



HAL
open science

Impact des injections Injections intra-vitréennes d'anti-VEGF sur le risque métastatique des mélanomes choroïdiens

Stéphane Attal

► **To cite this version:**

Stéphane Attal. Impact des injections Injections intra-vitréennes d'anti-VEGF sur le risque métastatique des mélanomes choroïdiens. Médecine humaine et pathologie. 2014. dumas-01207387

HAL Id: dumas-01207387

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01207387>

Submitted on 30 Sep 2015

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

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

Stéphane ATTAL

Interne des Hôpitaux

IMPACT DES INJECTIONS INTRA
VITREENNES D'ANTIVEGF SUR LE RISQUE
METASTATIQUE DES MELANOMES
CHOROIDIENS

Faculté de Médecine de Nice

Septembre 2014

UNIVERSITE DE NICE-SOPHIA ANTIPOLIS

FACULTE DE MEDECINE

**IMPACT DES INJECTIONS INTRA
VITREENNES D'ANTIVEGF SUR LE RISQUE
METASTATIQUE DES MELANOMES
CHOROIDIENS**

THÈSE

Présentée et soutenue à la Faculté de Médecine de Nice

Le 15 Septembre 2014

par

Stéphane ATTAL

né le 20 Novembre 1985 à Marseille

Interne des Hôpitaux de Nice

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

MEMBRES DU JURY :

Président du jury : Monsieur le Professeur Pierre GASTAUD

Assesseurs :
Monsieur le Professeur Daniel BENCHIMOL
Monsieur le Professeur Jean-Louis SADOUL
Monsieur le Docteur Jean-Pierre CAUJOLLE

Directrice de thèse : Madame le Docteur Célia MASCHI

UNIVERSITÉ DE NICE-SOPHIA ANTIPOLIS

FACULTÉ DE MÉDECINE

Liste des professeurs au **1er novembre 2013** à la Faculté de Médecine de Nice

Doyen	M. BAQUÉ Patrick
Assesseurs	M. BOILEAU Pascal M. HÉBUTERNE Xavier M. LEVRAUT Jacques
Conservateur de la bibliothèque	M. SCALABRE Grégory
Chef des services administratifs	Mme CALLEA Isabelle
Doyens Honoraires	M. AYRAUD Noël M. RAMPAL Patrick M. BENCHIMOL Daniel

Professeurs Honoraires

M. BALAS Daniel	M. LAMBERT Jean-Claude
M. BLAIVE Bruno	M. LAPALUS Philippe
M. BOQUET Patrice	M. LAZDUNSKI Michel
M. BOURGEON André	M. LEFEBVRE Jean-Claude
M. BOUTTÉ Patrick	M. LE BAS Pierre
M. BRUNETON Jean-Noël	M. LE FICHOUX Yves
Mme BUSSIERE Françoise	M. LOUBIERE Robert
M. CHATEL Marcel	M. MARIANI Roger
M. COUSSEMENT Alain	M. MASSEYEFF René
M. DAR COURT Guy	M. MATTEI Mathieu
M. DELMONT Jean	M. MOUIEL Jean
M. DEMARD François	Mme MYQUEL Martine
M. DOLISI Claude	M. OLLIER Amédée
M. FREYCHET Pierre	M. ORTONNE Jean-Paul
M. GÉRARD Jean-Pierre	M. SCHNEIDER Maurice
M. GILLET Jean-Yves	M. TOUBOL Jacques
M. GRELLIER Patrick	M. TRAN Dinh Khiem
M. HARTER Michel	M. ZIEGLER Gérard
M. INGLES AKIS Jean-André	
M. LALANNE Claude-Michel	

M.C.A. Honoraire

Mlle ALLINE Madeleine

M.C.U. Honoraires

M. ARNOLD Jacques
 M. BASTERIS Bernard
 Mlle CHICHMANIAN Rose-Marie
 M. EMILIOZZI Roméo
 M. GASTAUD Marcel
 M. GIRARD-PIPAU Fernand
 M. GIUDICELLI Jean
 M. MAGNÉ Jacques
 Mme MEMRAN Nadine
 M. MENGUAL Raymond
 M. POIRÉE Jean-Claude
 Mme ROURE Marie-Claire

PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

M.	AMIEL Jean	Urologie (52.04)
M.	BENCHIMOL Daniel	Chirurgie Générale (53.02)
M.	CAMOUS Jean-Pierre	Thérapeutique (48.04)
M.	DARCOURT Jacques	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
M.	DELLAMONICA Pierre	Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales (45.03)
M.	DESNUELLE Claude	Biologie Cellulaire (44.03)
Mme	EULLER-ZIEGLER Liana	Rhumatologie (50.01)
M.	FENICHEL Patrick	Biologie du Développement et de la Reproduction
	(54.05)	
M.	FRANCO Alain	Gériatrie et Biologie du vieillissement (53.01)
M.	FUZIBET Jean-Gabriel	Médecine Interne (53.01)
M.	GASTAUD Pierre	Ophtalmologie (55.02)
M.	GILSON Éric	Biologie Cellulaire (44.03)
M.	GRIMAUD Dominique	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	HASSEN KHODJA Reda	Chirurgie Vasculaire (51.04)
M.	HÉBUTERNE Xavier	Nutrition (44.04)
M.	HOFMAN Paul	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
M.	LACOUR Jean-Philippe	Dermato-Vénéréologie (50.03)
Mme	LEBRETON Élisabeth	Chirurgie Plastique, Reconstructrice et Esthétique
	(50.04)	
M.	MICHIELS Jean-François	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
M.	PRINGUEY Dominique	Psychiatrie d'Adultes (49.03)
M.	QUATREHOMME Gérald	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	SANTINI Joseph	O.R.L. (55.01)
M.	THYSS Antoine	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M.	VAN OBBERGHEN Emmanuel	Biochimie et Biologie Moléculaire (44.01)

PROFESSEURS PREMIERE CLASSE

M.	BATT Michel	Chirurgie Vasculaire (51.04)
M.	BÉRARD Étienne	Pédiatrie (54.01)
M.	BERNARDIN Gilles	Réanimation Médicale (48.02)

M.	BOILEAU Pascal	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)
M.	BONGAIN André	Gynécologie-Obstétrique (54.03)
Mme	CRENESSE Dominique	Physiologie (44.02)
M.	DE PERETTI Fernand	Anatomie-Chirurgie Orthopédique (42.01)
M.	DRICI Milou-Daniel	Pharmacologie Clinique (48.03)
M.	ESNAULT Vincent	Néphrologie (52-03)
M.	FERRARI Émile	Cardiologie (51.02)
M.	GIBELIN Pierre	Cardiologie (51.02)
M.	GUGENHEIM Jean	Chirurgie Digestive (52.02)
Mme	ICHAÏ Carole	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	LONJON Michel	Neurochirurgie (49.02)
M.	MARQUETTE Charles-Hugo	Pneumologie (51.01)
M.	MARTY Pierre	Parasitologie et Mycologie (45.02)
M.	MOUNIER Nicolas	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M.	MOUROUX Jérôme	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)
M.	PADOVANI Bernard	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
M.	PAQUIS Philippe	Neurochirurgie (49.02)
Mme	PAQUIS Véronique	Génétique (47.04)
M.	RAUCOULES-AIMÉ Marc	Anesthésie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
Mme	RAYNAUD Dominique	Hématologie (47.01)
M.	ROBERT Philippe	Psychiatrie d'Adultes (49.03)
M.	ROSENTHAL Éric	Médecine Interne (53.01)
M.	SCHNEIDER Stéphane	Nutrition (44.04)
M.	TRAN Albert	Hépto Gastro-entérologie (52.01)

PROFESSEURS DEUXIEME CLASSE

M.	ALBERTINI Marc	Pédiatrie (54.01)
Mme	ASKENAZY-GITTARD Florence	Pédopsychiatrie (49.04)
M.	BAHADORAN Philippe	Cytologie et Histologie (42.02)
M.	BAQUÉ Patrick	Anatomie - Chirurgie Générale (42.01)
M.	BARRANGER Emmanuel	Gynécologie Obstétrique (54.03)
M.	BENIZRI Emmanuel	Chirurgie Générale (53.02)
Mme	BLANC-PEDEUTOUR Florence	Cancérologie - Génétique (47.02)
M.	BREAUD Jean	Chirurgie Infantile (54-02)
Mlle	BREUIL Véronique	Rhumatologie (50.01)
M.	CANIVET Bertrand	Médecine Interne (53.01)
M.	CARLES Michel	Anesthésiologie Réanimation (48.01)
M.	CASSUTO Jill-Patrice	Hématologie et Transfusion (47.01)
M.	CASTILLO Laurent	O.R.L. (55.01)
M.	CHEVALLIER Patrick	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
M.	DUMONTIER Christian	Chirurgie plastique
M.	FERRERO Jean-Marc	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	FOURNIER Jean-Paul	Thérapeutique (48-04)
M.	FREDENRICH Alexandre	Endocrinologie, Diabète et Maladies métaboliques (54.04)
Mlle	GIORDANENGO Valérie	Bactériologie-Virologie (45.01)
M.	GUÉRIN Olivier	Gériatrie (48.04)
M.	HANNOUN-LEVI Jean-Michel	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	IANNELLI Antonio	Chirurgie Digestive (52.02)
M.	JOURDAN Jacques	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)
M.	LEVRAUT Jacques	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	PASSERON Thierry	Dermato-Vénéréologie (50-03)

M. PICHE Thierry	Gastro-entérologie (52.01)
M. PRADIER Christian (46.01)	Épidémiologie, Économie de la Santé et Prévention
M. ROGER Pierre-Marie	Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales (45.03)
M. ROHRLICH Pierre	Pédiatrie (54.01)
M. RUIMY Raymond	Bactériologie-virologie (45.01)
M. SADOUL Jean-Louis (54.04)	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques
M. STACCINI Pascal	Biostatistiques et Informatique Médicale (46.04)
M. THOMAS Pierre	Neurologie (49.01)
M. TROJANI Christophe	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)
M. VENISSAC Nicolas	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)

PROFESSEUR DES UNIVERSITÉS

M. SAUTRON Jean-Baptiste	Médecine Générale
--------------------------	-------------------

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme ALUNNI-PERRET Véronique	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M. AMBROSETTI Damien	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme BANNWARTH Sylvie	Génétique (47.04)
M. BENOLIEL José	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
Mme BERNARD-POMIER Ghislaine	Immunologie (47.03)
Mme BUREL-VANDENBOS Fanny	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M. DELOTTE Jérôme	Gynécologie-Obstétrique (54.03)
M. DOGLIO Alain	Bactériologie-Virologie (45.01)
Mme DONZEAU Michèle (54.05)	Biologie du Développement et de la Reproduction
M. FOSSE Thierry	Bactériologie-Virologie-Hygiène (45.01)
M. FRANKEN Philippe	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
M. GARRAFFO Rodolphe	Pharmacologie Fondamentale (48.03)
Mme HINAULT Charlotte	Biochimie et biologie moléculaire (44.01)
Mlle LANDRAUD Luce	Bactériologie-Virologie (45.01)
Mme LEGROS Laurence	Hématologie et Transfusion (47.01)
Mme MAGNIÉ Marie-Noëlle	Physiologie (44.02)
Mme MUSSO-LASSALLE Sandra	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M. NAÏMI Mourad	Biochimie et Biologie moléculaire (44.01)
M. PHILIP Patrick	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme POMARES Christelle	Parasitologie et mycologie (45.02)
Mlle PULCINI Céline	Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales (45.03)
M. ROUX Christian	Rhumatologie (50.01)
M. TESTA Jean (46.01)	Épidémiologie Économie de la Santé et Prévention
M. TOULON Pierre	Hématologie et Transfusion (47.01)

PROFESSEURS ASSOCIÉS

M.	DIOMANDE Mohenou Isidore	Anatomie et Cytologie Pathologiques
M.	HOFLLIGER Philippe	Médecine Générale
M.	MAKRIS Démosthènes	Pneumologie
M.	PITTET Jean-François	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale
Mme	POURRAT Isabelle	Médecine Générale

MAITRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Mme	CHATTI Kaouthar	Biophysique et Médecine Nucléaire
M.	GARDON Gilles	Médecine Générale
Mme	MONNIER Brigitte	Médecine Générale
M.	PAPA Michel	Médecine Générale

PROFESSEURS CONVENTIONNÉS DE L'UNIVERSITÉ

M.	BERTRAND François	Médecine Interne
M.	BROCKER Patrice	Médecine Interne Option Gériatrie
M.	CHEVALLIER Daniel	Urologie
Mme	FOURNIER-MEHOUAS Manuella	Médecine Physique et Réadaptation
M.	QUARANTA Jean-François	Santé Publique

Remerciements

A Monsieur le Professeur Pierre Gastaud, président du jury,

Vous me faites l'honneur de présider le jury de cette thèse. Je vous remercie de votre bienveillance à mon égard dès le début de mon internat. Le temps passé à vos côtés m'a permis de mesurer l'ampleur de votre savoir et la maîtrise de votre science chirurgicale. Soyez assuré de ma gratitude et de mon plus profond respect.

A Monsieur le Professeur Daniel Benchimol ,

Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail. C'est un grand honneur de présenter mes résultats à un expert reconnu de tous. Le travail de vos équipes a permis à l'oncologie niçoise d'atteindre une dimension internationale. J'espère que ce travail sera digne de votre confiance. Soyez assuré de ma profonde admiration.

A Monsieur le Professeur Jean-Louis Sadoul ,

Je vous remercie pour l'enthousiasme avec lequel vous m'avez accueilli dans votre service. L'excellence de vos qualités médicales me permet aujourd'hui de vous présenter ce travail. Votre investissement aussi bien médical qu'universitaire est un exemple. Veuillez trouver dans ce travail l'expression de mon plus grand respect.

A Monsieur le Docteur Jean-Pierre Caujolle,

Je vous remercie de m'avoir fait découvrir l'univers passionnant de l'onco-ophtalmologie. Ce travail m'a permis d'apprécier votre gentillesse, votre disponibilité et vos immenses connaissances.

Avoir travaillé à vos côtés ces quelques années fut pour moi un plaisir et un honneur. Que ce travail soit l'occasion de vous exprimer toute ma reconnaissance.

A Madame le Docteur Célia Maschi ,

Je voudrais te remercier du fond du cœur d'avoir accepté de diriger ce travail. Tu as été d'un incroyable soutien durant l'élaboration de cette thèse. Merci pour tes conseils très avisés. Tu as été pour moi une chef hors du commun. Travailler à tes côtés a été un réel plaisir et une véritable source d'apprentissage. Merci pour ta gentillesse, ta sagesse, ta générosité et ta disponibilité sans failles !

Mes premiers mots seront pour ma mère qui est et restera le plus grand amour de ma vie. Tu m'as donné des valeurs qui font ce que je suis aujourd'hui. Je te serai éternellement reconnaissant pour tout ce que tu as fait pour moi. Voilà la fin d'une longue période d'étude de médecine que tu as commencé à faire avec tes trois fils il y a près de 20 ans à la Faculté de Médecine de Marseille.

A ma femme Johanne, tu as rempli ma vie, ton soutien infaillible et ton amour inconditionnel feront toujours de moi ton plus fidèle admirateur. Je ne pourrai exprimer en quelques mots tout l'amour que j'ai pour toi, alors je te dis merci tout simplement d'être là chaque jour à mes côtés.

A mes grands-mères, qui m'ont tant aimé et que je ne cesserai de vouloir honorer.

A mes grands-pères que je n'ai pas eu la chance de connaître.

A mon frère David qui plus qu'un grand frère a toujours été un exemple pour moi, ta gentillesse ta simplicité et ta générosité m'ont fait grandir dans un environnement idyllique et à ta femme Audrey que nous avons eu le plaisir d'accueillir.

A mon frère Philippe pour m'avoir donné l'excellence comme objectif, à ta femme Rachel et à tes enfants Paul et Romane. Tu m'as guidé vers l'ophtalmologie et je t'en remercie, car plus qu'une profession c'est une vraie passion.

A ma sœur Nelly pour ses encouragements constants, mon beau-frère Cédric avec qui on peut toujours déconner ! Et à mes deux merveilleux neveux Morgan et Tom que j'adore.

A ma belle-famille adorée, Chantal Moises qui m'ont accueilli comme leur propre fils, je suis fier de partager vos convictions et votre amour et de devenir un membre de votre famille. Je ne vous remercierai jamais assez pour votre soutien, votre écoute et votre disponibilité. A Mickaël et sa femme Eva ainsi que leur petite Elisa , et à Steeve pour leur gentillesse.

A ma grande famille, mes oncles et tantes Corses, Grecs et Marseillais, et tous leurs enfants et conjoints respectifs, ainsi que leurs beaux enfants et petits-enfants.

A Julius et Winnie, toujours présents dans les moments les plus importants.

A mes cousins Grégory et Axel, notre enfance, notre adolescence à la Piboulo restera mémorable et remarquable. Merci pour tous ces beaux moments de complicité. Bienvenue à Eva qu'on apprécie déjà.

A mes amis de la faculté de Marseille, Mike et sa femme Olivia et leur poupée Helena, Guillaume et Johanna, Prescillia et Florian, David, Fabien, Sacha, Marlène avec qui on a tant travaillé pour en arriver ici.

A mes amis les Narvallos et les narvalettes qui nous ont rejoints ! Une vraie famille pour toutes ces belles années passées à vos côtés entre Strasbourg, Monaco, Genève, Londres,

Paris, Marseille, Nice, Cannes, Saint-Raphaël, Tel-Aviv, Eilat...Vous resterez tous dans mon cœur et toutes ces soirées seront gravé à jamais : Yvan et Vanessa, Manu, Marco, Saul, Isaac et Hanna et leurs enfants, Aviv et Audrey et notre « Louli ».

A mes amis Docteurs de la côte !! et leurs compagnes avec leur bonne humeur infailible, leur disponibilité sans failles jusqu'en Israël ! Guillaume et Sandrine (et bibou et nanouche), Laurent et Virginie (et Raphaël et Anaïs), Camille, Hayfa, Anna et Raphaël. Vous avoir connu fut l'une des plus belles récompenses de mon internat .J'ai eu la chance de me refaire des amis d'enfance à 24 ans !! Merci les amis !

A mes amis ophtalmos : Vincent, Clément, Elisa, Fabien, Jérôme, Rani, Nasser qui ont tous su me prouver que nul besoin d'être sérieux pour travailler sérieusement !!

A mes anciens cointernes : Alexandra P, Alexandra R, Alexandra G, Bruno, Céline, et à ceux que je n'ai pas eu le plaisir de connaître professionnellement Benjamin, Elsa, et tous les nouveaux.

A tous les praticiens qui m'ont formé et ont su me donner le goût de l'ophtalmologie ; Dr Payan, Dr Chagnon, Dr Schneider, Dr Pejada, Dr Vangioni, Dr Lagier, Dr Baillif, Dr Carzoli, Dr Freton , Pr David , Dr Beral, Dr Finke.

Au Dr Rosier Laurence, sans qui ce travail n'aurait pu exister, merci de m'avoir laissé les clefs de votre cabinet en toute confiance pour le recueil des données de vos patients. Soyez assurée de ma plus profonde reconnaissance.

Au Dr Doyen Jérôme sans qui ce travail n'aurait pu aboutir, tu n'as jamais compté tes heures hors hospitalières afin de terminer les statistiques. Jusqu'à la fin tu t'es montré disponible, sincèrement merci.

A toutes les équipes de soins et les secrétaires, Cannoise, Fréjussienne, Niçoise et Guadeloupéenne qui m'ont toujours chouchouté avec une mention spéciale pour Audrey qui m'a tant aidé dans l'adversité de Word et Excel !!

Et enfin à mon Maître Fréjussien !! Mr Maurin et son bras droit Françoise qui m'ont formé dès le départ dans la bonne humeur et la rigueur. Merci pour votre soutien indéfectible, votre gentillesse et vos précieux conseils transmit tel un père à son fils !

SOMMAIRE

1. INTRODUCTION
2. GENERALITES
 - 2.1 Mélanome uvéal
 - 2.1.1 Généralités ,incidence, diagnostic
 - 2.1.2 Traitement du mélanome uvéal
 - 2.1.3 Complications du traitement du mélanome uvéal
 - 2.2 Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) / ANTIVEGF
 - 2.2.1 Historique
 - 2.2.2 VEGF
 - 2.2.2.1 Structure
 - 2.2.2.2 Régulation
 - 2.2.2.3 Mécanismes / Rôle dans la tumorigénèse
 - 2.2.3 AntiVEGF
 - 2.2.3.1 Structure
 - 2.2.3.2 Mode d'action
 - 2.2.3.3 Molécules disponibles
 - 2.2.4 AntiVEGF dans les cancers
 - 2.2.5 AntiVEGF et oeil non cancéreux
 - 2.2.6 AntiVEGF et œil cancéreux
 - 2.3 Métastases des mélanomes uvéaux
 - 2.3.1 Incidence
 - 2.3.2 Voie de dissémination
 - 2.3.3 Délai d'apparition
 - 2.3.4 Localisation
 - 2.3.5 Facteurs de risque
 - 2.3.6 Traitement
 - 2.3.7 Survie avec métastases
 - 2.4 Problématique
3. MATERIELS ET METHODES
 - 3.1 Patients
 - 3.2 Procédure de traitement : la protonthérapie
 - 3.3 Evaluation des complications post protonthérapie et prise en charge
 - 3.4 Méthodes statistiques
4. RESULTATS
 - 4.1 Population
 - 4.1.1 Caractéristiques démographiques
 - 4.1.2 Caractéristiques de la tumeur
 - 4.1.3 Suivi médian
 - 4.1.4 Définition des deux groupes et comparaison
 - 4.1.4.1 Définition des deux groupes
 - 4.1.4.2 Comparaison des deux groupes
 - 4.2 Complications
 - 4.2.1 Glaucome néovasculaire (GNV) et Œdème maculaire
 - 4.2.1.1 Taux de survenue du GNV et taux de survie sans GNV
 - 4.2.1.2 Contrôle du GNV
 - 4.2.1.3 Taux de survenue de la maculopathie et taux de survie sans maculopathie

- 4.2.2 Autres complications
- 4.3 Survie globale
- 4.4 Survie spécifique
 - 4.4.1 Taux de survie spécifique
 - 4.4.2 Facteurs pronostics de survie spécifique en analyse univariée
 - 4.4.3 Facteurs pronostics de survie spécifique en analyse multivariée
 - 4.4.4 Analyse de la survie spécifique selon le facteur injection en fonction de la taille tumorale
 - 4.4.4.1 Groupe tumoral T1-T2
 - 4.4.4.2 Groupe tumoral T3-T4
- 4.5 Survie sans récurrence locale
- 4.6 Métastases
 - 4.6.1 Taux de métastases et survie sans métastases
 - 4.6.2 Facteurs pronostics de survie sans métastases en analyse univariée
 - 4.6.3 Facteurs pronostics de survie sans métastases en analyse multivariée
 - 4.6.4 Analyse de la survie sans risque de métastases selon le facteur injection en fonction de la taille tumorale
 - 4.6.4.1 Groupe tumoral T1-T2
 - 4.6.4.2 Groupe tumoral T3-T4

5. DISCUSSION

- 5.1 Résultats généraux et comparaison
 - 5.1.1 Caractéristiques générales
 - 5.1.2 Survie
 - 5.1.3 Métastases
 - 5.1.4 Récurrence
 - 5.1.5 Efficacité des antiVEGF
- 5.2 AntiVEGF et métastases dans le mélanome choroïdien
 - 5.2.1 Nos résultats
 - 5.2.2 Biais
 - 5.2.3 AntiVEGF et contrôle tumorale
 - 5.2.3.1 Dans le mélanome choroïdien
 - 5.2.3.2 Dans les autres cancers
 - 5.2.4 Croissance paradoxale secondaire aux antiVEGF
 - 5.2.4.1 Hypothèse physiopathologique
 - 5.2.4.2 Dans les autres cancers
 - 5.2.4.3 Dans le mélanome choroïdien
- 5.3 Perspectives futures
 - 5.3.1 Prudence et poursuite des antiVEGF
 - 5.3.2 Traitements alternatifs des complications de la radiothérapie
 - 5.3.2.1 Prévention du GNV
 - 5.3.2.2 Traitements conventionnels
 - 5.3.3 Utilisation rationalisée des antiVEGF

6. CONCLUSION

7. RESUME

8. BIBLIOGRAPHIE

9. SERMENT D'HIPPOCRATE

1. INTRODUCTION

1. INTRODUCTION

Le mélanome uvéal est la tumeur oculaire la plus fréquente mais reste très rare avec une incidence évaluée de 6 à 7 cas pour 1.000.000 habitants. (1, 2). La tumeur très rare chez l'enfant, atteint principalement des patients dans la cinquième et au début de la sixième décennie.

Le traitement conservateur par radiothérapie : brachythérapie ou proton thérapie est depuis les conclusions de la COMS (3) le traitement standard pour ces tumeurs. Ces tumeurs sont très radiorésistantes et nécessitent des doses élevées d'irradiation: le protocole actuel de protonthérapie prévoit une irradiation de 60 Grays équivalent cobalt délivrés en 4 séances sur 4 jours. Les champs d'irradiation sont conçus pour épargner au maximum les tissus sains entourant la tumeur, cependant de nombreuses structures intra oculaires (cristallin , tissu uvéal, rétine) seront sujettes à des complications telles que la cataracte , une maculopathie, une neuropathie et ou des rétinopathies post radique . Les dommages causés par la radiothérapie sur la vascularisation (ischémie rétinienne) peuvent être à l'origine d'une néovascularisation et d'un Glaucome Néo Vasculaire(GNV) et plus de 15% des patients traités par radiothérapie nécessitent une énucléation à cause du développement de glaucome secondaire (4-5).

Les antiVEGF sont des médicaments efficaces dans la prise en charge d'autres pathologies ischémiques rétinienne. Ils sont utilisés en ophtalmologie en injection intra vitréenne pour la Dégénérescence Maculaire Lié à l'Age exsudative (DMLA) (6-7-8-9) , pour le traitement de l'œdème maculaire dans la rétinopathie diabétique (10) et l'occlusion de la veine centrale de la rétine. (11) Ils sont par ailleurs fréquemment utilisés pour la prévention et le traitement des GNV secondaires à ces pathologies avec d'excellents résultats (12). Nous avons donc décidé de traiter à Nice et à Bordeaux certains patients ayant un mélanome uvéal et présentant une complication de la protonthérapie à type de maculopathie radique ou de GNV par des injections intravitréennes d'antiVEGF.

Cependant des études menées notamment par PAEZ-RiBES (13) et EBOS (14) ont montré un effet paradoxal des antiVEGF : ils favoriseraient la croissance tumorale et la dissémination des métastases chez des modèles murins porteur de tumeurs.

Dans ce contexte, l'objectif de notre étude est de déterminer l'impact des injections intravitréennes d'antiVEGF réalisées pour traiter des complications post protonthérapie, sur le risque métastatique des mélanomes choroïdiens.

2. GENERALITES

2. GENERALITES

2.1 MELANOME UVEAL

2.1.1 GENERALITES, INCIDENCE, DIAGNOSTIC

Le tractus uvéal de l'œil comprend l'iris, le corps ciliaire et la choroïde .Il comprend des mélanocytes à partir desquels vont se développer des mélanomes uvéaux. Le mélanome uvéal est la plus fréquente des tumeurs malignes intraoculaire chez l'adulte avec une incidence ajustée sur l'âge de 6 à 7 cas pour 1.000.000 habitants (1). La tumeur très rare chez l'enfant, atteint principalement des patients dans la cinquième et au début de la sixième décade ; elle survient de façon préférentielle chez des patients de population caucasienne avec un sexe ratio de 1.22 femmes pour 1 homme (15).

Les facteurs de risque ne sont pas identifiés de façon certaine mais pourraient inclure : les patients peu pigmentés (peau blanche, iris bleu, cheveux blonds) ; une pathologie mélanocytaire telle que la mélanocytose oculaire ou oculodermique ; une prédisposition génétique (syndrome de naevi dysplasiques) ; le tabagisme. Il est admis que la plupart des Mélanomes Choroïdiens, et peut-être même des mélanomes uvéaux sont dus à une transformation d'un naevus bénin (16).

Cliniquement le diagnostic se fait souvent sur des signes fonctionnels (baisse d'acuité visuelle, myodésopsie ou scotome secondaire au décollement de rétine) ou bien à l'occasion d'un examen systématique du fond œil dans le cadre d'un bilan de diabète ou d'hypertension artérielle (16) . On peut aussi le diagnostiquer au cours d'une surveillance d'un naevus suspect déterminé par les critères de SHIELDS (17) avec l'acronyme « To Find a Small Ocular Melanoma Using Useful Hints » qui sont une épaisseur > 2mm , un décollement séreux rétinien , la présence de signes fonctionnels , des pigments orange en surface et des marges tumorales touchant le nerf optique .

L'utilisation de la biomicroscopie montre alors au fond d'œil pour un mélanome choroïdien typique une masse sous rétinienne , pigmentée, en dôme , saillante (cf figure 1). La pigmentation est variable, allant d'une lésion totalement achrome à une lésion fortement pigmentée. Des amas de pigments orange peuvent se voir à la surface de la tumeur au niveau de l'épithélium pigmentaire rétinien , et un décollement séreux rétinien est souvent présent. Un décollement de la rétine peut se voir , et lorsqu'il est très étendu, il peut entraîner un déplacement iridocristallinien et parfois un glaucome par fermeture de l'angle . Rarement une néovascularisation irienne peut aussi apparaître, ainsi qu'une hémorragie intravitréenne d'apparition spontanée (18). La présence d'une hémorragie intravitréenne se voit plutôt lorsque le mélanome a franchi la membrane de Bruch et il peut prendre alors un aspect en champignon à l'échographie.

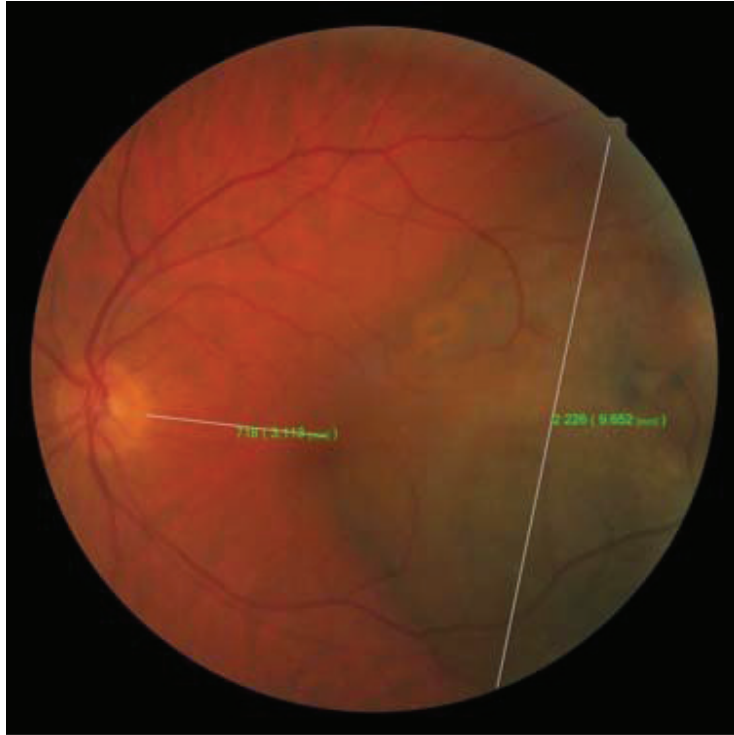


Figure 1 :

Mélanome de la choroïde

Mesure préthérapeutique du diamètre tumoral et de la distance à la papille

Les outils de diagnostic modernes, ont tous conduit à une avancée dans la capacité diagnostique du mélanome uvéal. L'échographie en mode B retrouve une échogénicité de densité moyenne avec notamment une excavation choroïdienne et une épaisseur de plus de 2 mm (cf figure 2). L'angiographie au vert d'indocyanine retrouve une double circulation choroïdienne et l'angiographie à la fluorescéine retrouve la présence de « pin points » au temps tardif. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) du globe et orbitaire retrouve une lésion en hypersignal T1 qui se réhausse au gadolinium et une lésion en hyposignal T2 .Le rapport de la Collaborative Ocular Melanoma Study group (COMS)(19) confirme que le diagnostic clinique du mélanome choroïdien s'effectue efficacement dans plus de 99 % des cas .C'est pourquoi les biopsies avec analyse anatomopathologique ne sont pas nécessaires .

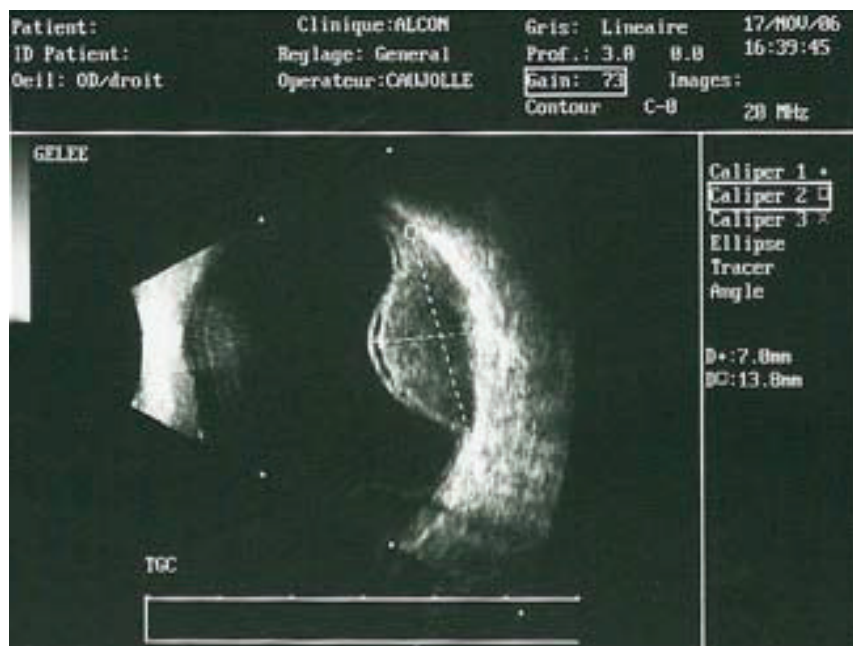


Figure 2 :

Clichés échographiques mode B

Mélanome uvéal en forme de dôme

2.1.2 TRAITEMENT DU MELANOME UVEAL

Dans le passé l'énucléation était le traitement de référence.

Le traitement conservateur du mélanome uvéal primaire tel que la brachythérapie ou la protonthérapie ont montré les mêmes taux de survie que l'énucléation, pour les tumeurs de moyenne et large taille selon le rapport de la COMS (3). De tels progrès ont conduit à de nouvelles approches thérapeutiques pour le traitement de tumeurs plus petites visant à conserver l'œil et une vision utile. Cela fut accompagné par une diminution significative de la morbidité des patients et du nombre d'énucléations primaires réalisées. Cependant malgré les différentes modalités de traitement, il n'a pas été observé de diminution du taux de mortalité. En réalité le taux de survie à 5 ans n'a pas changé ces trente dernières années (81.6%) laissant suggérer que l'espérance de vie est indépendante du succès du traitement local (20) .

Les différents traitements conservateurs utilisés sont :

- Les radiations ionisantes : la radiothérapie permet un contrôle local de la tumeur dans un maximum de 97% de tous les yeux traités, et peut donc être considérée comme étant très efficace (21-22).

-la radiothérapie induit des dommages sur l'ADN, résultant en une mort des cellules tumorales et en un arrêt de la prolifération des cellules survivantes (23). Pour les mélanomes uvéaux les rayons peuvent être délivrés par différentes méthodes dont la brachythérapie par plaque , les thérapies avec particules chargées et les systèmes tels que le gamma-knife.

- La brachythérapie par plaque qui peut utiliser différents isotopes (principalement Ruthénium 106 et Iode 125) avec des plaques épisclerales a été approuvé dans de nombreux centres à la suite de l'étude COMS (24). L'Iode 125 émet des rayons gamma qui pénètrent plus en profondeur que le Ruthénium 106 et permettent de traiter des tumeurs jusqu'à 10 mm d'épaisseur. La brachythérapie permet un excellent contrôle tumoral avec des taux de contrôles supérieurs à 90% (25). Le pronostic visuel est dépendant de la localisation tumorale et de l'épaisseur, avec une étude rapportant un taux de 55% de patients avec une acuité visuelle supérieure ou égale à 20/40 à 9 ans (26). Pour les tumeurs juxta papillaires de très bons résultats sont obtenus pour des tumeurs à plus de 5 mm du nerf optique ou de la fovéa (27). Le taux de contrôle tumoral à 5 ans est de 89 %. Les doses habituelles sont de 85 Gray , (en principe à l'apex c'est moins) habituellement délivrées sur 5 à 7 jours. Un positionnement correct des plaques est essentiel pour un bon devenir clinique.
- La thérapie à particule chargées utilise dans la majorité des cas des protons et dans de certains cas des ions Hélium ou Carbone .En comparaison avec les autres radiations ionisantes , la thérapie à particule chargées permet des traitements beaucoup plus ciblés focalisant les protons à une profondeur de tissu bien déterminée sans la dépasser (pic de Bragg).Cela permet théoriquement d'épargner les structures peritumorales. Les doses habituelles sont de 60 Gray en 4 séances. La protonthérapie permet de traiter des tumeurs allant de 2 à 12 mm (28). La protonthérapie permet de traiter des tumeurs de taille de plus en plus grande car il n'existe pas de limitation de la profondeur comme pour la brachythérapie. Le taux de conservation oculaire à 10 ans est de 91.1 %. Le taux de contrôle tumoral à 5 ans est de 93.9% (15).

NB : Une méta analyse de Wang et al (29) sur 27 études montre l'absence de différence significative entre la thérapie à particules chargées et la brachythérapie en termes de taux de mortalité (OR 0.13, IC95% 0.01-1.63) ou de taux d'énucléation secondaire (OR 0.53, IC 95% 0.23-1.18). Le pronostic visuel varie selon les études ; une étude de Damato (28) retrouve une bonne conservation de l'acuité visuelle avec une AV de 20/40 ou plus dans 63.5% (IC 95% : 55.9-71.1%) à 2 ans , dans 44.8% des cas (IC 95% 35.3-54.4%) à 5 ans , et 32.2 % (IC 95% :21.1-43.2%) à 8 ans .La perte de vision est très fortement corrélée avec l'extension tumorale postérieure (p=0.001, RR 1.58, IC 95% 1.22-2.05). Les données du registre des mélanomes uvéaux (30) suggèrent que les patients avec des tumeurs de grande taille ou près du nerf optique ou de la fovéa sont à orienter de préférence vers les centres offrant la thérapie à particules chargées.

-D'autres thérapies comme la radiation stéréotactique, la radiochirurgie avec le couteau Gamma, la Photothérapie Dynamique (31), la thermothérapie transpupillaire (32) existent mais ne montrent pas de bons résultats. L'expérience limitée ainsi que les doses d'irradiation peu précises et surtout le manque de comparaison avec la brachythérapie ou la thérapie à particules chargées limitent leurs utilisations.

- La résection locale est une technique conservatrice, qui permet de plus l'analyse cytogénétique et anatomopathologique. L'abord peut être transrétinien (endorésection) ou transscléral (exoresection) associé ou non à une radiothérapie selon les équipes (33) .
- L'énucléation , jusqu'à aujourd'hui , est utilisée quand il y a très peu de chances de récupération ce qui est habituellement le cas pour les mélanomes uvéaux de grande taille, localisés près du nerf optique , avec complications telles qu'un décollement de la rétine ou une hémorragie intra vitréenne , ou bien encore chez des patients non voyants et hyperalgiques (34). Les indications sont une hauteur tumorale supérieure à 10mm (ou 8mm si près du disque), un diamètre tumoral de plus de 16mm(bien qu' avec la protonthérapie de larges tumeurs peuvent être traitées), une tumeur non clairement définie sur l'échographie , une tumeur diffuse ou multifocale .(35)
- L'exentération est indiquée uniquement s'il existe une extension extra oculaire de grande taille et une invasion orbitaire.

2..1.3 COMPLICATIONS DU TRAITEMENT DU MELANOME UVEAL

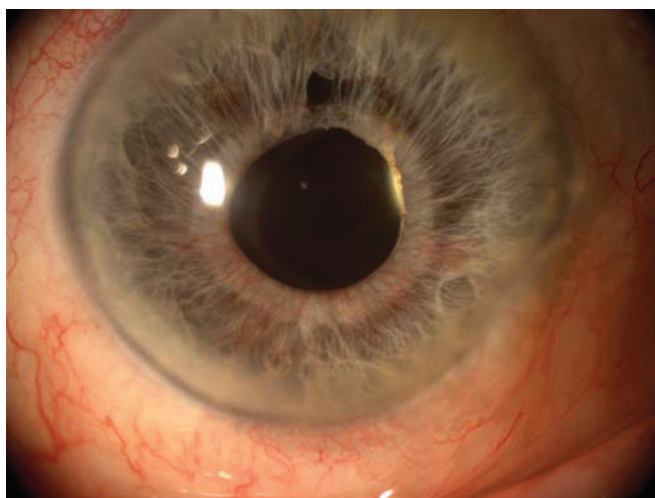
Les effets secondaires les plus fréquents (36) des radiations ionisantes sont les maculopathies , les glaucomes néovasculaires , les neuropathies optiques , les cataractes les décollements de rétine exsudatifs; de nombreuses études ont montré qu'elles étaient dose – dépendantes (37). La dose limite supérieure de sécurité est reconnue comme étant de 35 Gray ; en diminuant de 85 gray jusqu'à 56-69 Gray il n'y a pas de différence en termes de contrôle local et de survie(38). Les rétinopathies radiques sont décrites jusqu'à 63% des cas après irradiation par plaque (39). L'étude COMS (40) montre que les patients traités par brachythérapie avec de l' iode 125 font significativement moins de rétinopathie radique et de cataractes par rapport aux patients traités par thérapie à particules chargées.

La maculopathie radique (37) : la fréquence d'atteinte est de 41% dans les tumeurs à localisation postérieure ; et de 7% dans les tumeurs à localisation antérieure. Le délai moyen de survenue est de 23.2 mois .Les facteurs de risques sont la localisation tumorale postérieure ; l'épaisseur tumorale (> 6mm) ; et la dose d'irradiation reçue. La principale conséquence de cette maculopathie est la baisse d'acuité visuelle qui est en relation avec la dose d'irradiation fovéale , avec une baisse minimale pour des doses inférieures à 35 Gy , une baisse moyenne d'une ligne pour des doses allant de 35 à 70 Gy et une baisse majeure diminuant de plus de la moitié l' acuité visuelle initiale pour des doses supérieures à 70 Gy .



RETINOPHOTOGRAPHIE DE MACULOPATHIE RADIQUE POST PROTONTHERAPIE

Le Glaucome Néovasculaire (GNV) : les néovaisseaux iriens peuvent se développer dès le neuvième mois après l'irradiation avec une moyenne de 27 mois et provoquer des GNV jusqu'à 23% des yeux à 5 ans(22). Le taux moyen de GNV après protonthérapie est de 11% (15).Cependant pour les mélanomes uvéaux avec une épaisseur d'au moins 8 mm le taux de GNV est de 34%. Foss et al (41), en 1997, ont montré que le décollement de rétine et une tumeur de large diamètre étaient deux facteurs prédictifs importants de GNV post protonthérapie .Il suppose que l'ischémie des tissus irradiés pourrait stimuler la sécrétion de facteurs proangiogéniques. De récentes études (42) ont incriminé le VEGF-A dans ce processus. Le GNV est un réel problème thérapeutique car responsable d'une douleur, non contrôlable par les traitements locaux habituels conduisant dans 30% des cas à une énucléation secondaire. A noter que les énucléations secondaires sont le plus souvent le fait de complication que d'un manque de contrôle local, le GNV en étant la principale cause.



PHOTOGRAPHIE DU SEGMENT ANTERIEUR : GLAUCOME NEOVASCULAIRE

Les options thérapeutiques (43) pour traiter ses effets secondaires sont la panphotocoagulation rétinienne, la cyclodestruction, les injections de triamcinolone qui sont bien souvent inefficaces avec un recours à l'énucléation dans près de 20 % des cas. Typiquement il n'y a pas de traitement spécifique pour les décollements de rétine exsudatifs (22-44). C'est pourquoi, devant les bons résultats obtenus grâce aux injections d'antiVEGF dans d'autres rétinopathies ischémiques, certains centres comme le nôtre ont eu recours hors AMM aux injections d'anti VEGF afin de traiter ces complications.

2.2 VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) / ANTI VEGF

L'angiogénèse tumorale est la formation de vaisseaux associés à la tumeur, qui sont essentiels pour la croissance tumorale, la progression et les métastases (45). Le VEGF est l'une des principales cytokines qui influence l'angiogénèse décrit dans plusieurs cancers et notamment le mélanome uvéal.

2.2.1 HISTORIQUE

Depuis quelques décennies, la vascularisation tumorale est étudiée dans le but de trouver des traitements efficaces anticancéreux.

En 1970 le principe fondamental évoqué est qu'une tumeur ne peut croître en dehors des limites de diffusion (environ 1-2mm) de l'oxygène et des nutriments à partir des vaisseaux sanguins (capillaires). Dr J.Folkman (45) a joué un rôle primordial en décrivant les aspects moléculaires de l'angiogénèse, et en prédisant aussi l'importance qu'aurait la thérapie anti angiogénique. De plus il démontra l'importance d'un réseau vasculaire tumoral supplémentaire pour la croissance des métastases.

En 1988, Criscuolo et al, (46) ont été les premiers à décrire l'apparition d'un facteur augmentant la perméabilité vasculaire dans le gliome malin, que l'on connaît sous le nom de Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF). L'isotype VEGF -A attribué au VEGF dans cette thèse joue un rôle clef dans l'angiogénèse en régulant aussi bien la vasoperméabilité que la prolifération et la migration des cellules endothéliales (47)

Au début des années 2000, dans plusieurs tumeurs : cancer gastrique (48), carcinome du côlon(49), et sarcomes de tissus mous (50), les taux sériques de VEGF ont été rapportés comme un marqueur du stade de la maladie et un indicateur des métastases.

En 2003, Bevacizumab (Avastin ; Genentech, San Francisco , CA) le premier inhibiteur de l'angiogénèse ciblant le VEGF fut développé, approuvé et autorisé par voie veineuse pour le traitement du carcinome colorectal par la FDA (Food and Drug Administration)(51). Le Bevacizumab est aussi utilisé pour le traitement des métastases de plusieurs cancers comme le cancer du rein (52), du sein (53) ou du poumon et est à l'essai dans d'autres comme le mélanome cutané (54), ou le cancer du pancréas (55).

En 2005 première utilisation des anti VEGF en ophtalmologie avec des injections intravitréennes pour les pathologies avec néovascularisations principalement la Dégénérescence maculaire liée à l'âge(DMLA) exsudative (6-7-8-9). De multiples études ayant démontré que des injections intravitréennes de bevacizumab réduisaient l'activité neovasculaire et la perméabilité vasculaire dans les tissus oculaires, le traitement se généralise ainsi, dans le traitement des maladies oculaires avec néovascularisation telle que la rétinopathie diabétique proliférante (10), aussi bien que pour les œdèmes maculaires causés par des imperméabilités vasculaires suite à une occlusion de veine centrale de rétine (11).

En 2007, les premiers traitements des rétinopathies radiques par injection intravitréenne de bevacizumab ont été réalisés avec une efficacité démontrée (56).

En 2009, des études (13-14) découvrent un effet paradoxal inattendu aux antiVEGF : ils favoriseraient la croissance tumorale et la dissémination des métastases chez des modèles murins porteurs de tumeurs neuroendocrines pancréatiques ou de glioblastomes.

2.2.2 VEGF : STRUCTURE, REGULATION, ROLE DANS LA TUMOROGENESE

Le VEGF est identifié comme l'un des facteurs les plus importants agissant dans l'angiogénèse tumorale en régulant la vasoperméabilité ainsi que la prolifération et la migration de cellules endothéliales (47).

2.2.2.1 Structure

Le VEGF- α , aussi appelé VEGF-A ou VEGF est un membre de la famille des facteurs de croissance des dérivés plaquettaires comprenant aussi le facteur de croissance placentaire. Le VEGF existe sous différentes isoformes en raison de différents ARN ; VEGF 121, VEGF 165 (forme prédominante), VEGF 189 et VEGF 206 (57).

Les effets du VEGF sont principalement médiés grâce à la liaison avec le récepteur 1 du VEGF (VEGFR1 ou Flt-1) ou avec le récepteur 2 du VEGF (VEGFR2 ou KDR), tous deux étant exprimés sur les cellules endothéliales vasculaires ainsi que sur les cellules tumorales et d'autres cellules du microenvironnement tumoral. Flt 1 et KDR sont des récepteurs membranaires tyrosine kinase qui s'activent après liaison de leur ligand et déclenchent ainsi la transduction des signaux qui sont impliqués dans l'angiogénèse. Le récepteur 3 du VEGF (VEGFR3 ou Flt- 4) est surtout lié au VEGF -C et au VEGF -D impliqués dans la lymphangiogénèse. Le gène du VEGF se trouve sur le chromosome 6p21.3

2.2.2.2 Régulation

Plusieurs facteurs participent à la régulation de l'expression du VEGF.

Cependant L' HYPOXIE est le meilleur facteur connu, en effet l'expression d'ARNm du VEGF peut-être induit par une exposition des cellules à des faibles taux d'oxygène (58). Ce facteur est connu sous le nom de Hypoxia Inductible Facteur : HIF-1 α .

2.2.2.3 Mécanismes / Rôles dans la tumorigénèse

Après liaison du VEGF aux VEGFR -1 et VEGFR-2 plusieurs protéines sont activées comme des kinases focales adhésives, PI3K et Src. Ces kinases en réponse augmentent la vasoperméabilité, la prolifération de cellules endothéliales leurs migrations et leur survie (59).

2.2.3 ANTI VEGF : STRUCTURE, MODE D'ACTION, MOLECULE DISPONIBLE

2.2.3.1 STRUCTURE

Les quatre principales méthodes utilisées pour bloquer le VEGF ou un autre facteur angiogénique sont :

- Les Anticorps monoclonaux neutralisant contre le facteur ou son récepteur : bevacizumab, cetuximab, panitumumab, trastuzumab, ranibuzimab ;
- Les petites molécules inhibitrices des récepteurs tyrosine kinase (tyrosine kinase inhibitors TKIs) : sorafenib, sunitinib, erlotinib.
- Les Récepteurs solubles qui agissent comme des récepteurs leurres: VEGF –Trap.
- Les Ribozymes ciblant spécifiquement l'ARNm.

2.2.3.2 MODE D'ACTION

Malgré toutes les indications cliniques le détail du mécanisme d'action des composés antiangiogéniques, en particulier chez les patients atteints de cancer reste inconnu.

Connaissant le rôle-clé du VEGF dans l'angiogénèse ; des séries d'études précliniques suggèrent que les traitements antiangiogéniques suppriment la croissance tumorale via l'inhibition de l'angiogénèse tumorale. Cependant des investigations menées par RAKESH JAIN (60) ces dernières années indiquent que les traitements antiangiogéniques pourraient agir au travers d'une normalisation de la vascularisation ce qui implique que les cibles des traitements antiangiogéniques sont les vaisseaux non fonctionnels et redondants dans les tumeurs, résultant en une réduction du fluide interstitiel ce qui augmente l'oxygénation de la tumeur et améliore la pénétration des agents cytotoxiques sur la masse tumorale.

L'inhibition de la voie du VEGF est une approche bien établie dans la thérapie antiangiogénique. Cependant tous les patients ne sont pas répondeurs ; et les non répondeurs peuvent avoir une progression de leur maladie (61).

2.2.2.4 MOLECULES DISPONIBLES

Les différents traitements antiangiogéniques (62) comprenant les anticorps monoclonaux ciblant le VEGF, les inhibiteurs tyrosine kinase, les récepteurs solubles leurres et les perturbateurs de l'ARN sont retranscrits dans le TABLEAU 1.

TABLEAU 1

DIFFERENTS ANTIVEGF OU INHIBITEURS DES ANGIOPOIETINES UTILISE EN CLINIQUE OU EN VOIE DE DEVELOPPEMENT EN CANCEROLOGIE

CATEGORIES	STATUT CLINIQUE	MOLECULE CIBLE	DESCRIPTION ET EFFET BIOLOGIQUE
ANTICORPS MONOCLONAUX			
Bevacizumab (Avastin ®)	Approuvé	h VEGF	Bloque la liaison du VEGF au VEGFR1 et VEGFR2 En traitement adjuvant , augmente la survie globale des patients avec cancer colorectal et cancer du poumon
Ramucirumab IMC-18F1	Phase II	VEGFR 2	Bloque la liaison du VEGF au VEGFR2 Montre une Activité anti tumorale , et un effet antiangiogenique dans un essai de phase
IMC-18F1	Phase I	VEGFR 1	Bloque la liaison du VEGF au VEGFR1
Anti -VEGFR3 ab (mF4-31C1)	Préclinique	VEGFR 3	Bloque la liaison du VEGF au VEGFR3 Supprime l'angiogénèse , la lymphangiogénèse , la croissance tumorale et les metastases, en combinaison avec un anticorps anti VEGFR2 a un additionel d'inhibition sur la croissance tumorale
Anticorps anti Ang2 entièrement d'origine humaine MEDI-3617	Préclinique	Ang2	Bloque la liaison du Ang2 au Tie2, Réduit la vascularisation tumorale et supprime la croissance tumorale En combinaison avec un anti VEGF : effet additionnel sur l'inhibition de la croissance tumorale
Anticorps anti NRP1	Préclinique	NRP1	Bloque la fonction du NRP1 (Co récepteur du VEGF) En combinaison avec un antiVEGF : effet additionnel sur l'inhibition de la croissance tumorale
Anticorps anti NRP2	Préclinique	NRP2	Bloque la fonction du NRP2 (Co récepteur du VEGF) Réduit la lymphangiogénèse tumorale et les métastases
Anticorps antiVEGF murin humanisé	Préclinique	VEGF	Bloque la liaison du VEGF A au VEGFR1 et VEGFR2 Supprime la croissance tumorale
INHIBITEURS MULTIKINASE			
Pazopanib (Votrient ®)	Approuvé	VEGFRs, c-Kit , PDGFRs	Augmente la survie des patients avec carcinome à cellules rénales métastatique
Sorafenib (Nexavar ®)	Approuvé	VEGFRs, Flt-3, c-Kit, RET, RAF , PDGFRβ	Augmente la survie des patients avec carcinome hépatocellulaires et la survie sans risque de métastases des carcinomes à cellules renales
Sunitinib (Sutent ®)	Approuvé	VEGFRs, Flt-3, CSF-1 RET, PDGFRs	Augmente la survie des patients avec carcinome à cellules renales métastatiques Montre une activité significative sur les tumeurs stromales gastrointestinales (GIST) et les tumeurs neuroendocrines
CEP-11981	Phase I	Tie2, VEGFRs	Inhibiteur Tie 2 et de tous les VEGFR
Vandetanib (ZD6474) (Zactima)	Phase III	VEGFR2, VEGFR3 EGFR , RET	Bloque le domaine tyrosine kinase de RET , VEGFR et EGFR Augmente la survie sans risque de métastases des patients atteints de cancer médullaire de la thyroïde
TKI258 (Dovitinib)	Phase II	VEGFRs, PDGFRs FGFRs	Montre une activité antitumorale sur les carcinomes à cellules renales
IgG FUSIONNANT AVEC PROTEINE (LEURRE)			
VEGF Trap (Aflibercept)	Approuvé	VEGFA, PlGF	Bloque la liaison au VEGFR1 et VEGFR2 Montre une activité antitumorale
VEGF C/D Trap	Préclinique	VEGF C , VEGF D	Bloque la liaison au VEGFR3 Réduit la lymphangiogénèse et les métastases
ARN INTERFERENCES			
si ARN VEGFR2	Préclinique	ARNm VEGFR2	Induit une dégradation de l'ARNm VEGFR2 Supprime la croissance tumorale et l'invasion
shARN VEGF	Préclinique	ARNm VEGFA	Induit une dégradation de l'ARNm VEGFA Supprime l'angiogénèse tumorale et la croissance tumorale
siARN VEGFC	Préclinique	ARNm VEGFC	Induit une dégradation de l'ARNm VEGFC Supprime les ganglions et les métastases En combinaison avec traitement ciblant l'ARN du VEGFA : effet additionnel sur l'inhibition des metastases pulmonaires

2.2.4 ANTI VEGF DANS LES CANCERS

La production de VEGF a été démontrée dans de nombreux cancers comme le poumon, le sein. Dans plusieurs tumeurs : cancer gastrique (48) carcinome du côlon (49), sarcomes des tissus mous (50), les taux sériques de VEGF ont été retenus comme marqueurs du stade du cancer et comme indicateurs de métastases.

Dans les deux dernières décennies, la plupart des traitements antiangiogéniques contre le cancer se sont focalisés sur les voies VEGF/VEGFR et EGF/EGFR, car ces facteurs jouent un rôle important dans l'angiogénèse tumorale. Il y a plusieurs autres drogues antiangiogéniques (63) qui ont été approuvées dans le traitement de différentes tumeurs (TABLEAU 2).

TABLEAU 2. INHIBITEURS DE L'ANGIOGENESE APPROUVE POUR LE TRAITEMENT DE CANCERS

MEDICAMENTS	CATEGORIES	INDICATIONS	TRAITEMENT
Bevacizumab (Avastin®)	anticorps monoclonal anti VEGF	Cancer colorectal Cancer du poumon a petites cellules Cancer du sein	En association avec chimiothérapie par 5 FU carboplatine et paclitaxel
Sorafenib (Nexavar®)	Tyrosine kinase inhibiteur multible de VEGFR-1 VEGFR-2, VEGFR-2, VEGFR-3, PDGFR-β et Raf-1	Carcinome cellules renales Carcinome hepatocellulaire	Monothérapie
Sunitinib (Sutent®)	Tyrosine kinase inhibiteur multible de VEGFR-1 VEGFR-2, VEGFR-2, VEGFR-3, PDGFR-β et RET	Tumeur Gastrointestinale Stromal Carcinome cellules renales	Monothérapie
Panitumumab (Vectibix®)	Anticorps monoclonal anti-EGFR (IgG 2)	Cancer colorectal metastatique	Monothérapie après échec de chimiothérapie avec fluoropyrimidine oxaliplatine, et irinotecan
Cetuximab (Erbix®)	Anticorps monoclonal anti-EGFR (IgG 1)	Cancer colorectal metastatique Cancer cérébral et du cou	Monothérapie et en association irinotecan et radiothérapie
Erlotinib (Tarveca®)	Tyrosine kinase inhibiteur de EGFR	Cancer du poumon a petite cellules Cancer du pancréas	Monothérapie après échec de chimiothérapie et en association avec gemcitabine
Trastuzumab (Herceptin®)	Anticorps monoclonal anti-HER 2 (IgG 1)	Cancer du sein	Monothérapie et en association avec doxorubicine, cyclophosphamide, et paclitaxel
Aflibercept (Zaltrap®)	Recepteur (Leurre) Soluble du VEGF	Cancer colorectal	En association avec chimiothérapie
Temsirolimus (Torisel®)	Molécule inhibitrice de mTOR, suppression of HIF-1α	Carcinome cellules renales	Monothérapie
Bortezomib (Velcade®)	Inhibiteur protéasome, Antiangiogénique mécanisme inconnu (inhibition VEGF, IGF, Ang)	Myélome multiple Lymphome du manteau	Monothérapie après échec de chimiothérapie
Thalidomide (Thalomid®)	Immunomodulateur, propriétés antiangiogéniques mécanisme inconnu	Myélome multiple	En Association avec dexaméthasone

REPRODUCTION ISSUE DE L'ARTICLE EL FILALI ET AL, REFERENCE 63

En raison de la complexité de l'angiogénèse, il est évident qu'il y a plusieurs voies indirectes pour inhiber la croissance des vaisseaux outre le blocage direct des facteurs angiogéniques comme par exemple :

-Le Temsirolimus (Torisel ®) , qui est un inhibiteur du « mammalian target of rapamycin (mTOR) » ayant une activité anti tumorale directe en arrêtant les cellules dans la phase G1 du cycle cellulaire et en augmentant l'apoptose , mais qui supprime aussi la transcription du HIF-1alpha dans les cellules tumorales réduisant ainsi l'expression du VEGF et l'angiogénèse (64).

-Le Bortezomib (Velcade ®) qui est un inhibiteur de proteasome qui a montré la capacité d'inhiber le VEGF, l' IGF-1 et l'angiopoietin par un mécanisme inconnu dans le myélome multiple (65).

-Le Thalidomide (Thalomid ®), impopulaire depuis les années 1960 à cause de la découverte d'effets tératogènes ,ses dérivés introduits en 2004 comme le lenalidomide ont récemment montré des propriétés antiangiogeniques , en diminuant la densité vasculaire et en bloquant les facteurs angiogeniques comme le basic fibroblast growth factor , le VEGF . Il est actuellement en cours de recherche pour supprimer l'angiogénèse tumorale (66).

-D'autres drogues sont connues pour avoir une activité antiangiogénique comme la doxycycline et le celecoxib.

Par ailleurs de multiples agents ciblant l'angiogénèse tumorale sont en cours d'études et pourraient apporter plus d'options thérapeutiques dans le futur.

2.2.5 ANTI VEGF ET ŒIL NON CANCEREUX

Dans l'œil le gène du VEGF et l'expression de sa protéine sont observés dans les tissus oculaires, surtout dans la rétine au niveau de l'épithélium pigmentaire rétinien, avec une sécrétion augmentée dans les rétinopathies qui sont associées à une prolifération angiogénique (67). In situ il a été démontré l'expression du VEGF par les cellules tumorales du mélanome uvéal ainsi que les cellules rétiniennes (42).

D'autres agents antiVEGF outre le bevacizumab ont été largement utilisés en ophtalmologie cette dernière décennie, pour le traitement de la DMLA, de l'œdème maculaire diabétique et du glaucome néovasculaire .

-Pegaptanib (Macugen ®)qui se lie seulement au VEGF 165 fut le premier traitement à obtenir une AMM pour le traitement de la DMLA en 2006 (7) ; mais son utilisation est abandonnée actuellement .

-Ranibizumab (Lucentis ®) est un anticorps monoclonal recombinant spécialement conçu pour l'ophtalmologie, il a été évalué dans différents essais randomisés impliquant plus de 1000 patients atteints de DMLA et a montré des résultats significatifs en terme de maintien (90%) ou d'augmentation de l'acuité visuelle après 24 mois (6-8-9). Il a aussi l'AMM pour les œdèmes maculaires liés à une occlusion de veine centrale de rétine (11) ou liés au diabète (10) et vient d'avoir son AMM pour les néovaisseaux choroïdiens du myope fort (68).

-Le VEGF Trap (Eylea ®), qui agit en tant que leurre des récepteurs du VEGF vient d'avoir son AMM pour la DMLA (69).

Les anti VEGF ont révolutionné la prise en charge des maladies rétinienne avec néovascularisation et œdème maculaires par imperméabilité vasculaire et sont à l'heure actuelle plus que jamais le traitement de référence pour la DMLA exsudative, les œdèmes maculaires secondaires au diabète ou à une occlusion de veine rétinienne avec des protocoles de traitement qui peuvent varier.

2.2.6 ANTI VEGF ET ŒIL CANCEREUX

A l'heure actuelle, il n'existe pas de thérapie antiangiogénique utilisée dans le traitement du mélanome uvéal ou de ses métastases.

Comme nous l'avons vu plus haut, les antiVEGF sont principalement utilisés pour le traitement des complications du traitement du mélanome uvéal .

En effet devant l'inefficacité des traitements habituels comprenant la panphotocoagulation rétinienne , les injections de triamcinolone , la cryothérapie rétinienne, l'oxygène hyperbare , et la pentoxyphilline orale , les injections intravitréennes de bevacizumab ou de ranibizumab sont fréquemment utilisées hors AMM pour le traitement de la rétinopathie radique , des GNV (56-70), des maculopathies radiques (71) avec une très bonne efficacité .

Cette efficacité a été démontrée par de nombreuses études comme celles de Dunavoelgyi et al (72), de Vasquez et al (73), ou bien encore l'étude de Caujolle et al (5) de 2011. Cette dernière étude retrouve une normalisation de la tension oculaire dans 11 cas sur 14, et une disparition des neovaisseaux dans tous les cas .Aucune énucléation n'avait été réalisée chez tous les patients avec un suivi médian de 11.7 mois.

Cependant il n'existe pas de protocole établi de traitement ou d'injections à l'heure actuelle.

2.3 METASTASES DES MELANOMES UVEAUX

2.3.1 INCIDENCE

Les métastases sont la principale cause de décès chez les patients atteints de mélanome uvéal avec un taux de survie qui reste très bas.

Les avancés faites sur le traitement des tumeurs primaires n'ont pas conduit à une augmentation de la survie.

Jusqu'à 50% des patients développeront des métastases, même 10 à 15 ans après le diagnostic, ce qui conduira inéluctablement vers la mort. Les meilleures méthodes pour détecter les métastases sont les concentrations sériques des enzymes hépatiques non spécifiques (Lactate deshydrogenase (LDH) ,Phosphatases Alcalines (PAL) , Aspartate Aminotransferase(ASAT) , Alanine Aminotransferase (ALAT) et Gamma Glutamyl transpeptidase (GGT)) ; ainsi que l'échographie hépatique , et l'IRM (Imagerie par résonance magnétique) hépatique en séquence diffusion (74).Ces méthodes ont une sensibilité allant de 27 à 67% et une spécificité de 90 à 96% avec les LDH qui sont les marqueurs sérologiques les plus sensibles. (75)

2.3.2 VOIE DE DISSEMINATION

Le mélanome uvéal se dissémine uniquement par voie hématogène puisqu'il n'existe pas de drainage lymphatique de l'œil. Ainsi la croissance tumorale et le développement de métastases sont dépendants de la formation de néovaisseaux. (42)

2.3.3 DELAI D'APPARITION

Les métastases sont souvent recherchées mais rarement trouvées au moment du diagnostic, elles se développent le plus souvent dans les mois ou années suivantes (74).

En réalité, certains éléments montrent que chez la majorité des patients, les cellules cancéreuses sont déjà disséminées au moment du diagnostic (76).

Le concept de la dormance des cellules tumorales a été discuté dans les mélanomes uvéaux (77), car les métastases cliniquement évidentes au moment du diagnostic de la tumeur primaire sont peu fréquentes (1%-2% des cas) (78), alors qu'à 5 et 10 ans les taux de métastases cumulées sont respectivement de 25 et 34 % quel que soit le succès du traitement de la tumeur primaire (79).

Ainsi les améliorations dans la détection des métastases au moment du diagnostic de la tumeur primaire joueraient un rôle important dans le choix du traitement approprié en utilisant des thérapies adjuvantes.

2.3.4 LOCALISATION

Le site le plus fréquent de métastases est le foie (95%) suivi des poumons (24 %) des os (16%) et de la peau (11%) (80). Le foie est habituellement le premier site à être métastasé et est le seul organe atteint dans 60 à 80 % des cas (81). La médiane de survie des patients avec métastases hépatiques est de 2 à 7 mois malgré les thérapies agressives et la courbe de survie de ces patients est fortement dépendante de la progression des métastases dans le foie.

Ce site préférentiel pourrait être expliqué par la présence du récepteur 1 de l'Insulin Growth Factor (IGF) à la surface des cellules du mélanome uvéal, en effet le ligand : l'IGF 1 synthétisé de manière préférentiel dans le foie, une fois lié induit une phosphorylation de son récepteur qui en réponse active des molécules impliquées dans la prolifération cellulaire. (82)

2.3.5 FACTEURS DE RISQUE

Des analyses rétrospectives de séries de patients ayant un mélanome montrent que les facteurs de risque de métastases sont : l'âge supérieur ou égal à 56 ans, la plus grande dimension tumorale supérieure ou égale à 15 mm, la croissance tumorale, l'existence de lésion antérieure (l'atteinte du corps ciliaire par exemple), l'extension tumorale extra sclérale, la rechute tumorale après un traitement conservateur, la décroissance tumorale rapide après traitement conservateur, et les lésions para papillaires.

Les caractéristiques histologiques et moléculaires associées à un fort taux de métastases incluent : les cellules épithélioïdes, un fort index mitotique et des indices de proliférations cellulaires élevés (Ki67), ainsi que des mutations chromosomiques comme la monosomie 3 et d'addition 8q. (83)

2.3.6 TRAITEMENT

Malheureusement le traitement actuel des métastases est limité par le manque d'efficacité des thérapies systémiques. (84) Différentes approches ont été utilisées pour traiter les métastases hépatiques dans le but d'augmenter la survie comprenant la chirurgie, la chimiothérapie intra-artérielle hépatique, la chimioembolisation, l'immunoembolisation et les thérapies systémiques comprenant la chimiothérapie conventionnelle, les thérapies ciblées et l'immunothérapie. Cependant il n'existe pas de traitement standard pour les métastases hépatiques. La chimiothérapie conventionnelle adjuvante ne semble pas augmenter la survie globale de ces patients bien que de nouvelles thérapeutiques incluant les thérapies ciblées gagnent en crédibilité avec des études en cours.

-Les thérapies adjuvantes consistent en une radiothérapie ou en des thérapies systémiques telles que la chimiothérapie, l'immunothérapie, la thérapie hormonale, les thérapies biologiques ou les thérapies ciblées. L'interféron alpha-2a testé par Lane et al (85) n'a pas d'influence significative sur la mortalité du mélanome uvéal. La fotemusine en intra hépatique testé par Gomer ne se révèle non plus pas efficace (86). De nombreuses études ont étudié les traitements antiangiogéniques pour le mélanome uvéal mais aucune n'a trouvé de résultats significatifs.

-La résection de nodule hépatique : il est bien connu que dans le cancer du côlon, pour un nombre limité de métastases hépatiques, l'hépatectomie est la meilleure stratégie en termes de pronostic. (87). Pour le mélanome uvéal la résection est aussi une bonne option qui semble augmenter la survie des patients éligibles (nombre limité de métastases...), avec dans quelques études une médiane de survie de 23 mois après chirurgie (74).

-La chimiothérapie intra artérielle hépatique est une modalité de traitement dans laquelle la drogue est délivrée directement dans les métastases via un cathéter posé par un chirurgien dans l'artère hépatique. Plusieurs drogues ont été testées dont la Fotemustine et le Melphalan avec des bons taux de survie (36 % avec une médiane de 15 mois).

-La chimioembolisation intra artérielle hépatique qui combine une embolisation artérielle avec une infusion de chimiothérapie, est reconnue comme efficace dans le traitement du carcinome hépatocellulaire aussi bien que dans les métastases hépatiques (88). Quelques études sur de petites séries retrouvent de bons résultats mais, ce n'est pas le cas sur des larges séries.

-L'immunoembolisation est une technique où l'embolisation de l'artère hépatique est réalisée avec un agent stimulant l'immunité telle que le granulocyte –macrophage colony stimulating factor (GM-CSF).

Les résultats sont prometteurs tels que le montrent Sato et al avec une médiane de survie totale de 14.4 mois et des taux de survie de 62 % et 26% à 1 et 2 ans (89).

- La chimiothérapie conventionnelle est réservée pour les métastases de mélanomes uvéaux. Différentes drogues ont été utilisées, mais à l'heure actuelle il n'existe aucune thérapie

standardisée. Les taux de réponse varient de 0 à 15 % avec l'absence de certitude que ça puisse augmenter la survie. La survie est entre 2 et 7 mois avec seulement 15 % de patients vivant à 1 an. La chimiothérapie standard utilisée dans le mélanome cutané, testé par l'EORTC (Eastern cooperative oncology group) montre des taux de réponse très inférieurs dans le mélanome uvéal 10% par rapport au mélanome cutané (33%)(90). La fotemustine a le meilleur taux de réponse en termes de survie globale comparé aux autres molécules et fut adopté comme standard pour le traitement de patients atteints de mélanomes uvéaux avec métastases par des groupes européens (91).

- Les thérapies ciblées sont une nouvelle modalité de traitement du cancer et l'une des plus étudiées actuellement. Cela consiste à utiliser des drogues bloquant spécifiquement des voies de croissance impliquées dans la prolifération et la progression tumorale.

C-kit est un récepteur tyrosine kinase transmembranaire qui joue un rôle dans des processus cellulaires comme la différenciation, la prolifération ou encore la mort programmée des cellules. De plus il est surexprimé dans de nombreux cancers humains et son intérêt vient de la découverte de l'IMATINIB MESYLATE un tyrosine kinase inhibiteur. C-Kit est surexprimé aussi dans le mélanome uvéal ainsi que sur ses métastases (29). Une étude réalisée in vivo sur des souris ayant un mélanome uvéal avec métastases retrouverait une efficacité avec une diminution de la taille tumorale et moins de métastases.

Une autre voie celle du Nuclear Factor-kappa B (NFkB) est un facteur régulant la transcription de gène impliqué dans l'apoptose la prolifération, l'angiogénèse la réponse immunitaire l'invasion cellulaire et l'adhésion cellulaire. Le NFkB est exprimé dans le mélanome uvéal et sur ses métastases et les inhibiteurs du NFkB réduiraient la prolifération de cellules métastatiques. (21)

D'autres voies sont prometteuses comme les inhibiteurs de la Heat Shock protein 90 (Hsp90) ou la thérapie génique. Les mutations GNAQ ou GNA11 (92) sont retrouvées dans 80 à 91% des larges tumeurs et sont responsables de l'activation de la voie « protéine kinase mitogène activé ». Une étude est en cours sur l'inhibition de cette voie chez des patients atteints de mélanome uvéal avec métastases.

-L'immunothérapie : le mélanome uvéal est un site immunologique privilégié qui pourrait bien répondre à l'immunothérapie basée sur les cellules T. Des traitements semblent efficaces sur le mélanome cutané comme l'Ipilimumab un anticorps monoclonal, dirigé contre l'antigène 4 des lymphocytes T avec une augmentation de la survie globale ; mais les résultats sur le mélanome uvéal sont divergents.

La plupart des études testant de nouvelles thérapies pour le traitement des métastases de mélanome uvéal sont en cours de Phase I ou II. La diversité des voies impliquées induit une difficulté à trouver un traitement spécifique efficace. Peut-être qu'une combinaison de traitement associant de nouvelles thérapies et une chimiothérapie conventionnelle serait efficace et mériterait d'être testée.

2.3.7 SURVIE AVEC METASTASES

Une fois les métastases formées, le pronostic des patients est très mauvais : seulement 15 % des patients survivent la première année après leur diagnostic de métastases à distance avec une médiane de survie des patients avec métastases de moins de 6 mois. (20)

Les taux de survie de patients avec métastases dépendent du site des métastases .La médiane de survie après métastases hépatiques est de 4-6 mois avec une survie à 1 an de 10-15% , en comparaison à une médiane de survie de 19-28 mois avec une survie à 1 an d'environ 76% chez les patients avec métastases n'atteignant pas le foie.

Les taux de survie dépendent aussi et surtout de la taille tumorale ; en effet une méta-analyse de la littérature sur la mortalité liée à la tumeur après traitement a montré un taux de mortalité à 5 ans de 50% en cas de mélanome de gros volumes et de 30% pour les lésions de taille moyenne ; la mortalité à 5 ans chez les patients traités pour un petit mélanome choroïdien peut aller jusqu'à 10 %.

2.4 PROBLEMATIQUE

Nous avons injecté un médicament modifiant l'angiogénèse sur une tumeur à voie de dissémination purement hématologique. Certaines études (13-14), montrent un effet paradoxal de croissance tumorale et de dissémination métastatique sous traitement antiVEGF.

Dans ce contexte, l'objectif de notre étude est de déterminer l'impact des injections intravitréennes d'antiVEGF réalisées pour traiter des complications post protonthérapie, sur le risque métastatique des mélanomes choroïdiens.

3. MATERIELS ET METHODES

3. MATERIELS ET METHODES

3.1 PATIENTS

Nous avons étudié rétrospectivement 758 patients au total ayant tous été traités par protonthérapie pour un mélanome choroïdien. Cette population est divisée en un groupe de témoins de 703 patients ayant été référés au centre hospitalier universitaire (CHU) de Nice entre Janvier 2001 et Juillet 2012 et traités par protonthérapie au centre Antoine Lacassagne mais n'ayant pas reçu d'injections intravitréennes d'antiVEGF.

Un second groupe de cas de 55 patients tous ayant reçu des injections intravitréennes d'antiVEGF pour traiter des rétinopathies radiques post protonthérapie (glaucome néovasculaire ou œdème maculaire) ; composé de 34 patients ayant été référés au CHU de Nice avec protonthérapie au Centre Antoine Lacassagne entre Janvier 2001 et Juillet 2012 et 21 patients ayant été référés au Centre Ophtalmologique du Palais Gallien à Bordeaux avec protonthérapie au centre Antoine Lacassagne pour 20 d'entre eux et au centre Curie à Paris pour 2 d'entre eux entre Mai 2001 et Juillet 2012.

Chaque patient bénéficie d'un examen complet par un onco-ophtalmologiste, comprenant Acuité visuelle, examen à la lampe à fente, mesure de la pression intraoculaire, examen du fond d'œil par ophtalmoscopie directe ou indirecte, rétinophotographie du fond d'œil, angiographie à la fluorescéine, et échographie en mode B avec mesure de l'épaisseur et du plus grand diamètre tumoral.

Le risque lié à l'anesthésie est évalué avec la réalisation d'un examen médical, d'un bilan biologique et biochimique et d'un électrocardiogramme.

Au cours de la première visite les patients réalisent une échographie hépatique, une radiographie thoracique ou une Tomodensitométrie thoracoabdomino-pelvienne, pour détecter les métastases précoces du mélanome uvéal. Cet examen sera répété tous les 6 mois pendant 5 ans puis tous les ans à vie.

Si une anomalie hépatique est détectée, un bilan de dissémination complet sera réalisé.

3.2 PROCEDURE DE TRAITEMENT LA PROTON-THERAPIE

Au bloc opératoire, quatre clips de Tantale sont positionnés sur la sclère sous anesthésie locale à la suite d'une localisation tumorale du mélanome uvéal par transillumination comme décrit par Gragoudas et al (93). La distance entre chaque clip, la distance clip-limbe, ainsi que la distance clip-bord du mélanome sont mesurées. D'autres mesures sont réalisées entre le bord de la tumeur et la macula et le nerf optique.

La protonthérapie est réalisée 2 semaines après la pose des clips. Depuis 1994 des scanners de l'œil avec les clips sont réalisés pour la modélisation de l'œil (mesure de la longueur axiale, des diamètres horizontaux et verticaux). Généralement une marge de sécurité standard de 2.5 mm est utilisée. Dans les cas de mélanome du corps ciliaire une marge saine de 3 mm est préférée. Cependant des marges réduites de moins de 2.5mm sont parfois utilisées avec des filtres protecteurs dans le but de préserver le nerf optique ou la macula. Dans la plupart des cas un gel est appliqué pour obtenir une surface lisse à l'entrée du faisceau dans le but d'éliminer les radiations irrégulières en arrière de l'œil quand la dose diminue.

La protonthérapie est administrée sur 4 jours consécutifs, délivrant une dose totale de 60 cobalts Gray équivalent. (Un cobalt gray équivalent est la dose physique en gray multipliée par un facteur d'efficacité relatif biologique de 1.10). La position de l'œil est contrôlée par caméra vidéo durant le traitement qui dure quelques secondes.

3.3 EVALUATION DES COMPLICATIONS POST PROTON THERAPIE ET PRISE EN CHARGE

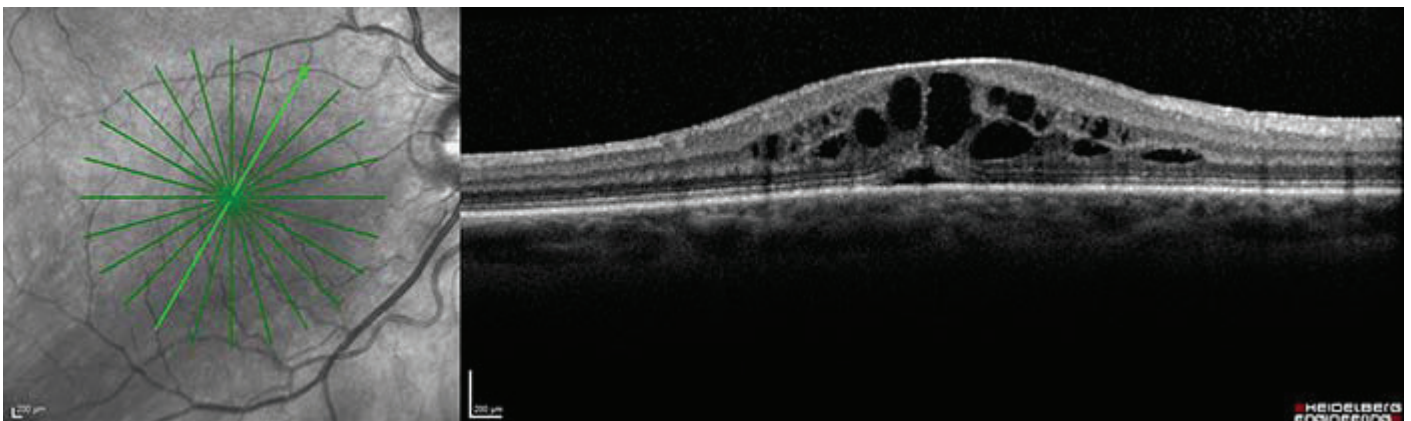
Les patients sont suivis par leur ophtalmologiste traitant toutes les 3 semaines durant 2 mois après la protonthérapie et à 6 mois post protonthérapie par leur onco-ophtalmologiste référent.

Ce dernier réalise de manière systématique un examen complet avec acuité visuelle, examen à la lampe à fente, mesure de la pression intra oculaire, examen du fond d'œil par ophtalmoscopie directe ou indirecte, rétinophotographie du fond d'œil, et échographie en mode B avec mesure de l'épaisseur et du plus grand diamètre tumorale et plus ou moins un scanner rétinien (OCT =optical coherence tomography). Les patients sont examinés tous les 6 mois pendant 2 ans puis tous les ans par l'onco-ophtalmologiste référent.

Grâce à ces examens systématiques ainsi que des examens ponctuels motivés par une symptomatologie urgente (œil rouge et douloureux ou baisse d'acuité visuelle), les complications à type de GNV ou d'œdème maculaire, pouvant aboutir à une injection intravitréenne d'anti VEGF sont détectées.

Le GNV est diagnostiqué lors de l'examen à la lampe à fente : devant la présence d'une hypertonie oculaire bien souvent supérieure à 35 mmHg associée à la présence de néovaisseaux iriens, de néovaisseaux dans l'angle irido-cornéen vus en gonioscopie, d'une hyperhémie oculaire associée plus ou moins à un œdème de cornée.

L'œdème maculaire ou maculopathie radique est suspecté devant une baisse d'acuité visuelle, la présence d'exsudats dans l'aire maculaire au fond d'œil et est confirmée par la réalisation d'un scanner rétinien (OCT= Optical Coherence Tomography).



OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY D'UN OD AVEC MACULOPATHIE OEDEMATEUSE

Devant l'une de ces deux complications il a été décidé en accord avec les données de différentes études (5-12-56-70-71-72-73) sur l'efficacité des antiVEGF dans le traitement du GNV et de l'œdème maculaire sur la rétinopathie radique de réaliser hors AMM une ou plusieurs injections intravitréennes (IVT) d'antiVEGF (ranibizumab ou bevacizumab); plus ou moins associées à une photocoagulation rétinienne, une cryothérapie rétinienne ou une vitrectomie.

A la suite de ces injections, le suivi du patient est intensifié avec des examens réguliers à la lampe à fente, mesure de la pression intraoculaire et scanner rétinien pour les maculopathies œdémateuses.

3.4 METHODES STATISTIQUES

Les variables quantitatives sont décrites sous la forme de médiane/moyenne (minimum-maximum), et qualitatives sous la forme de pourcentage.

Les comparaisons statistiques ont été effectuées à l'aide du test du chi-2 (variables qualitatives) ou le test de Mann-Whitney (variables quantitatives). Le test de log-rank était utilisé pour la comparaison des données de survies (données censurées). La signification statistique était considérée lorsque $p < 0,05$ (hypothèse statistique bilatérale).

La survie sans rechute locale (SSRL), la survie sans rechute métastatique (SSRM) et la survie spécifique (SSp) ont été analysées par la méthode de Kaplan-Meier. La corrélation entre les variables a été déterminée par le test de rang de Spearman. La survie a été calculée à partir du dernier jour de traitement. L'analyse multivariée des facteurs pronostics identifiés en analyse univariée ($p < 0,05$) a nécessité la réalisation d'un modèle de régression Cox.

Les facteurs suivants ont été sélectionnés en tant que potentiels facteurs pronostiques pour les survies: âge (cut-off: 65 ans), sexe, localisation tumorale, épaisseur tumorale, diamètre tumoral, taille tumorale (stade T), décollement de rétine initial, récurrence locale (pour rechute métastatique), injection d'anti-VEGF.

4. RESULTATS

4. RESULTATS

4.1 POPULATION

4.1.1 Caractéristiques démographiques

Nos 758 patients sont divisés en 354 hommes (46.7 %) et 404 femmes (53.3%) avec un sexe ratio de 1.21 femmes pour 1 homme. L'âge moyen est de 64.08 ans avec une médiane de 65 ans et des âges extrêmes allant de 14 à 92 ans.

4.1.2 Caractéristiques de la tumeur

Selon la classification TNM des tumeurs malignes (6^e édition) (94) le nombre (pourcentage total) de patients classés T1 ou T2 est de 507 (66.8%) et classés T3 ou T4 est de 251 (33.2%)

Un total de 135 (17.8%) mélanomes uvéaux sont localisés en prééquatoriale, de 297 (39.2%) en équatoriale, et de 321 (42.3%) en rétroéquatoriale.

Au moment du diagnostic un décollement de rétine (DR) péritumorale était noté dans 115 (15.2%) des cas, une atteinte inférieure du DR dans 165 (21.8%) cas, un DR quasi total dans 10 (1.3%) cas, et un DR total dans 4 (0.5%) cas.

Une hémorragie intra vitréenne était présente dans 99 yeux (13.1%).

Aucun patient avec métastase initiale n'a été inclus dans l'étude.

4.1.3 Suivi médian population générale

Le suivi médian est de 36 mois (de 1 à 126 mois) pour toute la population.

4.1.4 Définition des deux groupes et comparaison

4.1.4.1 Définition des sous groupes

Notre cohorte se divise en deux groupes :

Le groupe Non injecté de 703 patients ; d'âge moyen 66 ans avec un suivi médian de 34 mois (de 1 à 126 mois). Le diamètre tumoral moyen est de 11.1mm (de 3.9 à 23.4 mm) et l'épaisseur tumorale moyenne de 5mm (de 1 à 14.5 mm)

Le groupe injecté de 55 patients dont 34 traités à Nice et 21 à Bordeaux ; d'âge moyen 63 ans avec un suivi médian de 53 mois (de 11 à 115 mois). Le diamètre tumoral moyen est de 12mm (de 7 à 19.2 mm) et l'épaisseur tumorale moyenne de 8.1mm (de 2.6 à 11.3 mm). Le délai d'injection médian était de 16 mois (de 1 à 104 mois).

4.1.4.2 Comparaison des deux groupes

Variable	Patients injectés (n=55)	Patients non injectés (n=703)	Chi-2 (qualitatif) / U-Mann Whitney (quantitatif)
Suivi médian	53 mois (11-115)	34 mois (1-120.2)	p < 0.001
Sexe			
Homme	31 (56.4%)	323 (45.9%)	p = 0.1
Femme	24 (43.6%)	380 (54.1%)	
Age	63 ans (35 - 83)	66 ans (14 - 92)	p = 0.08
Diamètre tumoral	12 mm (7 - 19.2)	11.1 mm (3.9 - 23.4)	p = 0.2
Epaisseur tumorale	8.1 mm (2.6 - 11.3)	5 mm (1 - 14.5)	p < 0.001
GNV	37 (67.3%)	84 (12%)	p < 0.001
Rétinopathie	39 (70.9%)	250 (38.2%)	p < 0.001
Maculopathie	25(45.5%)	98(13.9%)	p < 0.001
TNM T1-T2	27(49%)	480(68.3%)	p < 0.001
TNM T3-T4	28(51%)	223(31.8%)	p < 0.001
Métastases	12(17.5 %)	93(21.3%)	p = 0.3

TABLEAU COMPARATIF GROUPE INJECTE ET NON INJECTE

Les patients injectés ont des tumeurs de taille plus importante avec notamment un stade TNM T3-T4 de 51 % dans le groupe injecté contre 31.8 % dans le groupe non injecté, et une épaisseur de 8.1 mm dans le groupe injecté contre 5 mm dans le groupe non injecté.

Les patients injectés ont logiquement présenté beaucoup plus de complications que les autres notamment plus de GNV (67.3 % le dans groupe injecté contre 12 % dans le groupe non injecté) et plus de maculopathie (45.5% dans le groupe injecté contre 13.9% dans le groupe non injecté).

Les patients injectés ont été suivis plus longtemps, 53 mois contre 34 mois pour les patients non injectés (p < 0.001).

4.2 COMPLICATIONS

4.2.1 Glaucome Néovasculaire et Œdème maculaire

Dans la population générale, une maculopathie radique à type d'œdème maculaire est survenue dans 88 (11.6%) cas ; et un glaucome néovasculaire (GNV) est survenue dans 121 (16.0%) cas.

Parmi ces 209 complications , 55 ont reçu des injections d'antiVEGF au cours de leur proton thérapie; 34 patients injectés à Nice (8 bevacizumab et 26 ranibizumab) parmi lesquels 29 ont eu 1 IVT , 4 ont eu 3 IVT et 1 a eu 5 IVT ; et 21 patients injectés à Bordeaux (1 bevacizumab et 20 ranibizumab) parmi lesquels 12 ont eu 1 IVT ,5 ont eu 3 IVT et 4 ont eu 2 IVT .

4.2.1.1 Taux de survenue du GNV et taux de survie sans GNV

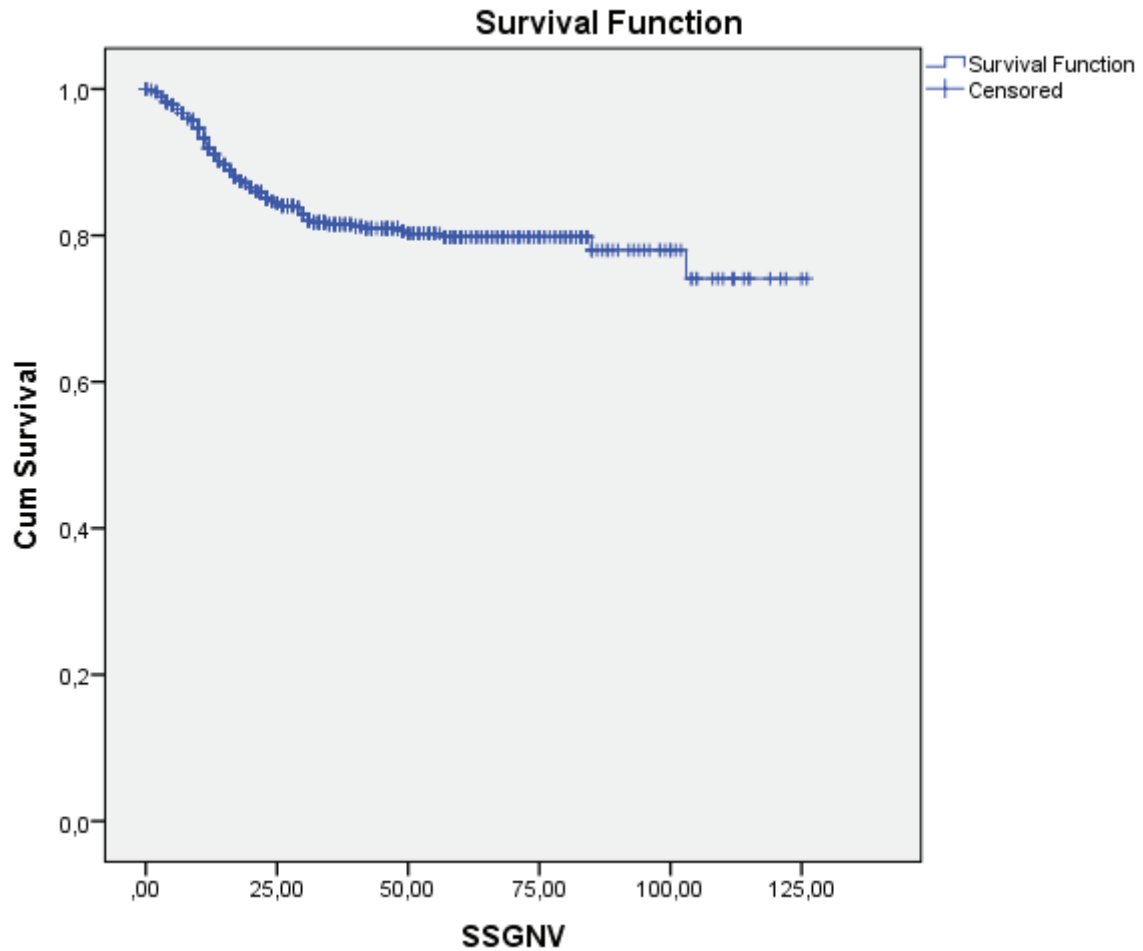
Dans la population générale les taux de survenue du GNV à 2 et 5 ans sont respectivement de 11.7 % et 22.7 % aboutissants à des taux de survie sans GNV à 2 et 5 ans respectivement de 88.3% et 77.3%.

Le délai moyen de survenue du GNV est de 16.97 mois.

4.2.1.2 Contrôle du GNV

Sur les 55 patients injectés, il y a eu 9 énucléations secondaires (16.3% des cas) , dont 5 (9.1 %) pour GNV , 2 (3.6%) pour phtyose et 2 (3.6%) pour récives locales .

Sur les 37 GNV des patients injectés, les IVT ont permis d'éviter une énucléation pour GNV dans 86.4% des cas.

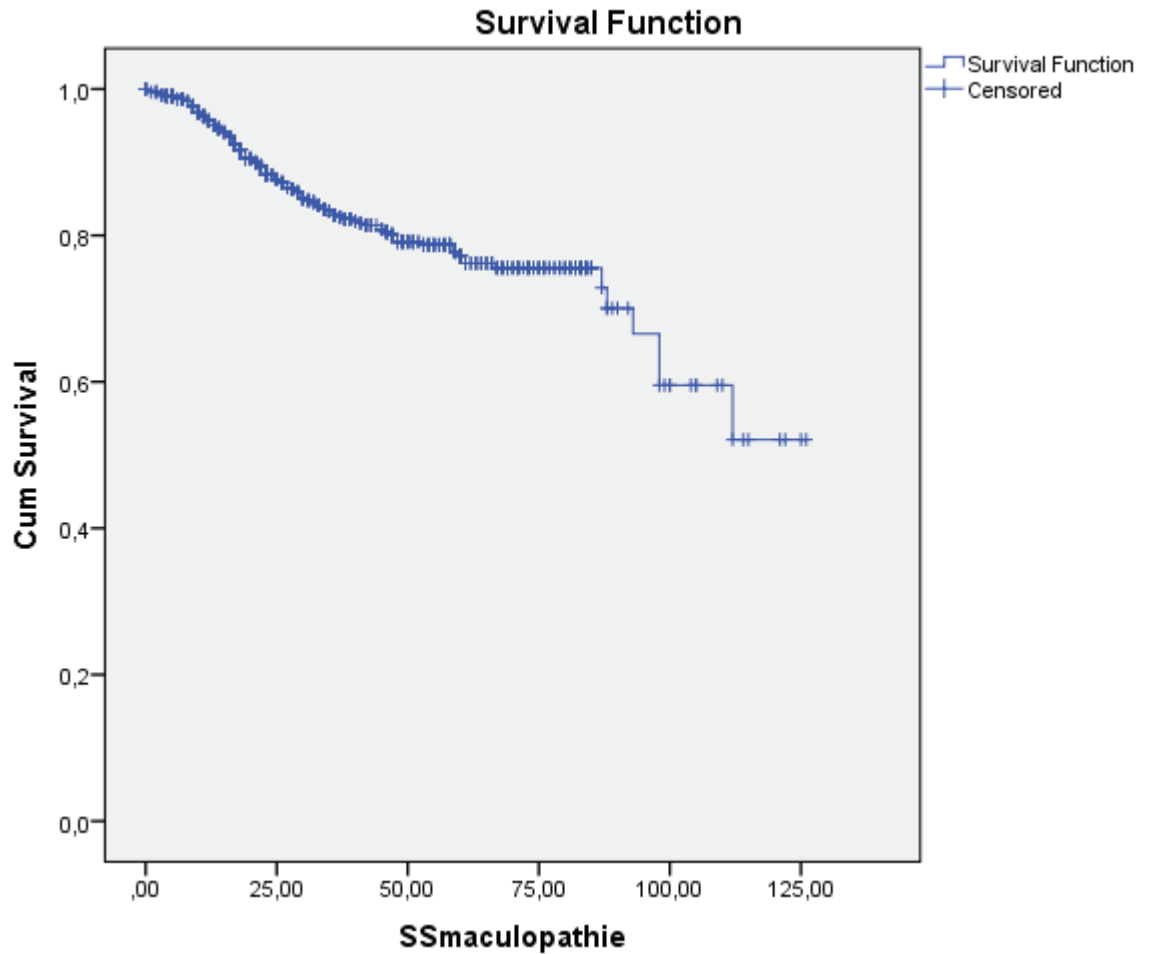


COURBE DE KAPLAN – MEIER : SURVIE SANS GNV DE LA POPULATION TOTALE

4.2.1.3 Taux de survenue de maculopathie et taux de survie sans maculopathie

Les taux de survenue des maculopathies à 2 et 5 ans sont respectivement de 14.9% et 20.2 % aboutissant à des taux de survie sans maculopathie respectivement à 2 et 5 ans de 85.1 % et 79.8 %.

Le délai moyen de survenue de la maculopathie est de 26.64 mois.



COURBE DE KAPLAN – MEIER : SURVIE SANS MACULOPATHIE DE LA POPULATION TOTALE

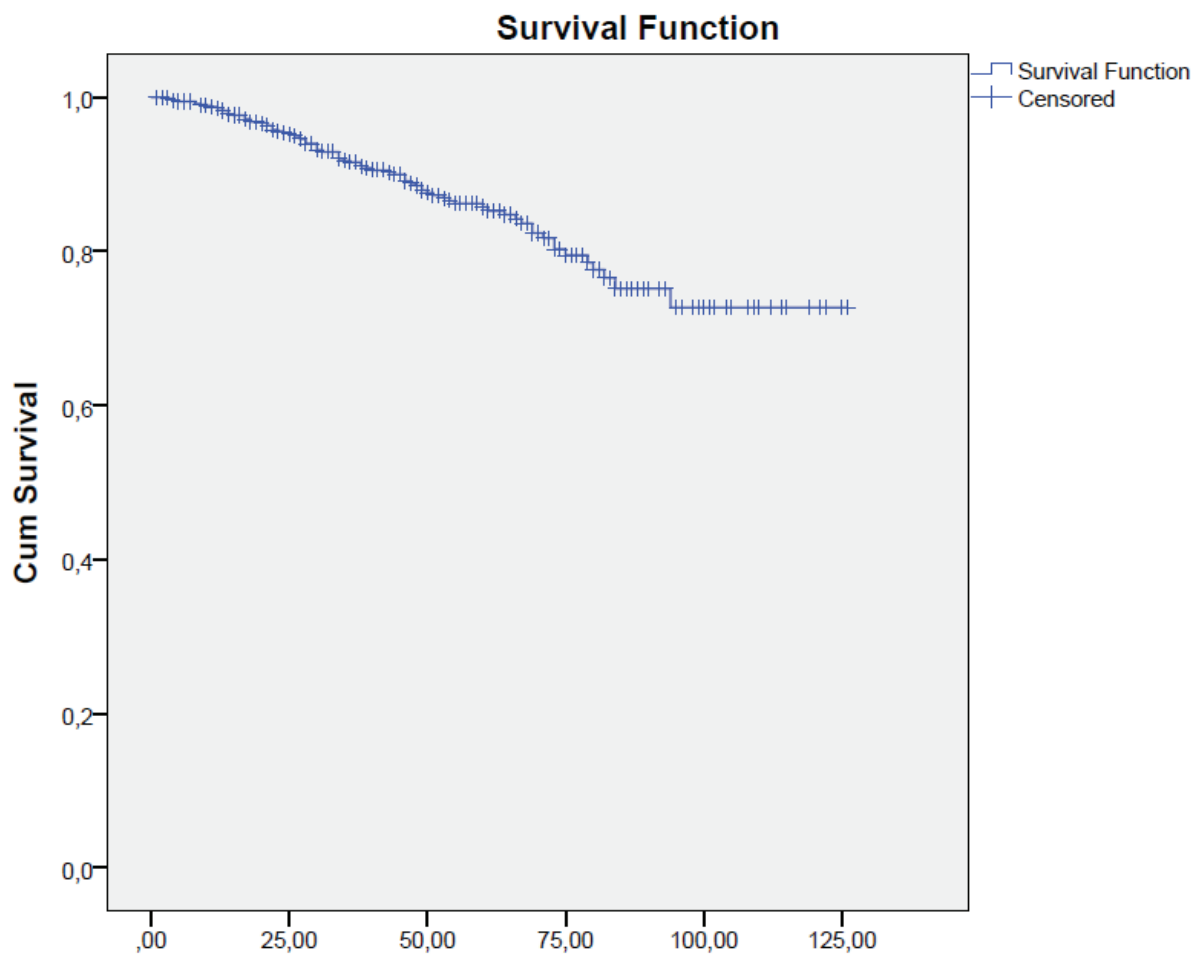
4.2.2 Autres complications

Parmi la population totale des 758 patients :

une cataracte est survenue dans 267 cas (35.2 %) ; une inflammation post protonthérapie s'est produite dans 102 cas (13.5%) ; une neuropathie radique est survenue dans 103 cas (13.6%) , une rétinopathie radique s'est produite dans 289 cas (38.1%) , ainsi qu'une vasculopathie dans 184 cas (24.3 %). Après le traitement un DR péritumoral était noté dans 42 (5.5%) cas, une atteinte inférieure du DR dans 61 (8.0%) cas , un DR quasi total dans 19(2.5 %) cas , et un DR total dans 64 (8.4%) cas .

4.3 SURVIE GLOBALE

Les taux de survie globale à 2 et 5 ans sont respectivement de : 95.4% à 2 ans et 85.7% à 5 ans.

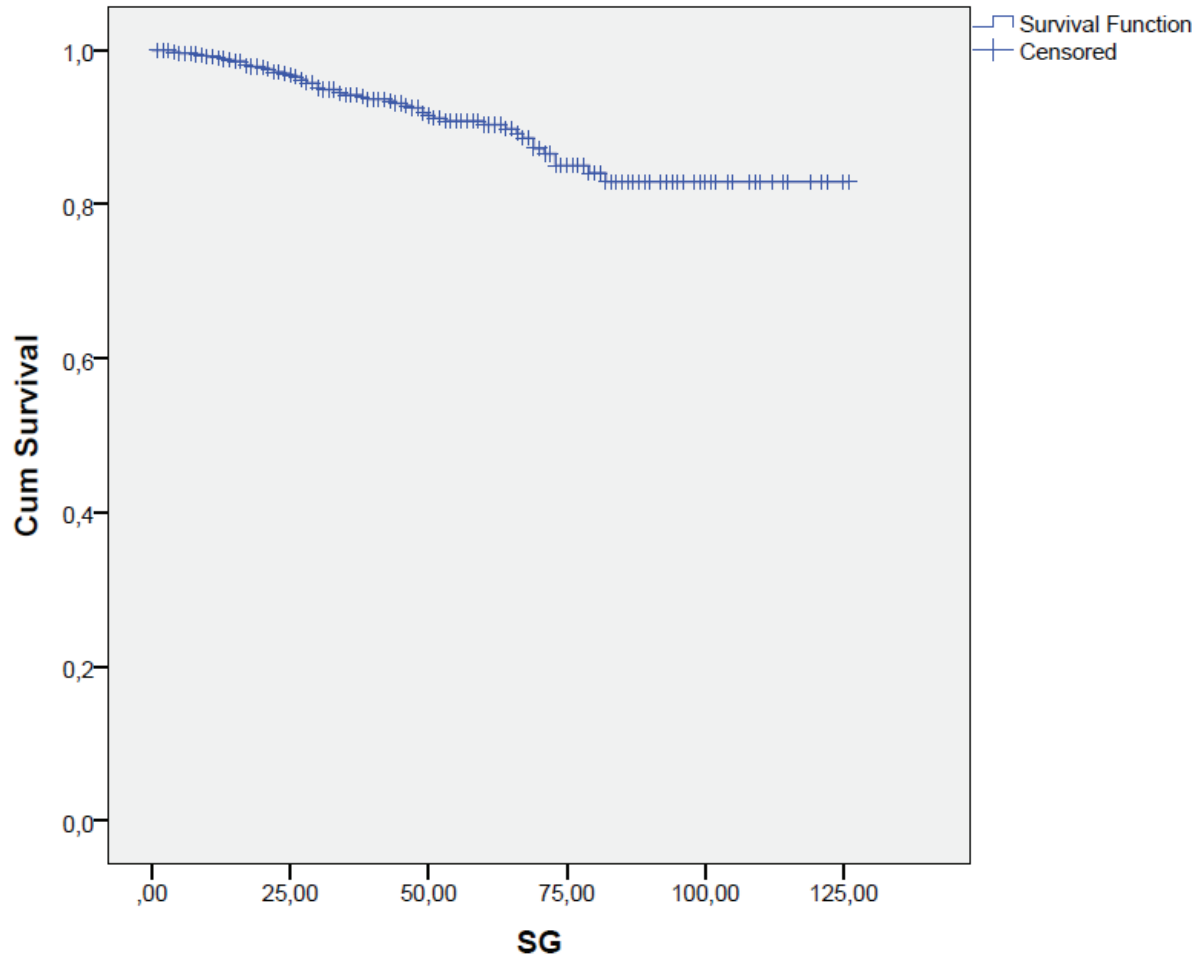


COURBE DE KAPLAN - MEIER : SURVIE GLOBALE DE LA POPULATION TOTALE

4.4 SURVIE SPECIFIQUE

4.4.1 Taux de survie spécifique

Les taux de survie spécifique à 2 et 5 ans sont respectivement de : 97% à 2 ans, et 90.3% à 5 ans.



COURBE DE KAPLAN - MEIER : SURVIE SPECIFIQUE DE LA POPULATION TOTALE

4.4.2 Facteurs pronostics de survie spécifique en analyse univariée (Log -Rank)

Les facteurs de mauvais pronostics sont :

- la localisation ($p=0.004$) ,
- la classification TNM T3-T4 ($p<0,001$),
- l'épaisseur ≥ 5.2 mm ($p<0,001$) ,
- le diamètre ≥ 11.1 mm ($p<0.001$),),
- le DR au diagnostic ($p=0,001$), et
- l'injection intravitréenne d'anti VEGF ($p = 0.01$)

Les critères qui ne ressortent pas significatifs sont notamment l'âge ($p = 0.057$) et le sexe ($p = 0.07$).

4.4.3 Facteurs pronostics de survie spécifique en analyse multivariée
(Regression de Cox)

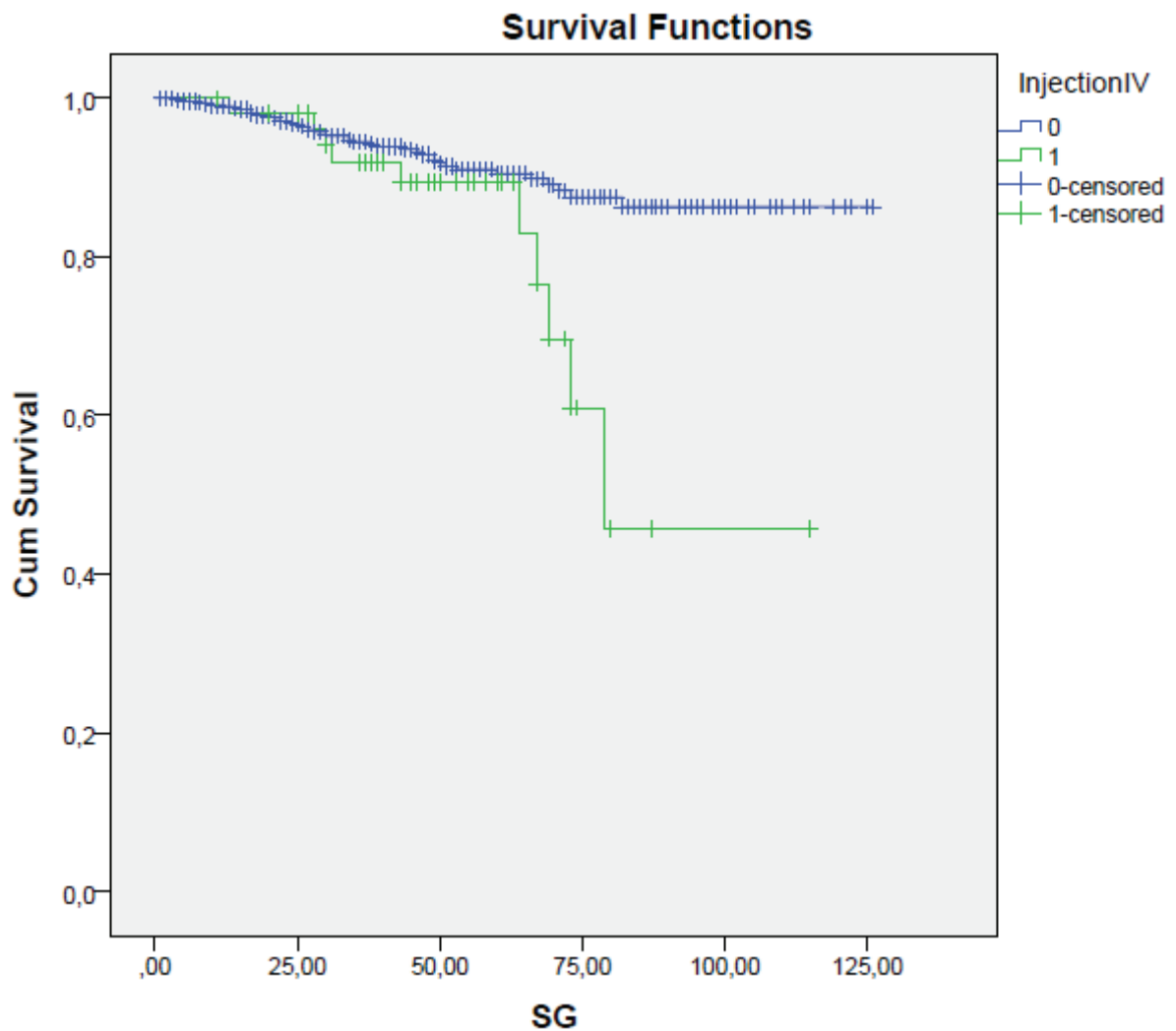
L'analyse multivariée retrouve en facteurs indépendants de pronostic de survie spécifique uniquement le diamètre tumoral (p = 0.04)

Variable	Taux de SSp à 5 ans	Log-Rank	Hazard Ratio 95%CI	Régression de Cox
Injection intravitréenne				
Oui	89.3%	p = 0.01	NS	p = 0.1
Non	90.5%			
Age				
≥ 65 ans	88.4%	p = 0.057	NI	
< 65 ans	92.2%			
Sexe				
Homme	87.5%	p = 0.07	NI	
Femme	92.7%			
Localisation				
Rétroéquatoriale	94.9%	p = 0.004	NS	p = 0.1
Prééquatoriale/équatoriale	87%			
Décollement de rétine				
Oui	84.4%	p < 0.001	NS	p = 0.1
Non	93.9%			
Epaisseur tumorale				
≥ 5.2 mm	86.3%	p = 0.001	NS	p = 0.5
< 5.2 mm	94.5%			
Diamètre tumoral				
< 11.1 mm	96.9%	p < 0.001	0.4 [0.17-0.98]	p = 0.04
≥ 11.1 mm	84.6%			
TNM				
T1-T2	94.9%	p < 0.001	NS	p = 0.09
T3-T4	81.1%			
NI = non inclus NS = non significatif				

TABLEAU FACTEURS PRONOSTICS DE SURVIE SPECIFIQUE

Les patients injectés présentent une survie spécifique inférieure en analyse univariée ($p = 0.01$) mais cela n'est qu'un facteur confondant puisqu'en analyse multivariée cela ne ressort plus ($p = 0.1$)

Le seul facteur indépendant de survie spécifique est le diamètre tumoral ($p = 0.04$) (et même pas le stade T).



COURBE DE KAPLAN-MEIER : SURVIE SPECIFIQUE CHEZ LES PATIENTS INJECTES ET NON INJECTES

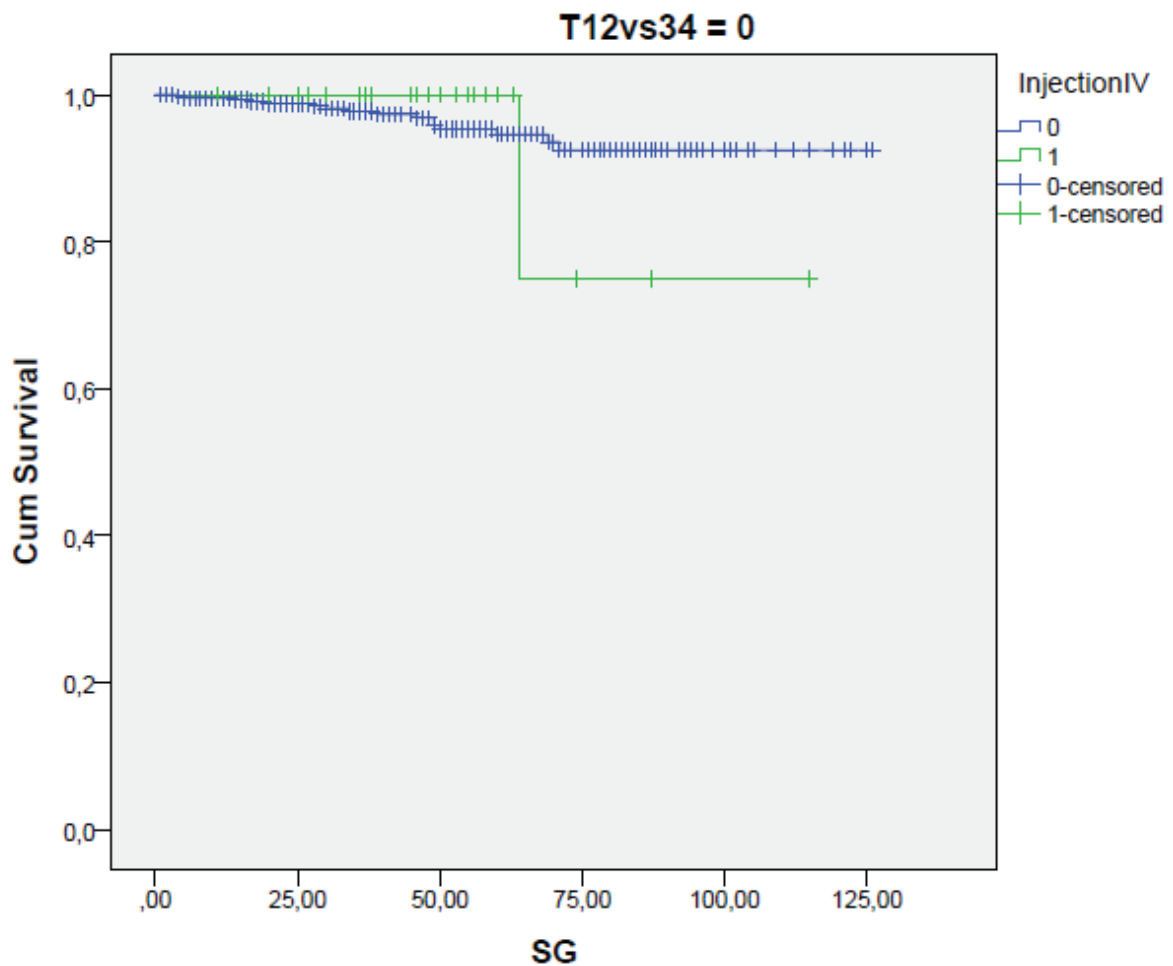
Comme dans l'analyse multivariée, cette courbe de survie montre que le facteur injection d'anti VEGF ne ressort pas comme un facteur pronostic de survie spécifique.

L'injection intravitréenne d'antiVEGF n'influe pas sur la survie spécifique.

4.4.4. Analyse de la survie spécifique selon le facteur injection en fonction de la taille tumorale

4.4.4.1 Groupe tumoral T1-T2

Dans le sous groupe T1- T2 représentant 507 patients ,27 ont été injectés.
Le facteur injection d antiVEGF ne ressort pas comme facteur pronostic ($p = 0.9$).

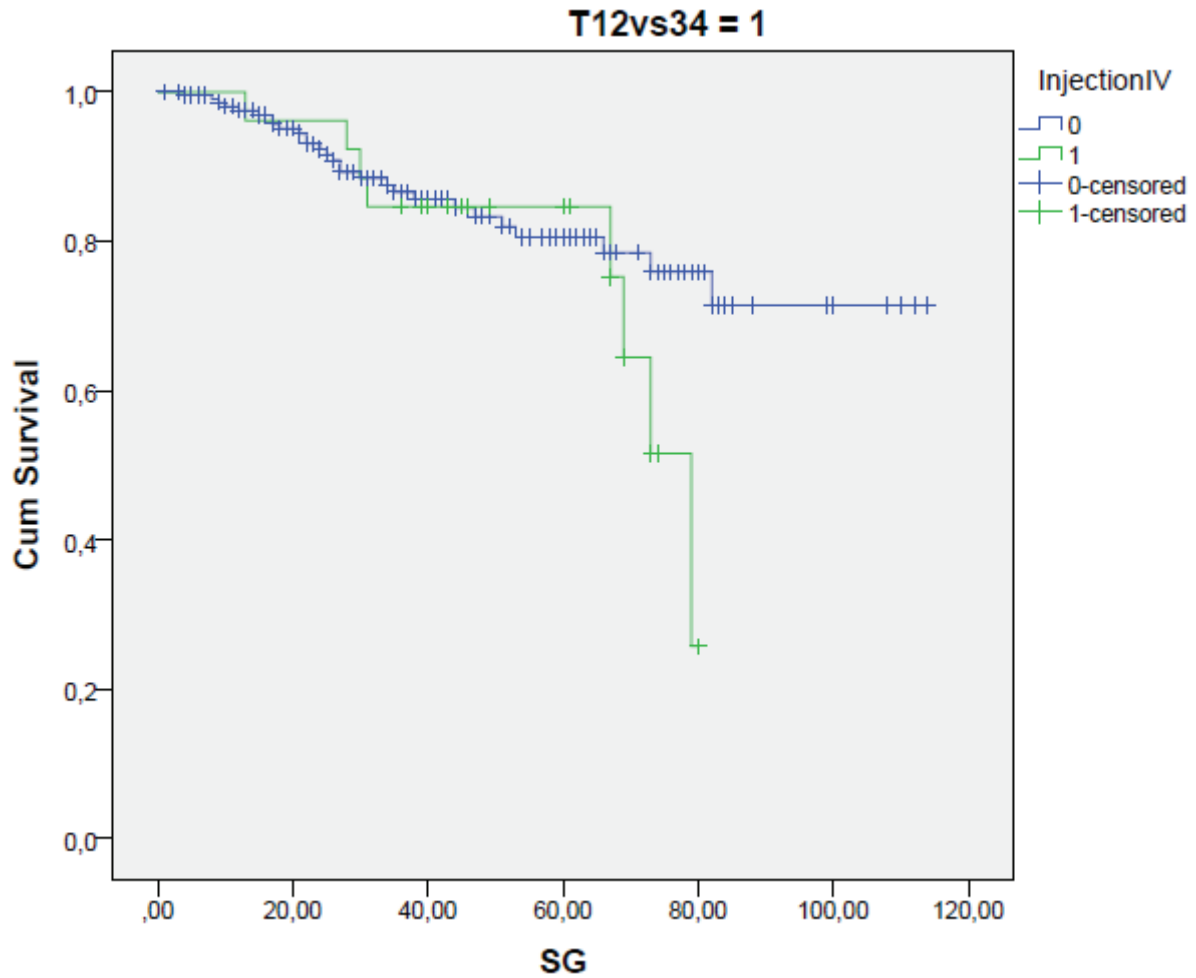


POPULATION T1 T2 (n = 507)

COURBE DE KAPLAN-MEIER : SURVIE SPECIFIQUE CHEZ LES PATIENTS INJECTES ET NON INJECTES AYANT TOUS UNE TUMEUR CLASSE T1 OU T2

4.4.4.2 Groupe tumoral T3-T4

Dans le sous groupe T3-T4 représentant 251 patients, 28 ont été injectés.
Le facteur injection anti VEGF ne ressort pas comme facteur pronostic ($p= 0.2$).



COURBE DE KAPLAN-MEIER : SURVIE SPECIFIQUE CHEZ LES PATIENTS INJECTES ET NON INJECTES AYANT TOUS UNE TUMEUR CLASSE T3 OU T4

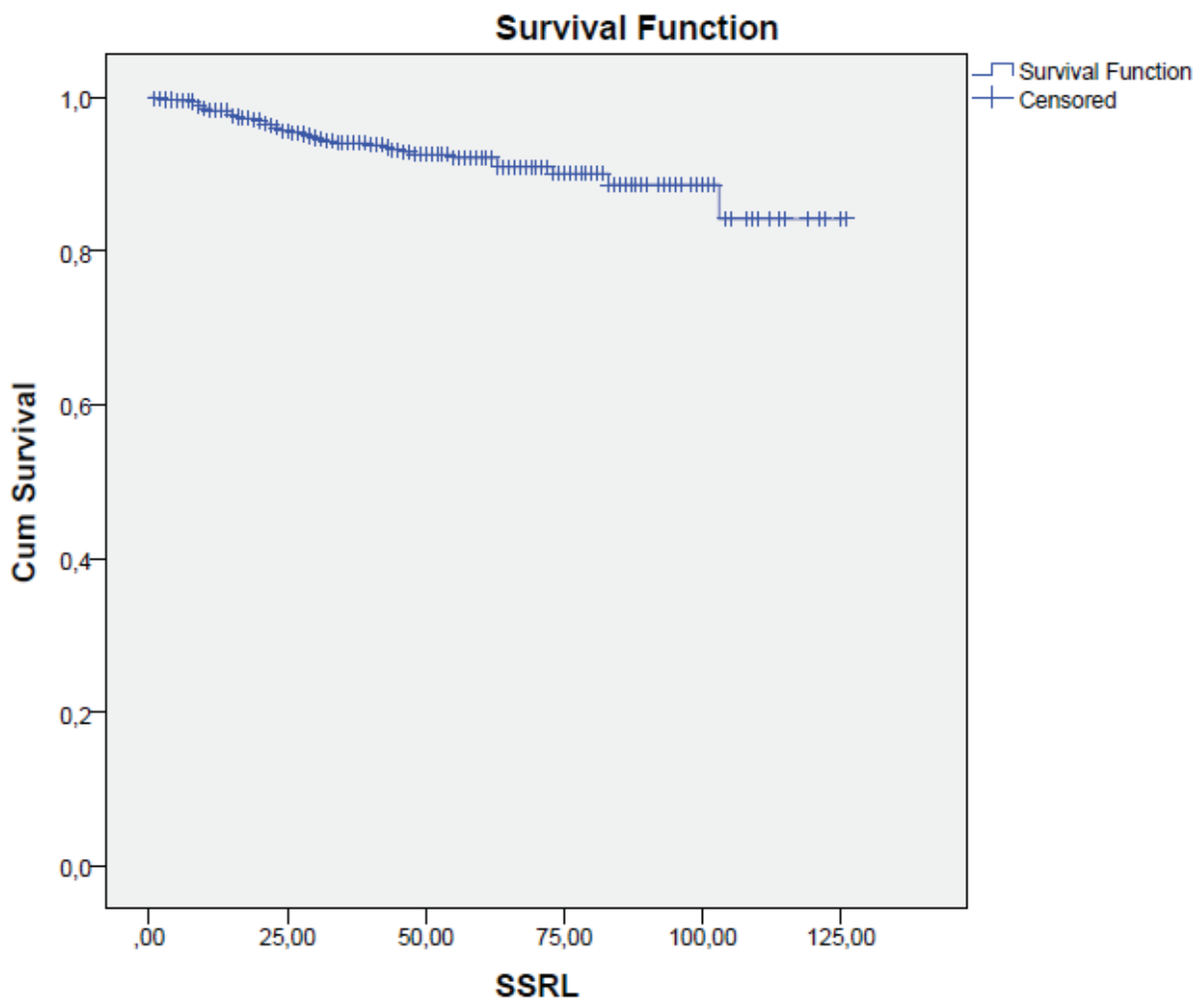
L'injection intravitréenne d'antiVEGF n'influe pas la survie spécifique, et ce quel que soit le sous-groupe de taille tumorale.

4.5 SURVIE SANS RECIDIVE LOCALE

Une récurrence locale s'est produite dans 45 (5.9%) des cas, aboutissant à des taux de survie sans récurrence locale (SSRL) estimés à 2 et 5 ans de 96 % et 92.2 % respectivement.

Le délai moyen de survenue de la récurrence est de 26.42 mois.

Il n'y a pas de différence de taux de rechute locale entre les patients injectés et non injectés ($p = 0.6$) mais le faible nombre d'événements affaiblit l'analyse statistique.



COURBE DE KAPLAN – MEIER : SURVIE SANS RECIDIVE LOCALE DE LA POPULATION TOTALE

4.6 METASTASES

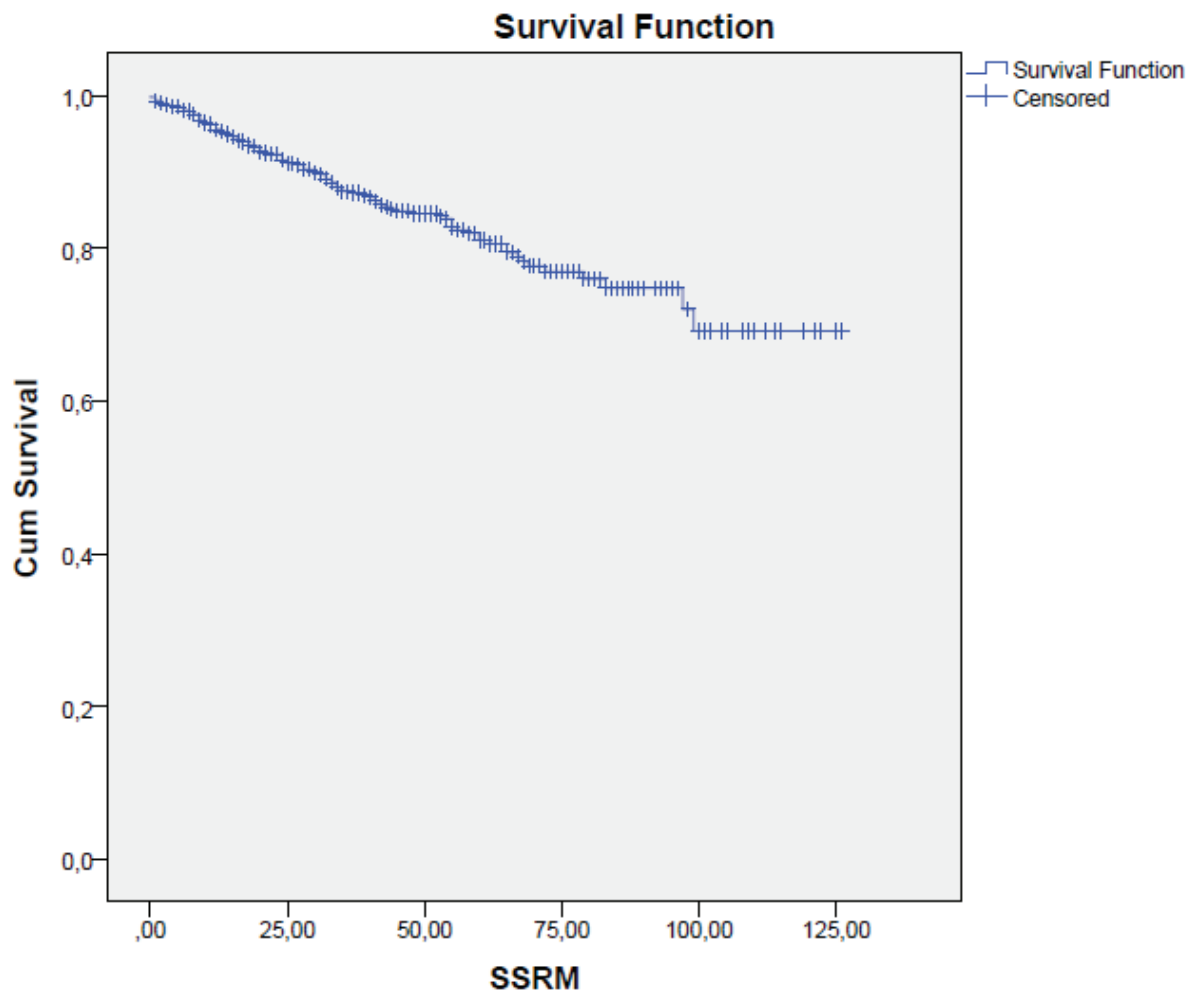
4.6.1 Taux de métastases et Survie sans métastases

Une rechute métastatique fut notée dans 105 (13.9%) yeux dont 12 dans le groupe injecté et 93 dans le groupe non injecté, aboutissant à des taux de survie sans rechute métastatique estimé à 2 et 5 ans de 92.3 % et 82 % respectivement.

Les taux de métastases à 5 ans sont respectivement de 21.3% pour les patients injectés et de 17.5 % pour les patients non injectés.

Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les groupes injectés et non injectés. ($p = 0.3$)

Le délai moyen de survenue des métastases est de 28.83 mois.



COURBE DE KAPLAN - MEIER : SURVIE SANS RISQUE DE METASTASES DE LA POPULATION TOTALE

4.6.2 Facteurs pronostics de survie sans métastases en analyse univariée (Log -Rank)

Les facteurs de mauvais pronostics sont :

- la localisation ($p < 0.001$),
- la classification TNM T3 T4 ($p < 0,001$),
- l'épaisseur ≥ 5.2 mm ($p < 0,001$),
- le diamètre ≥ 11.1 mm ($p < 0.001$),
- le DR au diagnostic ($p = 0,001$), et
- la rechute locale ($p < 0,001$).

Les critères qui ne ressortent pas significatifs sont notamment l'âge ($p = 0.1$), le sexe ($p = 0.6$) et l'injection d'anti-VEGF ($p = 0.3$)

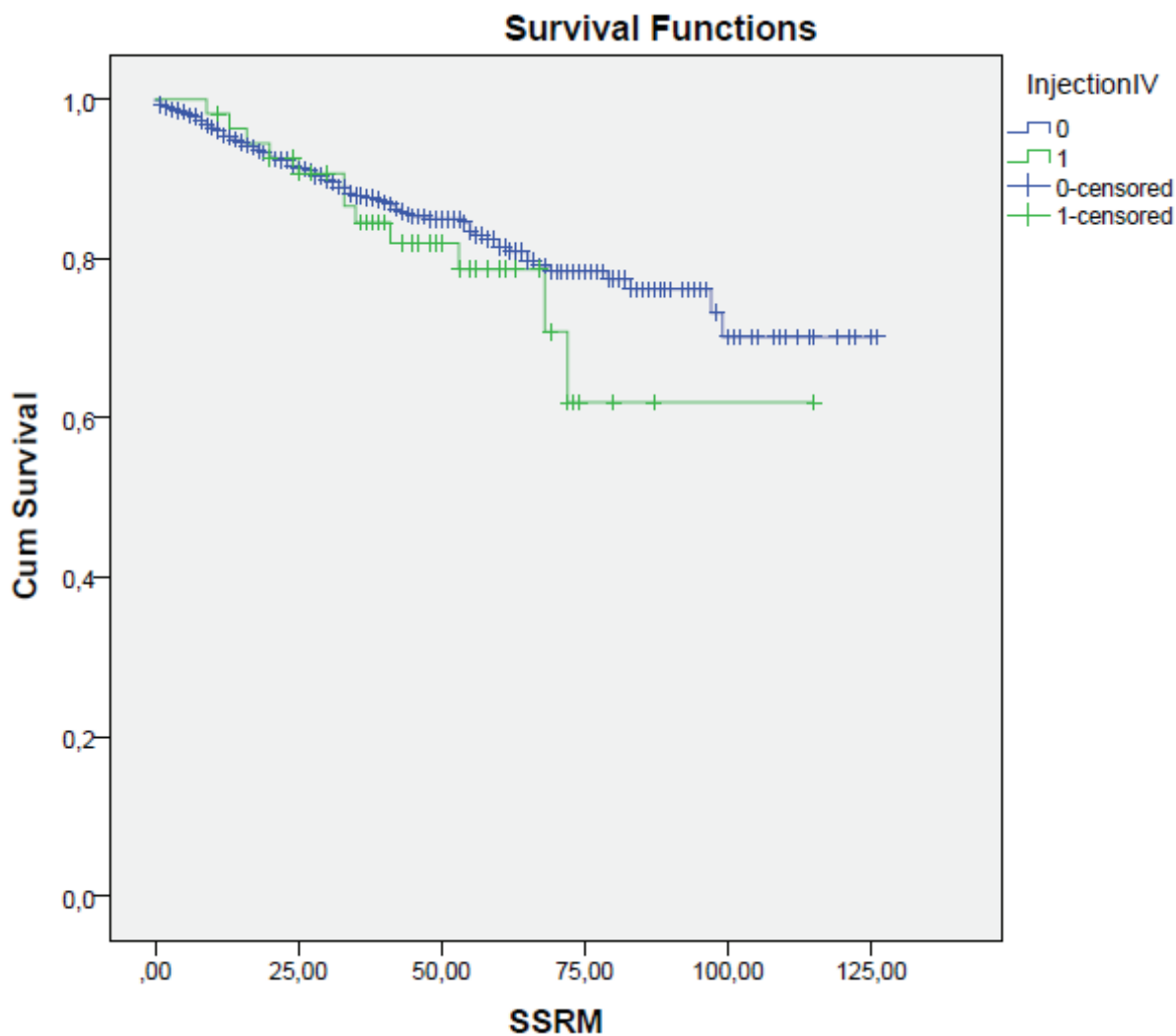
4.6.3 Facteurs pronostics de survie sans métastases en analyse multivariée (Régression de Cox)

L'analyse multivariée retrouve en facteurs indépendants de pronostic de survie sans risque de métastases :

- la localisation rétroéquatoriale ($p = 0.03$) avec IC 95% (1.03- 2.8),
- le diamètre tumoral ($p = 0.04$) avec IC 95% (0.3-0.97),
- la rechute locale ($p < 0.001$) avec IC 95% (0.2-0.58) et
- le stade TNM ($p = 0.02$) avec IC 95% (0.27 -0.92).

Variable	Taux de SSRM à 5 ans	Log-Rank	Hazard Ratio 95%CI	Régression de Cox
Injection intravitréenne				
Oui	78.7%	p = 0.3	NI	
Non	82.5%			
Age				
≥ 65 ans	79.2%	p = 0.1	NI	
< 65 ans	83.1%			
Sexe				
Homme	81.1%	p = 0.6	NI	
Femme	81.3%			
Localisation				
Rétroéquatoriale	89.6%	p < 0.001	1.7 [1.03-2.8]	p = 0.03
Prééquatoriale/équatoriale	76.7%			
Décollement de rétine				
Oui	75.5%	p = 0.001	NS	p = 0.5
Non	86.3%			
Epaisseur tumorale				
≥ 5.2 mm	75%	p < 0.001	NS	p = 0.7
< 5.2 mm	87.4%			
Diamètre tumoral				
< 11.1 mm	88.6%	p < 0.001	0.5 [0.3-0.97]	p = 0.04
≥ 11.1 mm	73.4%			
Rechute locale				
Non	83.1%	p < 0.001	0.3 [0.2-0.58]	p < 0.001
Oui	61.2%			
TNM				
T1-T2	88.1%	p < 0.001	0.5 [0.27-0.92]	p = 0.02
T3-T4	67.4%			
NI = non inclus NS = non significatif				

TABLEAU FACTEURS PRONOSTICS DE SURVIE SANS METASTASES



POPULATION TOTALE (n = 758)

COURBE DE KAPLAN-MEIER : SURVIE SANS RISQUE DE METASTASES (SSRM) CHEZ LES PATIENTS INJECTES ET NON INJECTES

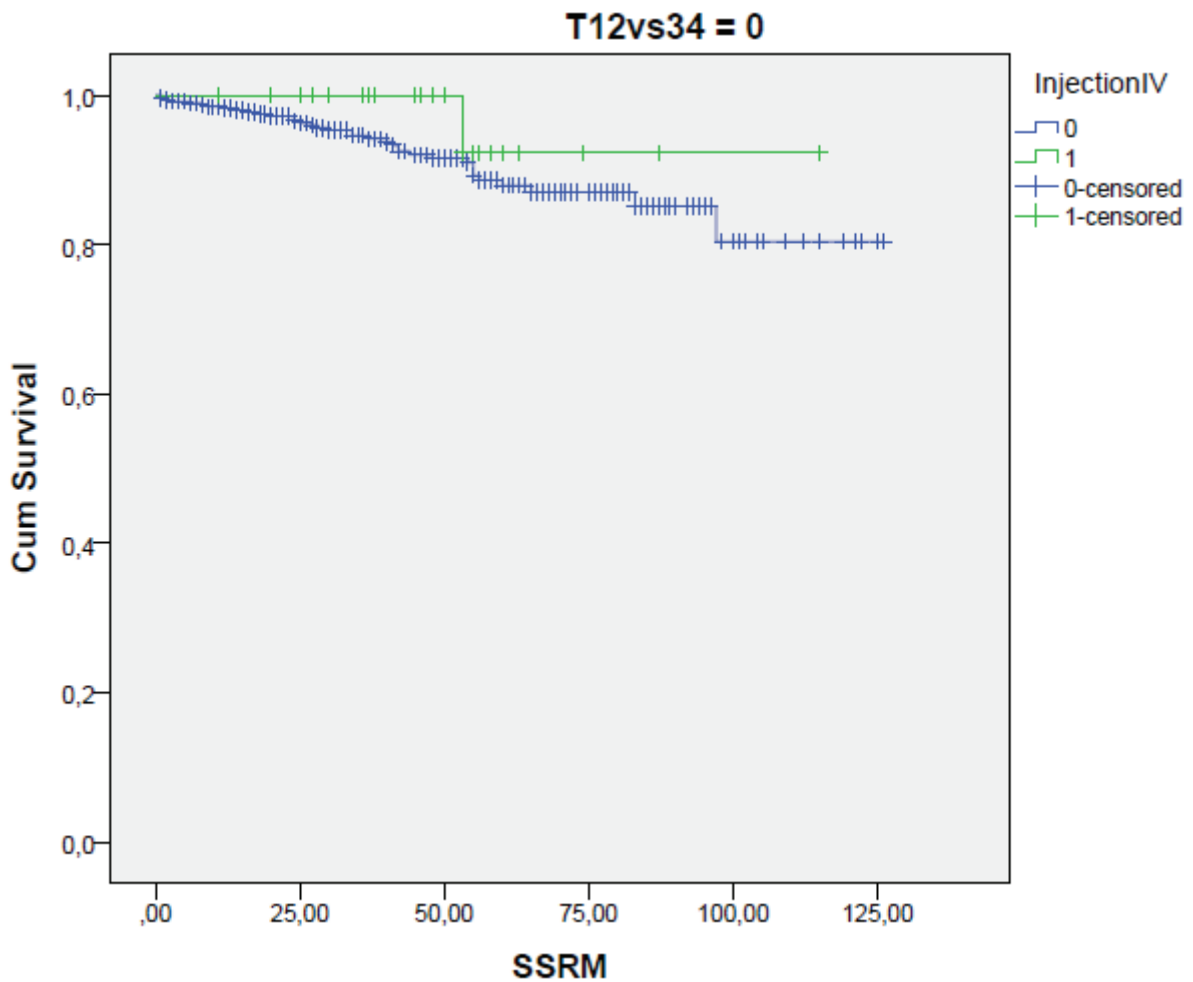
Comme dans l'analyse univariée, cette courbe de survie montre que le facteur injection d' antiVEGF ne ressort pas comme un facteur pronostic de survie sans métastases.

L'injection intravitréenne d'antiVEGF n'influe pas sur la survenue de métastases !

4.6.4. Analyse de la survie sans risque de métastases selon le facteur injection en fonction de la taille tumorale

4.6.4.1 Groupe tumoral T1-T2

Dans le sous groupe T1- T2 représentant 507 patients ,27 ont été injectés.
Le facteur injection d antiVEGF ne ressort pas comme facteur pronostic ($p = 0.3$).

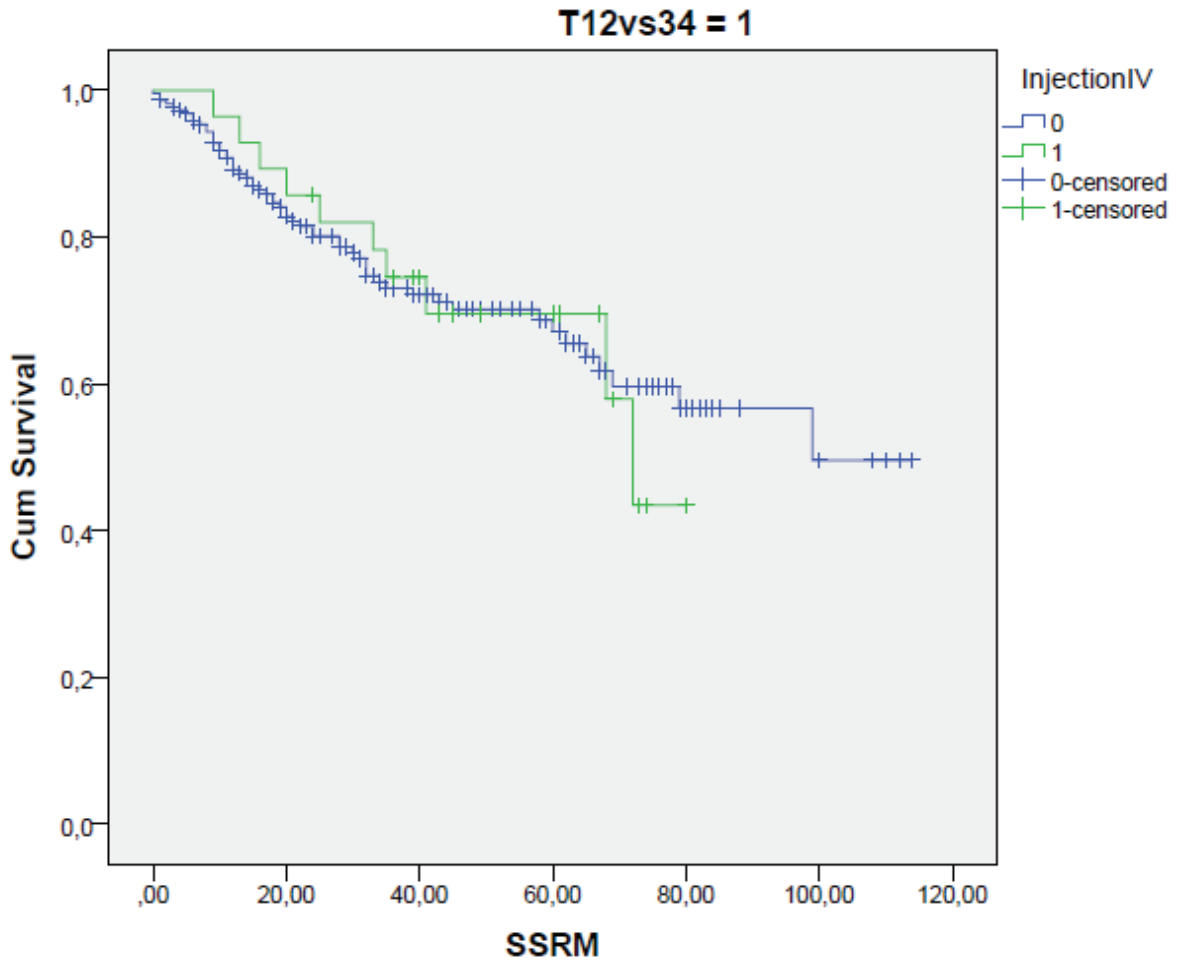


POPULATION T1 T2 (n = 507)

COURBE DE KAPLAN-MEIER : SURVIE SANS RISQUE DE METASTASES CHEZ LES PATIENTS INJECTES ET NON INJECTES AYANT TOUS UNE TUMEUR CLASSE T1 OU T2

4.6.4.2 Groupe tumoral T3-T4

Dans le sous groupe T3-T4 représentant 251 patients, 28 ont été injectés.
Le facteur injection d'antiVEGF ne ressort pas comme facteur pronostic ($p= 0.9$).



POPULATION T3 T4(n = 251)

COURBE DE KAPLAN-MEIER : SURVIE SANS RISQUE DE METASTASES CHEZ LES PATIENTS INJECTES ET NON INJECTES AYANT TOUS UNE TUMEUR CLASSE T3 OU T4

L'injection intravitréenne d'antiVEGF n'influe pas la survenue de métastase, et ce quel que soit le sous-groupe de taille tumorale.

5. DISCUSSION

5. DISCUSSION

5.1 RESULTATS GENERAUX ET COMPARAISON

5.1.1 CARACTERISTIQUES GENERALES

Les caractéristiques générales de la population étudiée (âge, sexe) concordent avec la plupart des résultats trouvés dans la littérature (95-96-97), avec un âge moyen de 64.08 ans et une prédominance féminine de 53.3 % qui se rapproche des données de Desjardins et al (97) avec un âge de 61 ans et une prédominance féminine à 53.4%.

5.1.2 SURVIE

Notre étude porte donc sur une série de 758 patients suivis sur une période moyenne de 36 mois après traitement d'un mélanome choroïdien par protonthérapie.

Dans notre cohorte, la survie globale est de 85.7% à 5 ans, la survie spécifique de 90.3% à 5 ans. Ces résultats sont comparables avec ceux des autres séries (3 -97-98) qui retrouvent une survie globale entre 77,1 et 81% à 5 ans; et une survie spécifique entre 75 et 79,5% à 5 ans.

5.1.3 METASTASES

Le taux de métastases à 5 ans pour la population totale est de 18% avec une survie sans rechute métastatique de 82 % à 5 ans ce qui est comparable aux taux retrouvés par Hamrouni et al (98) qui retrouve un taux de métastases à 5 ans de 20.8%.

Le délai moyen de survenue des métastases est de 28.8 mois qui est très proche du délai retrouvé par Hungerford (99) de 30.3 mois.

5.1.4 RECIDIVE

La survie sans récurrence locale est de 92.2 % à 5 ans avec un taux de récurrence locale de 5.9%.

Ces résultats sont similaires aux taux trouvés dans d'autres séries avec un taux à 5 ans compris entre 4 et 6,5% (3- 97 -98) et une survie sans récurrence locale à 5 ans de 95.7% pour Hamrouni et al(98). Pour Gragoudas et al (95) ce taux est de 3% à 5 ans.

Le délai moyen de récurrence de 26.4 mois est assez proche du délai des autres études comme celle de Hungerford (99) qui retrouve un délai moyen à 28.3 mois.

5.1.5 EFFICACITE DES ANTI VEGF

Le taux global de GNV (16%) est un peu plus faible que les taux des autres séries dont celle de Hamrouni et al (98) qui retrouvait un taux de 24.3% à 10 ans probablement en rapport avec notre suivi médian plus court.

Le délai de survenue moyen de 17 mois est un peu plus précoce que la moyenne retrouvée par Shields et al de 27 mois. (22)

Les injections intravitréennes d'antiVEGF ont permis un contrôle du GNV dans 86.4% des cas, résultats similaires à une précédente étude de Caujolle et al, (5) qui retrouvait déjà un taux de contrôle de 78.5%.

Finger PT (56) retrouve la même efficacité des anti VEGF avec un taux de 86 % de contrôle des rétinoopathies radiques, voire 100% de contrôle des GNV post brachythérapie dans une de ses dernières études en 2012 (100) avec un suivi de 23 mois.

Une énucléation secondaire a été réalisée pour seulement 5 patients sur 37 soit un taux de 13.5%. Les taux d'énucléations secondaires habituels compris entre 10.8% et 15% retrouvés dans d'autres études (4 -98), se rapprochent de nos résultats.

L'efficacité des antiVEGF sur les maculopathies radiques est difficilement objectivable car, nous n'avons pu obtenir les données des scanners rétiniens (OCT= Optical Coherence Tomography) de même que les acuités visuelles pré et post injections pour tous les patients .

5.2 ANTIVEGF ET METASTASES DANS LE MELANOME CHOROÏDIEN

5.2.1 NOS RESULTATS

Nos résultats ont montré une absence d'influence des injections intravitréennes d'antiVEGF sur le risque métastatique du mélanome choroïdien.

Il n'y a pas de différence en termes de taux de métastases entre le groupe injecté et le groupe non injecté ($p = 0.3$) .

Il n'y a pas non plus de différence en termes de survie spécifique entre les 2 groupes ($p = 0.1$), le facteur injection d'antiVEGF ne ressortant pas comme pronostic en analyse multivariée , et ce quel que soit le sous-groupe de taille tumorale .

Ce critère n'est donc pas un facteur de risque de métastases.

5.2.2 BIAIS

Le principal relève du fait que l'étude soit rétrospective et non randomisée. Devant ces résultats rassurants, il nous semble nécessaire et éthique de lancer une étude prospective randomisée de plus grande envergure avec un nombre supérieur de cas (patients injectés) et un suivi plus long.

5.2.3 ANTIVEGF ET CONTROLE TUMORALE

5.2.3.1 DANS LE MELANOME CHOROIDIEN

Yang et al (101), et Sudaka et al (102), dans leurs études réalisées sur des souris, montrent que les antiVEGF et notamment le bevacizumab supprimeraient la croissance tumorale et diminueraient les micro métastases des cellules mélaniques oculaires, mais il est important de noter que ces résultats ne portent que sur des cultures in vitro.

L'étude de Jiao Li et al (103), qui ont étudié l'effet in vitro du ranibizumab sur les cellules de mélanome uvéal touchant le corps ciliaire et sur les cellules de l'épithélium pigmentaire rétinien retrouve une augmentation de la viabilité des cellules tumorales grâce au VEGF avec un effet-dose dépendant mais pas d'effet sur les cellules de l'épithélium pigmentaire rétinien.

Par ailleurs l'utilisation des anti VEGF (ranibizumab) montre un effet significatif sur l'inhibition de la croissance tumorale ($p < 0.05$) des cellules du mélanome uvéal qui serait dose-dépendant. Cet effet inhibiteur est aussi retrouvé sur les cellules de l'épithélium pigmentaire rétinien avec l'utilisation du ranibizumab à forte dose.

Cette étude n'analysait pas la survenue de métastases.

Le possible mécanisme est l'antagonisme avec le récepteur 1 du VEGF.

Une étude de Finger PT de 2012 (100) qui a étudié 24 patients ayant eu des mélanomes uvéaux traités par brachythérapie, dont la moitié à bénéficier d'injections intra vitréennes de bevacizumab pour traiter des complications types GNV ou œdème maculaire ne retrouvait pas d'augmentation des métastases avec un suivi médian de 23 mois. Le but de cette étude était uniquement descriptif avec un taux de contrôle de 100 % et l'absence de récurrence de GNV chez tous les patients injectés.

5.2.3.2 DANS LES AUTRES CANCERS

Dans l'idée que les VEGF ont la capacité de stimuler la croissance tumorale primaire, l'invasion et les métastases, une majorité d'études rapporte que le blocage du VEGF supprimerait la croissance tumorale, et réduirait les métastases spontanées et même augmenterait la survie !

Les résultats d'une étude récente (104) sur 30 modèles de cancer inoculés à des souris indiquent que les antiVEGF durant et après chimiothérapie préviendraient une nouvelle croissance tumorale. De plus les tumeurs sur modèles animaux qui rechutent après traitement par antiVEGF ne repoussent pas plus vite que dans les groupes contrôles. Ceci suggère que les antiVEGF ne provoqueraient pas de rebond tumoral ni d'augmentation de la malignité de la tumeur, malheureusement les métastases n'ont pas été évaluées dans cette étude.

Néanmoins les effets des traitements de la tumeur primaire sur les métastases n'ont pas été individualisés. Ceci constitue une limite à beaucoup de ces études. En effet on pourrait avoir une diminution des métastases grâce à l'inhibition de la croissance de la tumeur primaire.

D'autres études (105) rapportent les effets des antiVEGF sur les métastases. Ils diminueraient les métastases spontanées uniquement dans certains organes, et les inhibiteurs du VEGF seraient plus effectifs s'ils sont donnés plus tôt dans l'histoire de la maladie.

Par ailleurs pour essayer de déterminer l'effet des antiVEGF sur la croissance tumorale, Miles et al (106) ont conduit une méta analyse sur le devenir de différentes études de phase III conduites sur des tumeurs variées, et qui ont bénéficié de traitement par bevacizumab. Les auteurs concluent que la maladie se développe avec le même profil de progression chez les patients traités par bevacizumab et par placebo ; ce qui exclurait une accélération de la progression tumorale et des taux de mortalités plus élevés secondaires aux antiVEGF. Cependant cette analyse exclut un nombre important d'essais cliniques qui retrouvent des résultats discordants.

La dernière revue de L. Moserle et O. Casanovas (107) s'accorde comme toutes les grandes études ayant étudié l'effet des antiVEGF utilisés en oncologie pour dire que ces traitements anti angiogéniques augmenteraient la survie sans métastases sans réellement augmenter la survie globale.

Dans d'autres études, les antiVEGF n'affecteraient pas le développement des métastases spontanées (108) ou des macro métastases s'ils sont administrés en thérapie adjuvante au moment de la résection de la tumeur primaire (109).

5.2.4 CROISSANCE PARADOXALE SECONDAIRE AUX ANTIVEGF

5.2.4.1 HYPOTHESE PHYSIOPATHOLOGIQUE

Ebos et al (14), et Paez-Ribes (13) et al ont montré il y a quelques années que les inhibiteurs du VEGF pourraient promouvoir la tumorigénèse et la dissémination métastatique. Cette réaction paradoxale se voudrait être une réponse échappatoire des tumeurs à ces thérapeutiques, en utilisant différentes voies dont principalement la voie du HIF (HYPOXIA INDUCIBLE FACTOR) -1alpha.

Au niveau oculaire la cascade serait la suivante, une injection de bevacizumab induit une hypoxie locale, cette hypoxie est responsable d'une augmentation de sécrétion d' HIF 1 alpha, ce HIF va induire une augmentation d'expression d'ARNm VEGF sur les cellules restantes de mélanome uvéal, qui vont sécréter du VEGF en plus grande quantité.

Ce paradoxe entre « up régulation » du VEGF et traitement anti VEGF a été décrit sous le terme de « pseudo hypoxie. ». Ce phénomène de « pseudo hypoxie » a été décrit dans d'autres tumeurs et pourrait être la conséquence d'une adaptation de la tumeur ou d'une réponse d'échappement.

La « pseudo hypoxie » peut être responsable d'une sélection de cellules tumorales plus malignes, qui sont moins sensibles au traitement antiangiogénique et « Switch » par l'intermédiaire d'autres voies pour aboutir à une prolifération, une migration et une invasion.

Les conditions ischémiques causées par les traitements anti VEGF peuvent aussi amener au recrutement de cellules dérivées de la moelle qui ont des capacités angiogéniques.

Selon cette hypothèse l'hypoxie induite serait à l'origine de l'augmentation des métastases et donc de la diminution de la survie c'est ce que suggère Sathornsumetee S et al (110) qui observent une tendance à la diminution de l'espérance de vie des patients traités par bevacizumab ayant des glioblastomes. D'autres études confirment l'effet de l'hypoxie sur la diminution de l'espérance de vie comme celle de Demir R et al (111).

5.2.4.2 DANS LES AUTRES CANCERS

Casanovas et al, (112) en 2005, analysent des souris atteintes de tumeurs neuroendocrines pancréatiques traitées avec un anticorps monoclonal anti VEGFR2(DC101). Ils retrouvent une réponse initiale avec une stase de la tumeur suivie par une récurrence tumorale. Ces souris développent secondairement des tumeurs plus invasives à 1 semaine et beaucoup plus invasive à 4 semaines.

Ebos et al ,(14) en 2009 montrent que le Sunitinib (Sutent[®], Pfizer) un tyrosine kinase inhibiteur administré per os (par gavage) de la famille des traitements antiangiogéniques, accélère la croissance tumorale, diminue la survie globale et augmente le nombre de métastases chez des souris ayant reçu des cellules tumorales de cancer du sein en intraveineux .

Pàez -Ribes et al (13) ,en 2009 montrent que le traitement de souris porteuse de tumeurs (Glioblastomes multiformes ou tumeurs neuroendocrines pancréatiques) traitées par anticorps monoclonal anti VEGFR2 (DC101) ou par tyrosine kinase inhibiteur multicible (Sunitinib) , conduit à une augmentation de l'invasion tumorale locale et à une augmentation des métastases à distance.

Plimack et al (113) en 2009, montrent sur une analyse rétrospective de patients traités pour carcinome à cellules rénales qu'ils développaient plus de métastases s'ils étaient traités par anti VEGF par rapport à un traitement par interféron.

Pages G, et al (114) en 2012 montrent que le traitement de souris porteuses de Carcinome rénales à cellules claires traitées par bevacizumab accélère la croissance tumorale avec une sélection in vivo de cellules tumorales à capacité de croissance augmentée. Pour eux cet effet serait dû à une augmentation réactionnelle d'autres facteurs pro angiogénique comme les cytokines de la famille CXCL et une activation de la voie EGFR.

Ces résultats montrent que les antiVEGF peuvent augmenter les métastases, parfois même malgré une réduction tumorale et une prolongation de la survie !

Par ailleurs des profils tumoraux agressifs avec invasion augmentée ont aussi été observés avec des traitements anticancéreux ne faisant pas partie de la famille des antiVEGF en dépit de la régression tumorale et du bénéfice en termes de survie.

Ces différents reports posent la question d'un « stress sévère » de la tumeur qui pourrait provoquer en réponse échappatoire de tels profils pro invasif. Comme nous l'avons vu précédemment ces résultats sont à mettre en balance avec les très nombreuses études rapportant un effet anti métastatique des antiVEGF y compris en traitement adjuvant.

5.2.4.3 DANS MELANOME CHOROIDIEN

Une étude de Lima BR et al (115) de 2011 a analysé l'effet des IVT de bevacizumab chez 3 personnes ayant des mélanomes uvéaux qui étaient à tort diagnostiqués comme neovaisseaux choroïdiens ; ses résultats montraient une persistance de la croissance tumorale malgré le traitement anti angiogénique. La survenue de localisation secondaire n'a pas été analysée dans cette étude.

Yang et al, (101) en 2010 ont trouvé un effet secondaire inattendu sur le mélanome uvéal ; in vivo une accélération de la croissance tumorale était observée mais pas in vitro. Ici aussi la survenue de métastases n'a pas été étudiée.

El Filali et al, (116) en 2012 analysent l'effet de la croissance de cellules de mélanome uvéal type BF16F10 injectées dans la chambre antérieure de souris in vivo et in vitro et retrouvent une accélération de la croissance tumorale in vivo suite à des injections intravitréennes de bevacizumab. Ils montrent eux aussi une augmentation de la voie de l'expression de l'ARNm VEGF via une augmentation de HIF-1 alpha tout particulièrement en condition d'hypoxie. Leurs conclusions recommandent de considérer avec grande prudence les injections intravitréennes de bevacizumab réalisées pour traiter les maculopathies post protonthérapie. Malheureusement la survenue de métastases n'a pas été analysée dans cette étude.

Le mélanome uvéal est caractérisé par une progression lente et des périodes de dormance autant pour la tumeur primaire que pour les métastases (77 -117). Cette dormance est associée à une phase avasculaire, dans laquelle une conversion au phénotype angiogénique s'établit. Cette conversion connue sous le nom de « Switch angiogénique » (118) est due à une altération de la balance entre facteurs inhibiteurs et stimulateurs de l'angiogénèse. Folkman avait déjà émis l'hypothèse d'un facteur capable d'induire une telle conversion. Le VEGF fut plus tard identifié comme l'un des facteurs les plus importants agissant dans l'angiogénèse tumorale en régulant la vasoperméabilité ainsi que la prolifération et la migration de cellules endothéliales (47).

L'hypothèse physiopathogénique pour le mélanome uvéal, suppose que la « pseudo hypoxie » (consécutif aux IVT d'antiVEGF) conduit via les voies décrites ci-dessus à une augmentation de la sécrétion de VEGF, laquelle permet une sortie de l'état de quiescence des cellules métastatiques en dormance. Les détails de la cascade ne sont pas connus mais le déséquilibre parmi les facteurs proangiogéniques secondaires aux injections intravitréennes pourrait entraîner ce « Switch angiogénique » et aboutir à la survenue de métastases.

Nos résultats, ne confirment pas cette hypothèse cependant il ne s'agit que d'une étude rétrospective non randomisée, c'est pourquoi nous devons être prudents.

5.3 PERSPECTIVES FUTURES

5.3.1 PRUDENCE ET POURSUITE DES ANTI VEGF

A l'inverse de El Filali et al, (116) qui préconise un arrêt des injections d'antiVEGF et en accord avec Finger PT (100) ; au vu de nos résultats les antiVEGF peuvent être poursuivis dans la prise en charge du mélanome uvéal en post protonthérapie. Cependant son efficacité et son innocuité doivent être évaluées dans le cadre d'une étude prospective de grande échelle, ainsi jusqu'alors une grande prudence doit guider nos indications.

5.3.2 TRAITEMENTS ALTERNATIFS DES COMPLICATIONS DE LA RADIOTHERAPIE

5.3.2.1 PREVENTION DU GNV

La répartition homogène de l'irradiation par protonthérapie n'impose pas, à l'inverse de la brachythérapie, de taille tumorale limite. Ainsi nous avons été amené à irradier des mélanomes de plus en plus grand, dont certains ont malheureusement présenté d'importantes complications post radiques. La juste évaluation de ce risque devrait permettre de limiter au maximum les GNV post radiques. En effet grâce aux antiVEGF efficaces sur les complications post radiothérapie on aurait pu être amenés à traiter des mélanomes uvéaux de plus grandes tailles.

Par ailleurs la thérapie à particules chargées (brachythérapie ou protonthérapie) irradie malheureusement souvent le segment antérieur de l'œil afin d'atteindre les mélanomes uvéaux postérieurs. Le pourcentage d'atteinte du segment antérieur lors du traitement a été démontré comme fortement corrélé avec le développement de GNV. Cela pourrait fortement être diminué, par une approche en deux temps en épargnant le segment antérieur (119). Les techniques de thérapie à particules chargées capables de réduire les complications directes de l'irradiation comprennent les faisceaux concentrés, le fractionnement des séances de protonthérapie, les thérapies adjuvantes (thermothérapie ou photonthérapie) les traitements à travers les paupières fermées, ou bien encore l'endoresection ; tous sont encore en train d'être étudiés (28).

5.3.2.2 TRAITEMENT CONVENTIONNEL

Pour la maculopathie : les implants de dexaméthasone (OZURDEX[®]) pourraient être une bonne alternative comme le montrent les résultats de l'étude de Baillif S et al (120) car il n'y a pas d'effet délétère connu de la corticothérapie sur le risque de métastases.

Pour le glaucome néovasculaire, les traitements conventionnels ont toujours une place dans notre arsenal thérapeutique (43) comme la panphotocoagulation rétinienne, la cryothérapie des corps ciliaires, la photothérapie dynamique, les injections intravitréennes de corticoïdes (Triamcinolone) et bien sûr l'utilisation d'hypotonisants locaux voire généraux. Leur taux de succès reste cependant limité et il est fort probable que nous ayons encore recours aux énucléations secondaires.

5.3.3 UTILISATION RATIONALISEE DES ANTI VEGF

Etant donnée les résultats de notre étude une utilisation rationalisée des antiVEGF est à conseiller dans la prise en charge des complications de la protonthérapie.

Il faudrait dans le futur réalisé une étude prospective randomisée, multicentrique pour confirmer son efficacité de manière objective, limiter le nombre de perdu de vue, et obtenir un recueil des données plus exhaustif sur les complications éventuelles. Par ailleurs il serait aussi souhaitable de tester différents protocoles thérapeutiques d'injections afin de juger lequel serait le mieux adapté.

6. CONCLUSION

6. CONCLUSION

Dans cette étude nous avons analysé l'impact des injections intravitréennes d'antiVEGF sur le risque métastatique des mélanomes choroïdiens.

En conclusion, nous observons une absence d'influence des injections intra vitréennes d'anti VEGF sur les métastases du mélanome choroïdien.

Ces injections ne changent pas non plus la survie des patients injectés.

Cette observation comme une majorité d'études rapporte que les antiVEGF seraient bénéfiques sur les cancers avec une absence d'augmentation des métastases spontanées.

Cependant au regard des dernières études qui rapportent un effet paradoxal de croissance tumorale et de dissémination métastatique augmentée après traitement par antiVEGF , il semble indispensable de compléter nos résultats par l'établissement d'une étude prospective randomisée de plus forte puissance statistique.

A l'issue de nos résultats l'utilisation des injections d' antiVEGF (ranibizumab ou bevacizumab) en intravitréen pour le traitement des complications de la protonthérapie des mélanomes uvéaux peut être poursuivie mais avec prudence.

7. RESUME

RESUME

INTRODUCTION : les mélanomes uvéaux sont des tumeurs rares qui mettent en jeu le pronostic vital. Le traitement conservateur par radiothérapie : brachythérapie ou protonthérapie est depuis les conclusions de la COMS le traitement standard pour ces tumeurs. Ce traitement peut être à l'origine de complications notamment un glaucome néovasculaire ou un œdème maculaire. Les injections intravitréennes d'antiVEGF sont utilisées fréquemment pour traiter ces complications avec de bons résultats. Depuis quelques années un effet paradoxal de croissance tumorale et de dissémination métastatique est décrit dans différents cancers avec l'utilisation des antiVEGF. L'objectif est donc d'étudier l'impact des injections intra vitréennes d'antiVEGF sur le risque métastatique des mélanomes uvéaux.

MATERIEL ET METHODE : L'étude rétrospective porte sur 758 patients (âge moyen 64.08 ans) traités par protonthérapie entre janvier 2001 et juillet 2012, répartis en 703 témoins n'ayant pas bénéficié d'injections d'antiVEGF et 55 cas ayant reçu des injections d'antiVEGF. Nous avons comparé la survenue de métastases, et la survie dans les groupes ainsi obtenus.

RESULTATS : Nous avons observé que le facteur injection d'antiVEGF ne ressort pas comme un facteur pronostic de survie sans risque de métastases avec une absence de significativité ($p=0.3$), et ce quel que soit la taille tumorale. Ce résultat est conforté par une absence d'influence du facteur injection d'anti VEGF sur la survie spécifique. En revanche les facteurs indépendants de risque de métastases identifiées sont la localisation rétroéquatoriale ($p=0.03$), le diamètre tumoral ($p=0.04$) la rechute locale ($p<0.001$) et le stade TNM ($p=0.02$). Par ailleurs comme on pouvait l'attendre, la population injectée avait des tumeurs de taille plus importante, raison pour laquelle ils ont développé plus de complications types glaucome néovasculaire ou œdème maculaire que le groupe non injecté.

CONCLUSION : Dans cette étude les injections intra vitréennes d'antiVEGF n'influent pas sur la survenue de métastases. Bien que les antiVEGF soient une classe de médicaments anticancéreux reconnue, et au regard des résultats discordants sur la croissance paradoxale dans certaines tumeurs y compris dans le mélanome uvéal, il semble raisonnable de poser les indications d'injections avec prudence en attendant les résultats d'une étude prospective.

8. BIBLIOGRAPHIE

BIBLIOGRAPHIE

- 1- Vidal JL , Bacin F , Albuissou E et al . "Melanoma 92". Epidemiological study of uveal melanoma in France . J Fr Ophtalmol 1995; 18 : 520-528
- 2- Scotto J , Fraumeni JFJ , Lee JA . Melanomas of the eye and other noncutaneous sites : epidemiologic aspects . J Natl Cancer Inst 1976 ; 56 : 489-491
- 3- The COMS randomized trial of iodine 125 brachytherapy for choroidal melanoma: V. Twelve-year mortality rates and prognostic factors: COMS report No. 28. Arch. Ophthalmol. 2006 Déc;124(12):1684-1693
- 4- Char DH , Quivey JM, Castro JR , Kroll PT .Helium ions versus iodine 125 brachytherapy in the management of uveal melanoma . A prospective , randomized , dynamically balanced trial . Ophthalmology 1993; 100 :1547-1554
- 5- Caujolle JP, Maschi C, Freton A, Pages G, Gastaud P. Treatment of neovascular glaucoma after proton therapy for uveal melanomas with ranibizumab injection : preliminary results. Ophthalmic Res 2012 ; 47(2) :57-60
- 6- Rosenfeld PJ, Schwartz SD , Blumenkranz MS ,et al . Maximum tolerated dose of a humanizer anti-vascular endothelial growth factor antibody fragment for treating neovascular age – related macular degeneration . Ophthalmology . 2005 ; 112: 1048-1053
- 7- D'Amico DJ, Masonson HN, Patel M, Adamis AP, Cunningham ET Jr, Guyer DR, Katz B. VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization (V.I.S.I.O.N.) Clinical Trial Group Pegaptanib sodium for neovascular age-related macular degeneration: two-year safety results of the two prospective, multicenter, controlled clinical trials. Ophthalmology 2006; 113:992-1001
- 8- Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, Boyer DS, Kaiser PK, Chung CY, Kim RY. MARINA Study Group. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. N Engl J Med 2006; 355:1419-31
- 9- Brown DM, Kaiser PK, Michels M, Soubrane G, Heier JS, Kim RY, Sy JP, Schneider S. ANCHOR Study Group. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. N Engl J Med 2006; 355:1432-44
- 10- Nguyen QD, Shah SM, Khwaja AA, et al. READ-2 Study Group. Two-year outcomes of the ranibizumab for edema of the macula in diabetes (READ-2) study. Ophthalmology 2010; 117:2146-51
- 11- Nghiem-Buffet S, Cohen SY. Retinal vein occlusion: anti-VEGF treatments. J Fr Ophtalmol. 2009 Nov;32(9):679-86
- 12- Martinez Carpio PA , et al . Efficacy and safety of intravitreal injection of bevacizumab in the treatment of neovascular glaucoma : systematic review . Arch Soc Esp Oftalmol 2008 ;83 : 579-588

- 13- M Paez-Ribes et al . –Antiangiogenic therapy elicits malignant progression of tumors to increased local invasion and distant metastasis. *Cancer Cell* 2009 ; 15 : 220-231
- 14- Ebos JM , et al . Accelerated Metastasis after short term treatment with a potent inhibitor of tumor angiogenesis . *Cancer Cell* 2009; 15 : 232-239
- 15- Caujolle JP , Mammar H , Chamorey E, Pinon F , Herault J, Gastaud P . Proton beam radiotherapy for uveal melanomas at nice teaching hospital : 16 years' experience . *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010 ; 78 : 98-103
- 16- C.L. Shields , M Futura , E.L. Berman et al . “ Choroidal nevus transformation into melanoma : analysis of 2514 consecutive cases”. *Archives of Ophtalmology*, 2009 ;vol 127, no 8 , :981-987
- 17- Shields CL, Demici H, Materin MA, et al . Clinical factors in the identification of small choroidal melanoma . *Can J Ophthalmol* . 2004 ; 39: 351-357
- 18- J.A. Shields , C.L.Shields , P. de Potter , and A.D. Singh , . Diagnosis and treatment of uveal melanoma . *Seminars in oncology* 1996 ; 23(6) : 763-767
- 19- (no authors listed) . Accuracy of diagnosis of choroidal melanomas in the Collaborative Ocular Melanoma Study. COMS report no 1. *Arch Ophtalmol* . 1990; 108(9) 1268-1273
- 20- Singh AD , Turell ME, Topham AK. Uveal melanoma : trends in incidence, treatment , and survival. *Ophtalmology* .2011 ; 118(9) : 1881-1885
- 21- Jampol LM, Moy CS , Murray TG , et al . The COMS randomized trial of iodine 125 brachytherapy for choroidal melanoma : IV . Local treatment failure and enucleation in the first 5 years after brachytherapy. COMS report no 19. *Ophtalmology* . 2002 ; 109(12) :2197-2206
- 22- Shields CL, Naseripour M , Cater J et al. Radiotherapy for large posterior uveal melanoma (>OR=8mm thick) in 354 consecutive patients. *Ophtalmology*. 2002; 109 : 1838-1849
- 23- Lichter AS , Lawrence TS . Recent advances in radiation oncology. *N Engl J Med* .1995 ; 332 (6) :371-379
- 24- Diener –West M, Earle JD, Fine SL, et al . The COMS randomized trial of iodine 125 brachytherapy for choroidal melanoma , II : characteristics of patients enrolled and not enrolled. COMS report no17. *Arch Ophtalmol* . 2001 ; 119(7) : 951-965
- 25- Seregard S, Damato BE , Fleming P. Uveal malignant melanoma : management options-brachytherapy . In : Sauders A, editor . *Clinical Ophtalmic Oncology*. Elsevier; 2007:241-247
- 26- Damato B, Patel I et al .Visual Acuity after Ruthenium(106) brachytherapy of choroidal melanomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005 ; 63(2) : 392-400

- 27- Russo A, Laguardia M, Damato B. Eccentric ruthenium plaque radiotherapy of posterior choroidal melanoma . Graefes Arch clin Exp Ophthalmol. 2012; 250 (10) : 1533-1540
- 28- Damato B, Kacperek A, et al . Proton beam radiotherapy of choroidal melanoma : the Liverpool-Clatterbridge experience. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2005 ; 62 (5) : 1405-1411
- 29- Wang Z et al . Charged particle radiation therapy for uveal melanoma : a systematic review and meta-analysis. Int J Radiat Oncol Biol Phys . Epub October 2, 2012
- 30- Gragoudas E, Li W , Goiten M , et al .Evidence-based estimates of outcome in patients irradiated for intraocular melanoma. Arch Ophthalmol. 2002 ; 120(12) : 1655-1671
- 31- Campbell WG, Pejnovic TM. Treatment of amelanotic choroidal melanoma with photodynamic therapy. Retina .2012 32(7) : 1356-1362
- 32- Yarovoy AA, Magaramov DA, Bulgakova ES. The comparison of ruthenium brachytherapy and simultaneous transpupillary thermotherapy of choroidal melanoma with brachytherapy alone . Brachytherapy.2012; 11(3) : 224-229
- 33- Bechrakis NE , Petousis v, Willerding G et al . ten –year results of transscleral resection of large uveal melanomas : local tumour control and metastatic rate. Br J Ophtalmol .2010 ; 94(4) :460-466
- 34- Puusaari I et al . Iodine brachytherapy as an alternative to enucleation for large uveal melanomas. Ophthalmology 2003 ;110(11) :2223-2234
- 35- Gragoudas ES , Lane AM , Munzenrider J , Egan KM , Li W : Long-term risk of local failure after proton therapy for choroidal/ciliary body melanoma . Trans Am ophthalmol Soc . 2002; 100: 43-48
- 36- Gündüz K , ShieldsS CL , Shields JA . Radiation complications and tumor control after plaque radiotherapy of choroidal melanoma with macular involvement . American J Ophthalmol . 1999 : 127 ; 579-589
- 37- Finger PT, Chin KJ, YU GP, Patel NS. Risk factors for radiation maculopathy after ophthalmic plaque radiation for choroidal melanoma . Am J Ophtalmol .2010 ; 149(4) : 608-615
- 38- Saconn PA, Gee CJ, Greven CM, McCoy TP, Ekstrand KE, Greven KM. Alternative dose for choroidal melanoma treated with an iodine-125 radioactive plaque: A single-institution retrospective study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010; 78(3) : 844-848
- 39- Jensen AW, et al . Radiation complications and tumor control after 125I plaque brachytherapy for ocular melanoma . Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005 ; 63 : 101 -108

- 40- Collaborative Ocular Melanoma Study Group .Incidence of cataract and outcomes after cataract surgery in the first 5 years after iodine 125 brachytherapy in the Collaborative Ocular Melanoma Study : COMS report no 27. *Ophtalmology*. 2007 ; 114 (7) : 1363-1371
- 41- Foss AJ , Whelehan I, Hungerford JL, Anderson DF, Errington RD , Kacperek A, Restori M, Kongerud J, Sheen M . Predictives factors for the development of rubeosis following proton beam radiotherapy for uveal melanoma . *Br J Ophtalmol* . 1997 ; 81 : 748-754
- 42- Missotten G , Notting I et al.Vascular endothelial growth factor A in Eyes with Uveal melanoma .*Arch Ophtalmol* .2006;124 : 1428-1434
- 43- Giuliari GP , Sadaka A , Hinkle DM , Simpson ER . Current treatment for radiations retinopathy . *Acta Oncol* . 2011 Jan; 50(1) :6-13
- 44- Detorakis E, Engstrom R Jr, Wallace R , Straatsma Br. Iris and anterior chamber angle neovascularisation after iodine 125 brachytherapy for uveal melanoma . *Ophtalmology*. 2005 ; 112 : 505-510
- 45- Folkman J . Tumor angiogenesis : therapeutic implications . *New England Journal of Medicine* . 1971 ; 285 : 1182-1186
- 46- Criscuolo GR , Merrill MJ , Oldfield EH : Further characterization of malignant glioma –derived vascular permeability factor . *J neurosurg* . 1988; 69 : 254-262
- 47- Ferrara N, Gerber HP , LeCouter J : The biology of VEGF and its receptors . *Nat Med* . 2003 ;9 :669-676
- 48- Karayiannakis AJ, et al . Circulating VEGF levels in the serum of gastric cancer patients : correlation with pathological variables , patient survival , and tumor surgery . *Ann Surg* .2002 ; 236 : 37-42
- 49- Celen O , Kahraman I , Yildirim E , Berberoglu U : correlation of vascular endothelial growth factor (VEGF) and CEA with clinicopathological variables in colorectal cancer patients . *Neoplasma*. 2004 ; 51 : 293-299
- 50- Hayes AJ , et al .Serum vascular endothelial growth factor as tumour marker in soft tissue sarcoma . *Br J Surg* . 2004 ; 91 : 242-247
- 51- Hurwitz H et al. Bevacizumab plus irinotecan , fluorouracil , and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *New England Journal of Medicine* . 2004 ; 350 : 2335-2342
- 52- Yang JC , Haworth L et al . A randomized trial of bevacizumab , an anti-vascular endothelial growth factor antibody , for metastatic renal cancer . *N Engl J Med* . 2003 ; 349 : 427-434

- 53- Cobleigh MA , Langmuir VK et al . A phase I/II dose –escalation trial of bevacizumab in previously treated metastatic breast cancer . *Semin Oncol* 2003; 30 : 117-124
- 54- Varker KA , Biber JE . A randomized phase 2 trial of bevacizumab with or without daily low-dose interferon alpha -2b in metastatic malignant melanoma . *Ann Surg Oncol* 2007 ; 14 : 2367-2376
- 55- Van CE , Vervenne WL et al . Phase III trial of bevacizumab in combination with gemcitabine and erlotinib in patients with metastatic pancreatic cancer . *J Clin oncol* 2009; 27 :2231-2237
- 56- Finger PT , Chin K. Anti-vascular endothelial growth factor bevacizumab (avastin) for radiation retinopathy . *Arch Ophtalmol* . 2007; 125 : 751-756
- 57- Houck KA, Ferrara N et al .The vascular endothelial growth factor family : identification of a fourth molecular species and characterization of alternative splicing of RNA . *Mol Endocrinol* . 1991; 5 : 1806-1814
- 58- Shweiki D , Itin A , Soffer D , Keshet E: Vascular endothelial growth factor induced by hypoxia may mediate hypoxia –initiated angiogenesis. *Nature* 1992; 359 : 843-845
- 59- Takahashi H, Shibuya M : The vascular endothelial growth factor (VEGF) / VEGF receptor system and its role under physiological and pathological conditions. *Clin Sci (Lond)* 2005 ;109 : 227-241
- 60- Jain RK . Normalization of tumor vasculature : an emerging concept in antiangiogenic therapy . *Science* . 2005 ; 307 ; 58-62
- 61- Kerbel R , Folkman J . Clinical translation of angiogenesis inhibitor . *Nat Rev Cancer* . 2002 ; (2) : 727-739
- 62- Saharinen P et al . VEGF and angiopoietin signalling in tumor angiogenesis and metastasis. *Trends in Molecular Medicine* .2011; 17(7) : 347-362
- 63- El filali et al. Anti-angiogenic therapy in uveal melanoma .*Dev Ophtalmol* . Basel, Karger.2012; 49 : 117-136
- 64- Land SC , Tee AR : Hypoxia –inductible factor 1alpha is regulated by the mammalian target of rapamycin (mTOR) signaling motif . *J Biol Chem* . 2007 ; 282 :20534-20543
- 65- Roccaro AM , et al .Bortezomib mediates antiangiogenesis in multiple myeloma via direct and indirect effects on endothelial cells . *Cancer Res* . 2006 ; 66 : 184 – 191
- 66- Kenyon BM, Browne F, D’Amato RJ . Effects of thalidomide and related metabolites in a mouse corneal model of neovascularization . *Exp eye Res*.1997 ; 64 :971-978

- 67- Witmer AN , Vrensen GF et al. Vascular endothelial growth factors and angiogenesis in eye disease. *Prog Retin Eye Res.* 2003 ; 22 : 1-29
- 68- Tufail A, Narendran N , Patel PJ et al . Ranibizumab in myopic choroidal neovascularization : the 12-month results from the REPAIR study . *Ophtalmology* .2013 ; 120(9) : 1944-1945
- 69- Barton K , Chodosh J Jonas JB . 2.0 mg intravitreal aflibercept as therapy for exudative age-related .*Br J Ophthalmol* .2014 ; 98(7): 848
- 70- Gupta A , Muecke JS : treatment of radiation maculopathy with intravitreal injection of bevacizumab (Avastin) . *Retina* . 2008 ; 28 : 964-968
- 71- Finger PT, Chin KJ. Intravitreal ranibizumab (lucentis) for radiation maculopathy. *Arch Ophthalmol* 2010;128:249 -252
- 72- Dunavoelgyi R , Zehetmayer M, Simader C, Schmidt – Erfuth U . Rapid improvement of radiation –induced neovascular glaucoma and exudative retinal detachment after a single intravitreal ranibizumab injection . *Clin Experiment Ophtalmol* . 2007 ; 35 : 878-880
- 73- Vàsquez LM, Somani S , Altomare F , Simpson ER . Intracameral bevacizumab in the treatment of neovascular glaucoma and exudative retinal detachment after brachytherapy in choroidal melanoma . *Can J Ophtalmol* . 2009; 44: 106-107
- 74- Frenkel S, Nir I, K.Hendler et al. Long term survival of uveal melanoma patients after surgery for liver metastases . *British Journal of Ophtalmology*. 2009; 93(8) 1042-1046
- 75- I Kaiserman, R.Amer, and J. Peer,. Liver function tests in metastatic uveal melanoma . *American journal of Ophtalmology* .2004; 137(2) : 236-243
- 76- Callejo SA, Anteck E , Blanco PL, Edelstein C, Burnier MN Jr . identification of circulating malignant cells and its correlation with prognostic factors and treatment in uveal melanoma . A prospective longitudinal study. *Eye (Lond)* .2007 ;21 (6) : 752-759
- 77- Blanco PL, Lim LA, miyamoto C, Burnier MN. Uveal melanoma dormancy : an acceptable clinical endpoint ? *Melanoma Res.*2012 ; 22 (5) : 334-340
- 78- De Croock L , Verbraeken H. Metastatic uveal melanoma : diagnosis end treatment. A literature review. *Bull Soc Belge Ophtalmol.*2002 ; 286 : 59-63
- 79- Collaborative Ocular Melanoma Study Group . Assessment of metastatic disease status at death in 435 patients with large choroidal melanoma in the Collaborative Ocular Melanoma Study (COMS) : COMS report no 15 . *Arch Ophtalmol* .2001 ; 119 (5) : 670-676
- 80- Woodman Se. metastatic uveal melanoma : biology and emerging treatments . *cancer J* .2012; 18(2) :148-152

- 81- Rietschel P , Panageas KS , et al . Variates of survival in metastatic uveal melanoma . J Clin Oncol .2005 ;23(31) : 8076-8080
- 82- Baserga R : The insulin- like growth factor I receptor : a key to tumor growth ? . Cancer Res 1995 ; 55 : 249-252
- 83- Shamma HF, Blodi FC. Prognostic factors in choroidal and ciliary body melanomas. Arch Ophthalmol 1977;95 : 63-69
- 84- Spagnolo F, Caltabiano g, Queirolo P. Uveal melanoma .Cancer Treat Rev . 2012 ;38(5) :549-553
- 85- Lane AM, Egan KM, et al . Adjuvant interferon therapy for patients with uveal melanoma at high risk of metastasis. Ophthalmology . 2009 ; 116 (11) : 2206-2212
- 86- Gomer CJ. Preclinical examination of first and second generation photosensitizers used in photodynamic therapy . Photochem photobiol. 1991; 54(6):1093-1107
- 87- Sugihara K , Uetake H. Therapeutic strategies for hepatic metastasis of colorectal cancer : overview. J Hepatobiliary pancreat Sci. 2012; 19 (5) : 523-527
- 88- Llovet JM, Real MI ,Montana X et al . arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma : a randomized controlled trial . Lancet.2002 ; 359(9319) : 1734-1739
- 89- Sato T , Eschelmann DJ, Gonsalves CF, et al . Immunoembolization of malignant liver tumors , including uveal melanoma , using granulocyte-macrophage colony –stimulating factor . J Clin oncol. 2008; 26(33) : 5436-5442
- 90- Albert DM, Ryan LM, Borden EC . Metastatic ocular and cutaneous melanoma : a comparison of patient characteristics and prognosis. Arch Ophthalmol . 1996; 114(1) : 107-108
- 91- Pons F, Plana M,Caminal JM ; et al . Metastatic uveal melanoma : is there a role for conventional chemotherapy ? A single centre study based 58 patients . Melanoma Res .2011 ; 21 (3) :217-222
- 92- Daniels AB, Lee JE ,MacConaill LE, et al . High throughput mass spectrometry-based mutation profiling of primary uveal melanoma . Invest Ophthalmol Vis Sci . 2012 ; 53 (11) : 6991-6996
- 93- Gragoudas ES , Goiten M, Koehler AM , et al . Proton irradiation of small choroidal malignant melanomas . Am J Ophthalmol . 1977 ; 83 : 665-673
- 94- Kujala E , Kivela T . Tumor , node , metastasis classification of malignant ciliary body and choroidal melanoma . Ophthalmology 2005; 112 : 1135-1144

- 95- Gragoudas ES. Long-term results after proton irradiation of uveal melanomas. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 1997;35:265-267
- 96- Egger E, Zografos L, Schalenbourg A, Beati D, Böhringer T, Chamot L, Goitein G. Eye retention after proton beam radiotherapy for uveal melanoma. *Int J Radiation Oncology Biol Phys*, 2003;55: 867-80
- 97- Desjardins L, Lumbroso L, Levy C, Mazal A, Delacroix S, Rosenwald JC, et al. [Treatment of uveal melanoma with iodine 125 plaques or proton beam therapy: indications and comparison of local recurrence rates]. *J Fr Ophtalmol*. 2003 Mar;26(3):269-276
- 98- Hamrouni Z, Levy C, Lumbroso L, D'Hermies F, Frau E, Mazal A, et al. [Results of treating uveal melanoma with proton beam radiation: 10-year follow-up]. *J Fr Ophtalmol*. 2005 ;28(8):833-839
- 99- Wilson MW, Hungerford JL. Comparison of episcleral plaque and proton beam radiation therapy for the treatment of choroidal melanoma. *Ophthalmology*. 1999 ;106(8):1579-1587
- 100- Finger PT, Chin KJ, Tena LB. A five-year study of slotted eye plaque radiation therapy for choroidal melanoma: near, touching, or surrounding the optic nerve. *Ophthalmology*. 2012 ;119(2):415-422
- 101- Yang H, Jager M, et Grossniklaus H. Bevacizumab suppression of establishment of micrometastases in experimental ocular melanoma. *Investigative Ophthalmology and visual science*. 2010 ;51(6):2835-2842
- 102- Daka A, Susini A, Lo Nigro C, et al. Combination of bevacizumab and irradiation on uveal melanoma: an in vitro and in vivo preclinical study. *Invest New Drugs*. 2013;31: 59-65
- 103- Jiao Li et al. The proliferation of malignant melanoma cells could be inhibited by ranibizumab via antagonizing VEGF through VEGFR1. *Molecular Vision*. 2014;20: 649-660
- 104- Bagri A et al. Effects of anti-VEGF treatment duration on tumor growth, tumor regrowth, and treatment efficacy. *Clin Cancer Res*. 2010 ; 16 : 3887-3900
- 105- De Bock K et al. Antiangiogenic therapy, hypoxia, and metastasis: risky liaisons, or not? *Nat Rev Clin Oncol*. 2011 ; 8 : 393-404
- 106- Miles D, Harbeck N, Escudier B et al. Disease course patterns after discontinuation of bevacizumab: pooled analysis of randomized phase III trials. *J Clin Oncol*. 2011 ; 29: 83-88
- 107- Moserle L, Casanovas O. Anti-angiogenesis and metastasis: a tumour and stromal cell alliance. *J Intern Med*. 2013 ; 273 : 128-137
- 108 - Schomber T et al. Differential effects of the vascular endothelial growth factor receptor inhibitor PTK787/ZK222584 on tumor angiogenesis and tumor lymphangiogenesis. *Mol Cancer Ther*. 2009 ;8: 55-63

- 109- Padera , TP et al . Differential response of primary tumor versus lymphatic metastasis to VEGFR-2 and VEGFR-3 kinase inhibitors cediranib and vandetanib . *Mol Cancer Ther* .2008; 7 : 2272-2279
- 110- Sathornsumetee S et al .Tumor angiogenic and hypoxic profiles predict radiographic response and survival in malignant astrocytoma patients treated with bevacizumab and irinotecan . *J Clin Oncol* . 2008 ; 26 : 271 – 278
- 111- Demir R , Naschberger L, Demir I et al . Hypoxia generates a more invasive phenotype of tumour cells : an in vivo experimental setup based on the chorioallantoic membrane . *Pathol Oncol Res* 2009; 15 : 417-422
- 112- Casanovas O , Hicklin DJ , Bergers D , Hanahan D . Drug resistance by evasion of antiangiogenic targeting of VEGF signalling in late –stage pancreatic islet tumors. *Cancer Cell* 2005; 8: 299-309
- 113- Plimack ER , Tannir N, Lin E , Bekele BN, Jonasch E. Patterns of disease progression in metastatic renal cell carcinoma patients treated with anti-vascular agents and interferon : impact of therapy on recurrence patterns and outcome measures . *Cancer*. 2009 ; 115: 1859-1866
- 114- Grepin R , Pages G et al . Acceleration of clear renal cell carcinoma growth in mice following bevacizumab/Avastin treatment : the role of CXCL cytokines . *Oncogene*. 2012; 31 : 1683-1694.
- 115- Lima BR , Schoenfield LR , Singh AD .The impact of intravitreal bevacizumab therapy on choroidal melanoma . *Am J Ophthalmol* . 2011 ; 151 : 323-328
- 116- El Filali et al . Bevacizumab and intraocular tumors : an intriguing paradox . *Molecular vision* 2012; 18: 2454-2467
- 117- Demicheli R, Fornili M, Biganzoli E. Bimodal mortality dynamics for uveal melanoma: a cue for metastasis development traits?. *BMC Cancer*. 2014 ;14 :392
- 118- Bergers G, Benjamin LE : Tumorigenesis and the angiogenic switch . *Nat Rev Cancer* 2003 ; 3 :401-410
- 119- Daftari IK , Char DH, Verhey LJ, et al . Anterior segment sparing to reduce charged particle radiotherapy complications in uveal melanoma . *Int j Radiat Oncol Biol Phys*. 1997 ; 39(5) : 997-1010
- 120- Baillif S, Maschi C, Gastaud P, Caujolle JP . Intravitreal dexamethasone 0.7-mg implant for radiation macular edema after proton beam therapy for choroidal melanoma. *Retina* . 2013 ; 33(9) : 1784-1790

9. SERMENT D ' HIPPOCRATE

9..SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette faculté,
De mes chers condisciples et devant l'effigie 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 des soins gratuits à l'indigent
Et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail,

Admis à l'intérieur des maisons,
Mes yeux ne verront pas ce qu'il 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.

Je ne permettrai pas que des considérations
De religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale
Viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine.
Même sous la contrainte, je n'admettrai pas de faire usage de mes
Connaissances médicales contre les lois de l'Humanité.

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.