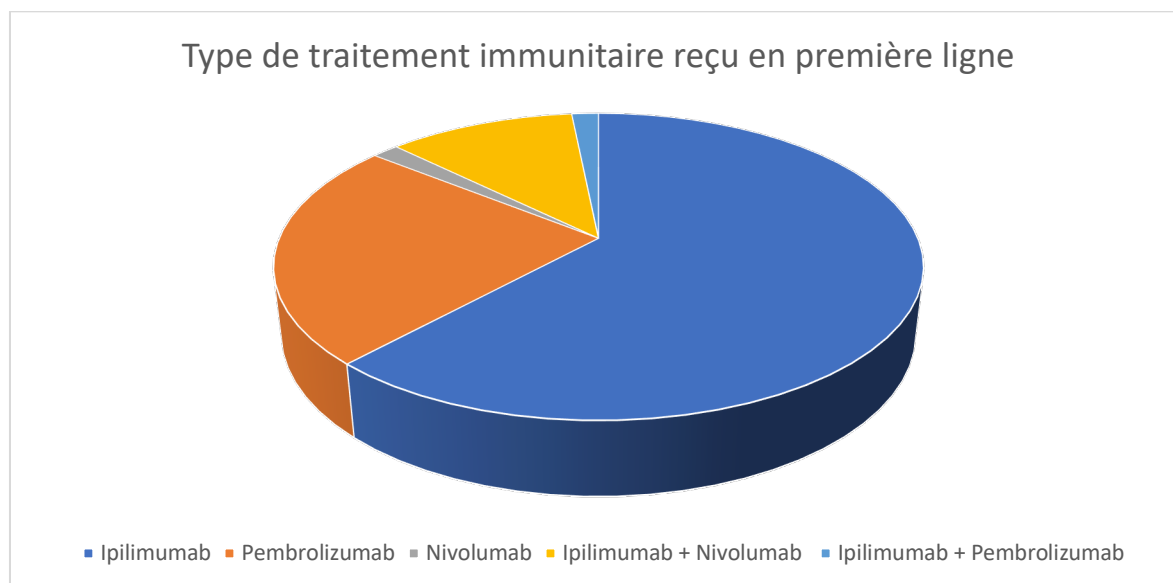


Figure 8 : type de traitement immunitaire reçu en première ligne

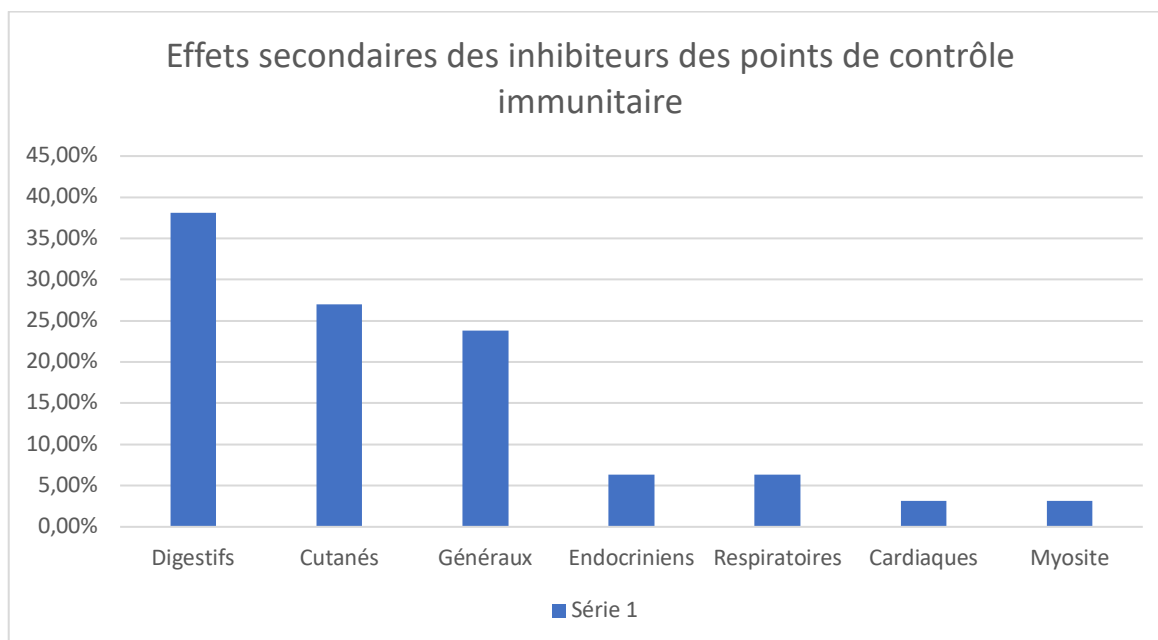
Quinze patients ont reçu du pembrolizumab seul (soit 23,81% des patients inclus dans l'étude), 39 patients ont reçu de l'ipilimumab (soit 61,9% des patients inclus dans l'étude), 1 patient a reçu du nivolumab seul (1,59% des patients inclus dans l'étude), 7 patients ont reçu une combinaison d'ipilimumab et de nivolumab (11,11% des patients inclus dans l'étude) et enfin 1 patient a reçu une combinaison d'ipilimumab et de pembrolizumab (1,59% des patients inclus dans l'étude).

Le nombre de cures administrées est compris entre 1 cure et 9 cures, avec une médiane de 4 cures.

Nombre de patients inclus	63
Type d'immunothérapie :	
- Ipilimumab seul	61,9%
- Pembrolizumab seul	23,81%
- Nivolumab seul	1,59%
- Ipilimumab + Nivolumab	11,11%
- Ipilimumab + Pembrolizumab	1,59%
Nombre de cures d'immunothérapie :	
- 1 cure	6,35%
- 2 cures	12,7%
- 3 cures	11,11%
- 4 cures	57,14%
- 5 cures	1,59%
- 6 cures	1,59%
- 7 cures	0

- 8 cures	3,17%
- 9 cures	4,76%
- Données manquantes	1,59%
<b>Toxicité post-immunothérapie</b>	<b>60,32%</b>
- Asthénie grade 1	N= 9
- Asthénie grade 2	N= 4
- Asthénie grade 3	N= 1
- Diarrhée grade 1	N= 4
- Diarrhée grade 2	N= 1
- Diarrhée grade 3	N= 2
- Nausées	N= 4
- Anorexie	N= 2
- Douleurs épigastriques	N= 5
- Cutanée (prurit + eczéma)	N= 16
- Rash cutané IV nécessitant hospitalisation	N= 1
- Cardiomyopathie	N= 2
- Hypophysite	N= 3
- Myosite	N= 2
- Colite	N= 4
- Dyspnée	N= 2
- Pneumopathie interstitielle	N= 2
- Hypothyroïdie	N= 1
- Syndrome grippal	N= 1
- Hépatite auto-immune	N= 1
- Rectorragies	N= 1

*Tableau 5 : traitement par inhibiteurs des points de contrôle immunitaire et toxicité*

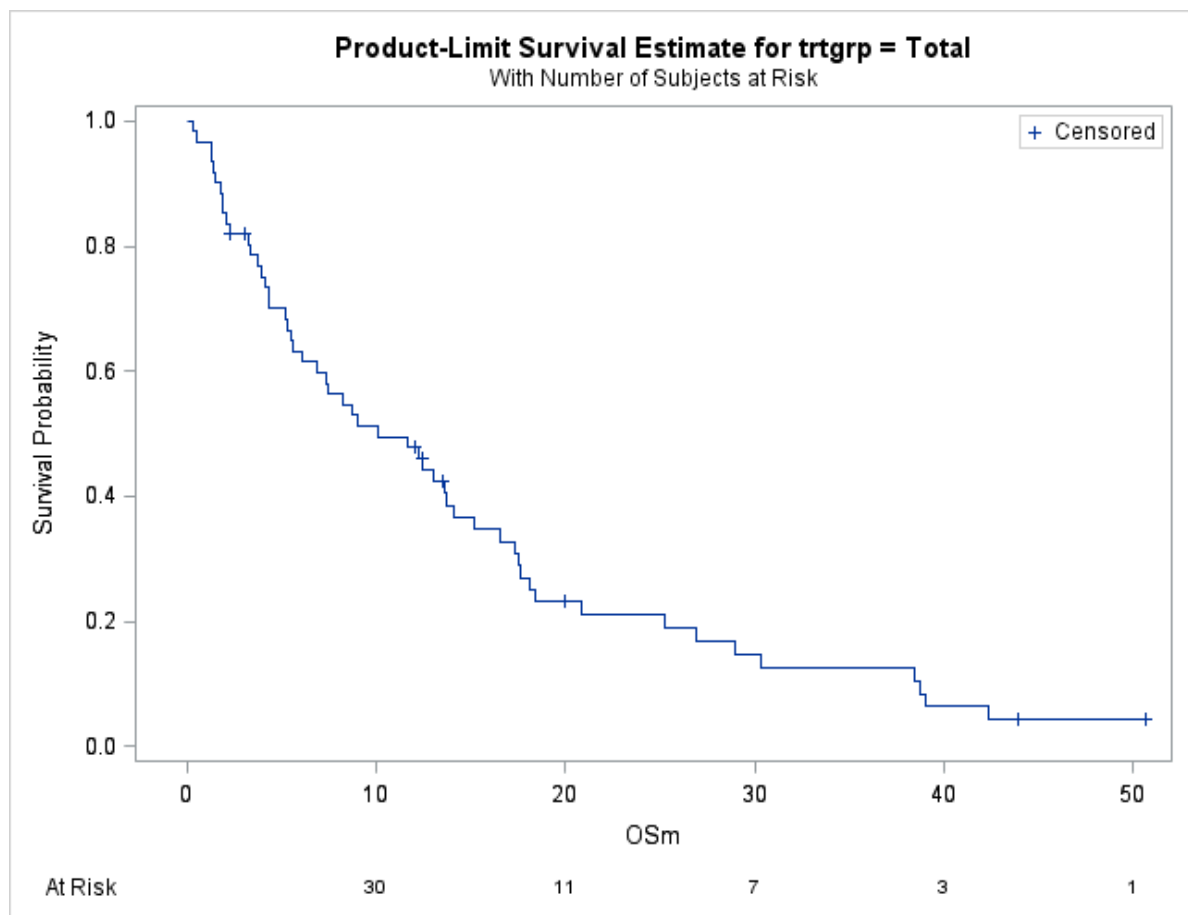


*Figure 9 : effets secondaires les plus représentés*

On note que 60,32% des patients inclus dans l'étude ont constaté des effets secondaires.

Ce graphe représente le pourcentage de patients ayant présenté divers effets secondaires. Un patient peut avoir présenté plusieurs effets indésirables et donc être repris dans plusieurs catégories. Nous remarquons que les effets secondaires les plus représentés sont d'ordre digestif (diarrhées de grade 1, 2 ou 3, nausées, douleurs épigastriques, colites, rectorragies et anorexie). Ils sont suivis par les manifestations cutanées comprenant le prurit, les eczémas et le rash. Suivent les effets secondaires généraux, représentés par les syndromes grippaux et l'asthénie de grade 1, 2 ou 3. Parmi les effets endocriniens, on note quelques cas d'hypophysite et d'hypothyroïdie. Les effets secondaires respiratoires comprennent de la dyspnée et des pneumopathies interstitielles. On retrouve également des cardiomyopathies et des myosites.

### ***E. Survie globale***



*Figure 10 : survie globale selon la méthode de Kaplan-Meier*

Nous nous sommes intéressés à la survie globale sous traitement par inhibiteurs des points de contrôle immunitaire. La méthode de Kaplan-Meier nous permet de calculer une médiane de survie de 10,07 mois. On observe également que 63,2% des patients inclus dans l'étude sont toujours en vie après 6 mois. Après 24 mois, 21% des patients sont toujours vivants.

Caractéristiques	Total : N= 61	
<b>Statut vital</b>	Patient en vie	8 (13,1%)
	Patient décédé	53 (86,9%)
<b>Estimation Kaplan-Meier de la survie globale (mois)</b>	Médian	10,07
	CI 95	5,63 – 14,11
	Minimum	0,3
	Maximum	50,7
	Taux de survie à 6 mois	63,2%
	Taux de survie à 2 ans	21%

Tableau 6 : survie globale

## ***F. Analyse multivariée des facteurs pronostiques de mauvaise évolution***

Nous avons effectué des analyses univariées de différents facteurs :

- BMI
- Données biologiques : CRP, LDH, GGT, PA, NLR, taux d'éosinophile
- Sexe
- Type de traitement reçu
- Age
- Nombre de comorbidités
- Durée entre le traitement initial et le développement de métastases
- Présence d'une maladie extra-hépatique et le nombre de cures

Ceci nous permettra d'identifier les facteurs ayant une influence sur la survie globale. Ces analyses ont été réalisées selon un modèle de *Cox Proportional Hazard*.

Nous avons ensuite réalisé une analyse mutivariée après exclusion des patients ayant reçu un traitement par nivolumab, c'est-à-dire sur un total de 52 patients, ayant reçu un traitement par ipilimumab ou pembrolizumab seul. Cela nous permettra de tenir compte du type de traitement immunologique.

De cette analyse multivariée sont sortis les facteurs suivants comme ayant une influence négative statistiquement significative sur la survie globale :

- Une CRP supérieure à deux fois la normale,
- Des gamma-GT supérieures à deux fois la normale,
- Des phosphatases alcalines supérieures à la normale,
- Le traitement par pembrolizumab
- La durée entre le traitement initial et la maladie métastatique.

## IV. Discussion

### A. Résultats

Sur base des différents résultats analysés plus haut, nous avons pu tirer différentes observations :

1. Les différents facteurs influençant péjorativement la survie globale sont : un taux élevé de CRP (supérieur à deux fois la normale), un taux élevé de gamma-GT (supérieur à deux fois la normale), un taux élevé de phosphatases alcalines (supérieur à la normale), un traitement par pembrolizumab, et un intervalle prolongé entre le traitement initial et la maladie métastatique.
2. La survie globale médiane est de 10,07 mois sous traitement par inhibiteurs des points de contrôle immunitaire, contre 6 mois en moyenne avec les autres traitements oncologiques (chimiothérapie principalement). Le taux de survie à 6 mois est de 63,2% des patients inclus dans l'étude, contre un taux de survie de 21% des patients à deux ans.
3. Les effets indésirables principalement rencontrés sont d'ordre cutané (eczéma et prurit chez 26,23% des patients), digestif (diarrhées chez 11,47% des patients) et général (asthénie chez 22,95% des patients).

Cependant, cette étude présente différentes faiblesses que nous allons discuter ici.

D'abord, il s'agit d'une étude rétrospective, c'est-à-dire que celle-ci a été réalisée a posteriori, sur un échantillon limité de patients (63 patients). Ces conclusions ne sont donc peut-être pas généralisables à l'ensemble de la population atteinte de mélanome oculaire métastatique, et d'autres analyses sur de plus grandes cohortes sont nécessaires.

Ensuite, il a été difficile d'effectuer des analyses statistiques de sous-groupes par rapport au traitement au vu du grand nombre de groupes et, par conséquent, du faible nombre de patients inclus dans chaque groupe. En effet, certains patients ont reçu une combinaison de deux agents immuno-thérapeutiques dans le même temps, d'autres ont reçu plusieurs inhibiteurs à la suite l'un de l'autre. Il est donc difficile de pouvoir attribuer la survie à l'une ou l'autre de ces molécules. C'est pour cette raison que les patients ayant reçu une combinaison et ceux ayant reçu du nivolumab ont été exclus de l'analyse multivariée, afin de pouvoir comparer entre eux le groupe « pembrolizumab seul » et le

groupe « ipilimumab seul », et en extraire les marqueurs permettant d'identifier les patients avec une maladie plus indolente.

Par contre, au niveau de la représentativité de l'échantillon, les Cliniques Universitaires Saint-Luc étant un centre de référence en la matière, celles-ci drainent une grande partie des cas de mélanome oculaire métastatique en Belgique. Dès lors, l'échantillon étudié nous semble représentatif de la population générale.

Si nous comparons la survie médiane des patients traités par pembrolizumab seul (14 patients) et ceux traités par ipilimumab seul (39 patients), nous observons que la survie médiane dans le groupe « pembrolizumab seul » est de 5,5 mois contre 12 mois dans le groupe « ipilimumab seul ».

Traitement	Survie médiane
Ipilimumab seul	12 mois
Pembrolizumab seul	5,5 mois

Tableau 7 : survie médiane en fonction du traitement

### ***B. Efficacité des inhibiteurs des points de contrôle immunitaire dans le mélanome oculaire métastatique (Markus Heppt et al., European Journal Of Cancer).***

Cette étude réalisée en 2017 était une étude rétrospective de dossiers de 96 patients atteints d'un mélanome oculaire de stade IV ayant bénéficié d'un traitement par inhibiteurs PD-1 ou inhibiteurs de PD-1 combiné à l'ipilimumab.

Leurs résultats indiquent que le taux de réponse (complète + partielle) pour l'inhibiteur PD-1 seul était de 4,7%, le taux de maladie stable était de 16,5%. Le taux de contrôle de la maladie (réponse complète et partielle + maladie stable) était de 22,6% pour le pembrolizumab et 18,7% pour le nivolumab. La survie sans progression moyenne était de 3,1 mois pour le pembrolizumab et 2,8 mois pour le nivolumab. La survie globale moyenne était de 14 mois pour les patients traités par pembrolizumab et 10 mois pour les patients traités par nivolumab.

### ***C. Tableau comparatif***

Le tableau suivant compare nos résultats à ceux d'autres études ayant pour but d'identifier les facteurs pronostiques de réponse aux traitements par inhibiteurs des points de contrôle immunitaire.

Critère de comparaison	Manon Demonseau, UCLouvain	Markus V. Heppt et al <sup>10</sup> .	Mathew N. Nicholas et al <sup>11</sup> .	Daniel Lorenzo et al <sup>12</sup> .
<b>Type d'étude</b>	Rétrospectif	Rétrospectif	Rétrospectif	Rétrospectif
<b>Nombre de patients inclus dans l'étude</b>	63	96	132	99
<b>Pays d'origine de l'étude</b>	Belgique	Allemagne	Canada	Espagne
<b>Facteurs pronostiques statistiquement significatifs sur la survie globale</b>	Associés à une moins bonne survie : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Taux élevé de CRP</li> <li>- Taux élevé de GGT</li> <li>- Taux élevé de PA</li> <li>- Traitement par pembrolizumab</li> <li>- Intervalle long entre traitement initial et maladie métastatique</li> </ul>	Associés à une moins bonne survie : <ul style="list-style-type: none"> <li>- ECOG status élevé</li> <li>- Taux élevés de LDH</li> <li>- Taux élevé de CRP</li> <li>- REC &lt; 1,5%</li> </ul>	Associés à une moins bonne survie : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Age avancé</li> <li>- Taux de LDH augmenté</li> <li>- ECOG &gt; 1</li> <li>- Présence de métastases hépatiques</li> <li>- Taille importante de la plus grande métastase hépatique</li> <li>- NLR augmenté</li> <li>- ANC augmenté</li> <li>- Taux de LDH augmenté</li> <li>- Taux de PA augmenté</li> <li>- Traitement chirurgical en première ligne</li> </ul>	Associés à une meilleure survie : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Age &lt; 65 ans</li> <li>- Taux de LDH normal</li> <li>- Petite taille de la métastase hépatique la plus grande</li> </ul>

<sup>10</sup> Markus V. Heppt et al., Prognostic factors and outcomes in metastatic uveal melanoma treated with programmed cell death-1 or combined PD-1/cytotoxic T-lymphocytes antigen-4 inhibition. European Journal of Cancer 82 (2017) 56-65

<sup>11</sup> Mathew N. Nicholas et al., Prognostic factors for first-line therapy and overall survival of metastatic uveal melanoma: the Princess Margaret Cancer Center experience.

<sup>12</sup> Daniel Lorenzo et al., Prognostic factors and decision tree for long-term survival in metastatic uveal melanoma. Cancer Res Treat. 2018 ; 50 (4) : 1130-1139.

Critère de comparaison	Manon Demonseau, UCLouvain	Markus V. Heppt et al.	Mathew N. Nicholas et al.	Daniel Lorenzo et al.
<b>Effets secondaires principaux</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Diarrhées</li> <li>- Prurit</li> <li>- Asthénie</li> <li>- Nausées</li> <li>- Douleurs abdominales</li> <li>- Colites</li> </ul>	<p>25,9% (pembrolizumab)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Arthrite</li> <li>- Hépatite AI</li> <li>- Toxicité cardiaque</li> <li>- Augmentation des lipases</li> </ul> <p>40,6% (nivolumab)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Colites</li> <li>- Toxicité cardiaque</li> <li>- Arthralgie</li> <li>- Fatigue</li> </ul>	Non développés	Non développés.
<b>Survie globale médiane</b>	10 mois	14 mois (pembrolizumab) 10 mois (nivolumab)	11,3 mois	8 mois

*Tableau 8 : comparaison des facteurs pronostiques et des effets secondaires retrouvés dans trois études*

## V. Conclusions

Le mélanome oculaire est un cancer rare. Néanmoins, une fois métastasé, le pronostic est sombre avec une survie moyenne de 6 mois. Les différents traitements actuels dont la chimiothérapie principalement, ne permettent pas un contrôle suffisant de la maladie.

Au vu de leur efficacité dans le mélanome cutané métastatique, nous nous sommes penchés sur les inhibiteurs des points de contrôle immunitaire, et plus précisément sur l'ipilimumab qui est un inhibiteur de CTLA-4 et le pembrolizumab qui est un inhibiteur de PD-1.

Les conclusions de ce travail vont dans le sens d'une efficacité modeste de ces nouveaux traitements, prolongeant la survie de quelques mois (de 6 mois, celle-ci passe à 10 mois). Nous avons pu identifier certains facteurs biologiques comme étant pronostiques d'une évolution péjorative : une CRP élevée (supérieure à deux fois la limite supérieure de la normale), un taux de LDH élevé (supérieur à deux fois la limite supérieure de la normale), un taux de gamma-GT élevé (supérieur à la limite supérieure de la normale) et un taux de phosphatases alcalines élevé (supérieur à la limite supérieure de la normale).

Un des objectifs de ce travail était d'identifier les patients « bons répondeurs » aux inhibiteurs des points de contrôle immunitaire. Nous remarquons donc que des valeurs biologiques dans les limites de la normale constituent un facteur de bon pronostic, signant une maladie moins agressive, de même qu'un traitement par ipilimumab.

Ces patients présentant des marqueurs biologiques s'inscrivant dans les normes seraient donc de bons candidats à un traitement immuno-thérapeutique par inhibiteurs des points de contrôle immunitaire car ils sont de bons répondeurs à l'immunothérapie et en tirent les plus grands bénéfices en termes de prolongation de la survie.

## VI. Annexe : analyses univariées et multivariées

Factor	Univariate			Multivariate (N=52)		
	P-value	Hazard-Ratio	HR 95 CI	P-value	Hazard-Ratio	HR 95 CI
<b>BMI</b>	0,242	1,05	(0,970-1,126)			
<b>CRP c2<sup>13</sup></b>	0,623	0,79	(0,308-2,025)	0,384	0,57	(0,162-2,013)
<b>CRP c3<sup>14</sup></b>	0,007	2,64	(1,305-5,350)	0,003	4,23	(1,613-11,08)
<b>ECOG</b>	0,331	1,32	(0,757-2,286)			
<b>GGT c2<sup>15</sup></b>	0,693	1,14	(0,598-2,168)	0,676	1,18	(0,539-2,596)
<b>GGT c3<sup>16</sup></b>	0,001	3,15	(1,575-6,281)	<0,001	12,70	(3,821-42,20)
<b>Hb</b>	0,345	0,92	(0,761-1,100)			
<b>LDH c2<sup>17</sup></b>	0,230	1,50	(0,773-2,922)			
<b>LDH c3<sup>18</sup></b>	< 0,001	9,23	(3,223-26,42)			
<b>NLR</b>	0,171	1,12	(0,953-1,315)			
<b>Nombre site méta</b>	0,618	0,94	(0,753-1,184)			
<b>PAIc c2<sup>19</sup></b>	0,430	1,34	(0,648-2,777)	0,010	0,19	(0,052-0,664)
<b>PAIc c3<sup>20</sup></b>	0,079	2,93	(0,883-9,739)	0,003	0,04	(0,005-0,339)
<b>Sexe</b>	0,405	1,26	(0,728-2,191)			
<b>Type traitement</b>	0,103	1,81	(0,887-3,706)	0,018	3,44	(1,239-9,526)
<b>Age</b>	0,971	1,00	(0,976-1,023)			
<b>Comorbidité c1<sup>21</sup></b>	0,838	1,10	(0,430-2,828)			
<b>Comorbidité c2<sup>22</sup></b>	0,833	1,10	(0,451-2,690)			
<b>Comorbidité oui</b>	0,322	0,71	(0,366-1,391)			
<b>Durée entre traitement initial et maladie méta</b>	0,010	0,99	(0,985-0,998)	0,016	0,99	(0,982-0,998)
<b>Éosinophilie</b>	0,129	0,24	(0,037-1,520)			
<b>Maladie extra-hépatique oui</b>	0,506	0,83	(0,482-1,434)			
<b>Nombre cures &lt; 4</b>	0,622	1,38	(0,386-4,919)			
<b>Nombre cures = 4</b>	0,492	0,65	(0,188-2,236)			

Tableau 9 : résultats des analyses univariées et multivariées

<sup>13</sup> CRP supérieure à la normale mais inférieure à deux fois la limite supérieure de la normale

<sup>14</sup> CRP supérieure à deux fois la limite supérieure de la normale

<sup>15</sup> Gamma-GT supérieures à la normale mais inférieure à deux fois la limite supérieure de la normale

<sup>16</sup> Gamma-GT supérieure à deux fois la limite supérieure de la normale

<sup>17</sup> LDH supérieure à la normale mais inférieure à deux fois la limite supérieure de la normale

<sup>18</sup> LDH supérieure à deux fois la limite supérieure de la normale

<sup>19</sup> Phosphatases alcalines supérieures à la normale mais inférieure à deux fois la limite supérieure de la normale

<sup>20</sup> Phosphatases alcalines supérieures à deux fois la limite supérieure de la normale

<sup>21</sup> Patient avec aucune comorbidité

<sup>22</sup> Patient avec une ou deux comorbidité(s)

## VII. Bibliographie

1. Robert C., Mateus C. Mélanome – thérapeutique par les médicaments : anticorps anti-CTLA-4 et anti-PD1. Bull Acad Natle Méd 2014, 198 (2) : 297-308.
2. Haanen John B.A.G for the Netherlands Cancer Institute, Amsterdam, The Netherlands. Immunotherapy of melanoma. EJC suppl 2013, 11 (2) : 97-105. Doi : 10.1016/j.ejcsup.2013.07.013
3. Arasanz H., Gato-Cañas M., Zuazo M. et al. PD1 signal transduction pathways in T cells. For Immunomodulation Group, Navarrabiomed-Biomedical Research Centre, IdiSNA, Pamplona, Spain, for Rayne Institute, Division of Infection and Immunity, University College London, United Kingdom, and for Laboratory of Molecular and Cellular Therapy department of Biomedical Sciences, Vrije Universiteit Brussel, Belgium. Oncotarget 2017, 8 (31) : 51936-51945. Doi : 10.18632/oncotarget.17232
4. Krantz B., Dave N., Komatsubara K. et al. For the Division of Hospital Medicine, the Division of Hematology/Oncology, Columbia University Medical Center, for Ophtalmic Oncology Service, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, for the Department of Ophtalmology, Weill Cornell Medical College, and for the Division of Hematology/Oncology, Columbia University Medical Center, New-York, USA. Uveal melanoma : epidemiology, etiology, and treatment of primary disease. Dovepress Clinical Ophtalmology 2017, 11 : 279-289. Doi : 10.2147/OPHT.S89591
5. Markus V. Heppt et al., Prognostic factors and outcomes in metastatic uveal melanoma treated with programmed cell death-1 or combined PD-1/cytotoxic T-lymphocytes antigen-4 inhibition. European Journal of Cancer 82 (2017) 56-65
6. Mathew N. Nicholas et al., Prognostic factors for first-line therapy and overall survival of metastatic uveal melanoma: the Princess Margaret Cancer Center experience.
7. Daniel Lorenzo et al., Prognostic factors and decision tree for long-term survival in metastatic uveal melanoma. Cancer Res Treat. 2018 ; 50 (4) : 1130-1139.
8. Karisson AK., Saleh SN. Checkpoint inhibitors for malignant melanoma : a systematic review and meta-analysis. Dovepress CCID 2017, 10 : 325-339. Doi : 10.2147/CCID.S120877

9. Kaliki S., Shields C., Shields J. for the Institute for Eye Cancer, L V Prasad Eye Institute, Banjara Hills, Support provided by Operation Eyesight Institute for Eye Cancer (SK) and Hyderabad Eye Research Foundation (SK), Hyderabad, India, and for The Ocular Oncology Service, Wills Eye Hospital, Thomas Jefferson University, Philadelphia, USA. Uveal melanoma : estimating prognosis. Indian Journal Ophthalmology 2015, 63 (2) : 93-102. Doi : 10.4103/0301-4738.154367
10. Oliva M., Rullan AJ., Piulats JM., for the Department of Medical Oncology, Genitourinary, Melanoma and Sarcoma Unit, Institut Català d'Oncologia, Barcelona, Spain. Uveal melanoma as a target for immune-therapy. Ann Transl Med 2016, 4 (9) : 172. Doi : 10.21037/atm.2016.05.04
11. Baurain JF., Cornelis F., pour le Service d'Oncologie Médicale, Clinique du Mélanome, Centre du Cancer des Cliniques Universitaires Saint-Luc, Université Catholique de Louvain. Prise en charge des mélanomes oculaires après traitement de la tumeur primitive.
12. Dall'Armellina François. Pertinence d'un suivi systématique des patients atteints d'un mélanome oculaire. Sous la supervision du Dr Jean-François Baurain. Cliniques Universitaires Saint-Luc, Université Catholique de Louvain.
13. <http://www.snof.org/encyclopedie/m%C3%A9lanome-oculaire>
14. <http://www.institutroialbertdeux.be/fr/groups/9/Tumeurs+oculaires>
15. <http://gfme.free.fr/connaissances/Lymphocytescd8.html>
16. <http://www.centreducancer.be/en/show/newsletters/id/26>
17. <https://www.nature.com/articles/modpathol201443>
18. Syndicat National des Ophtalmologistes de France (SNOF) : article du Dr Laurence Desjardins de l'Institut Curie.

## Résumé en français

Le mélanome oculaire est un cancer rare, mais il s'agit néanmoins de la tumeur intraoculaire la plus fréquente chez l'adulte. Le principal facteur de risque de développement d'un mélanome oculaire réside dans l'exposition aux rayons ultra-violets. Au cours des dernières décennies, la découverte des inhibiteurs des points de contrôle immunitaire, tels que l'ipilimumab et le pembrolizumab, a permis de révolutionner le pronostic de certains cancers, notamment le cancer pulmonaire et le mélanome cutané métastatique.

Nous avons souhaité nous pencher sur ces nouveaux traitements pour étudier leur efficacité dans le mélanome oculaire métastatique.

Nous avons réalisé une étude rétrospective sur les dossiers de 63 patients, traités aux Cliniques Universitaires Saint-Luc par ipilimumab, pembrolizumab ou nivolumab avant 2019.

Différentes caractéristiques des patients ont été étudiées afin d'établir un profil de patient « bons répondeurs », notamment les caractéristiques biologiques, le type de traitement reçu en première ligne, les caractéristiques démographiques et tumorales. De cette analyse multivariée sont sortis les éléments suivants comme étant statistiquement associés à une moins bonne survie : une CRP élevée (supérieure à deux fois la limite supérieure de la normale), un taux de LDH élevé (supérieur à deux fois la limite supérieure de la normale), un taux de gamma-GT élevé (supérieur à la limite supérieure de la normale) et un taux de phosphatases alcalines élevé (supérieur à la limite supérieure de la normale).

Les conclusions de ce travail vont dans le sens d'une efficacité modeste de ces nouveaux traitements immuno-thérapeutiques qui prolongent la survie de quelques mois : de 6 mois avec les traitements conventionnels, celle-ci passe à 10 mois sous traitement par inhibiteurs des points de contrôle immunitaire. De plus, ces derniers ne sont pas exempts d'effets secondaires, surtout d'ordre digestif, cutané, général et endocrinien.

Cependant, cette étude est une étude rétrospective, réalisée sur une cohorte de petite taille. Ces conclusions ne sont donc sans doute pas généralisables à l'ensemble de la population. D'autres études sur de plus grandes cohortes pourraient s'avérer nécessaires.

## Résumé en anglais

Intraocular melanoma is a rare disease. However, it is the most common intraocular tumor in adults. Risk factor of developing this cancer consists mainly in exposure to ultraviolet. During the last decades, significant progress was made with the discovery of Immune Checkpoints Inhibitors, such as anti-CTLA4 (ipilimumab) and anti-PD1 (pembrolizumab). Those new treatments are very effective in treatment of lung cancer and metastatic cutaneous melanoma.

We wanted to study those new molecules in the treatment of metastatic ocular melanoma. We carried out a retrospective study on a population of 63 patients, treated in the “Cliniques Universitaires Saint-Luc” with ipilimumab, nivolumab or pembrolizumab before 2019.

Patients’ characteristics were studied in order to establish a “good responder” profile. We analysed biological data, demographic and tumoral data, type of first-line treatment, ... The results show that the following characteristics are associated with poor prognosis: high level of CRP (higher than twice the superior cut-off), high level of LDH (higher than twice the superior cut-off), high level of gamma-GT (higher than the superior cut-off) and high level of alkaline phosphatases (higher than the superior cut-off).

The conclusions of this study point in the direction of modest efficiency of those new treatments in metastatic ocular melanoma. Overall survival goes from 6 months with classic treatments to 10 months with immune checkpoints inhibitors. Moreover, those immune treatments are not free from side effects, such as diarrhoea, asthenia, cutaneous rash and endocrine complications.

This study is a retrospective study performed on a small cohort of patients. Therefore, the conclusions may not be generalizable to general population. Additional studies, performed on bigger cohorts, might be necessary.



UNIVERSITÉ CATHOLIQUE DE LOUVAIN  
Faculté de médecine et médecine dentaire

Avenue Mounier, 50 bte B1.50.04, 1200 Woluwe-Saint-Lambert, Belgique | [www.uclouvain.be/mede](http://www.uclouvain.be/mede)