



**HAL**  
open science

# Évaluation de la réponse des mélanomes muqueux et uvéaux à l'immunothérapie par anti-CTLA4 et/ou anti-PD1

Deschamps Huvier Aurélie

► **To cite this version:**

Deschamps Huvier Aurélie. Évaluation de la réponse des mélanomes muqueux et uvéaux à l'immunothérapie par anti-CTLA4 et/ou anti-PD1. Médecine humaine et pathologie. 2017. dumas-01682491

**HAL Id: dumas-01682491**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01682491v1>**

Submitted on 12 Jan 2018

**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.

**UNIVERSITE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE ROUEN**

Année 2017

N°

**THESE POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE**

(Diplôme d'Etat)

par

*Aurélie DESCHAMPS HUVIER*

*(DESCHAMPS)*

Née le 16 juin 1988 à SARTROUVILLE

Présentée et soutenue publiquement le 25 Septembre 2017

**Evaluation de la réponse des mélanomes  
muqueux et uvéaux à l'immunothérapie  
par anti-CTLA4 et/ou anti-PD1**

Président du jury et Directeur de Thèse :

*Monsieur le Professeur Pascal JOLY*

Membres du jury :

*Monsieur le Professeur Jacques BENICHOU*

*Monsieur le Professeur Frédéric DI FIORE*

*Madame le Docteur Julie GUEUDRY*

*Madame le Docteur Anne-Bénédicte DUVAL-MODESTE*

**ANNEE UNIVERSITAIRE 2016 - 2017**  
**U.F.R. DE MEDECINE ET DE-PHARMACIE DE ROUEN**

-----

DOYEN : **Professeur Pierre FREGER**

ASSESEURS : **Professeur Michel GUERBET**

**Professeur Benoit VEBER**

**Professeur Pascal JOLY**

**Professeur Stéphane MARRET**

<b>I - MEDECINE</b>
---------------------

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS**

Mr Frédéric <b>ANSELME</b>	HCN	Cardiologie
Mme Isabelle <b>AUQUIT AUCKBUR</b>	HCN	Chirurgie plastique
Mr Fabrice <b>BAUER</b>	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya <b>BEKRI</b>	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Ygal <b>BENHAMOU</b>	HCN	Médecine interne
Mr Jacques <b>BENICHOU</b>	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mme Bouchra <b>LAMIA</b>	Havre	Pneumologie
Mr Olivier <b>BOYER</b>	UFR	Immunologie
Mr François <b>CARON</b>	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe <b>CHASSAGNE</b> ( <i>détachement</i> )	HCN	Médecine interne (gériatrie) – Détachement
Mr Vincent <b>COMPERE</b>	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Jean-Nicolas <b>CORNU</b>	HCN	Urologie
Mr Antoine <b>CUVELIER</b>	HB	Pneumologie
Mr Pierre <b>CZERNICHOW</b> ( <i>sumombre</i> )	HCH	Epidémiologie, économie de la santé

Mr Jean-Nicolas <b>DACHER</b>	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan <b>DARMONI</b> communication	HCN	Informatique médicale et techniques de
Mr Pierre <b>DECHELOTTE</b>	HCN	Nutrition
Mr Stéphane <b>DERREY</b>	HCN	Neurochirurgie
Mr Frédéric <b>DI FIORE</b>	CB	Cancérologie
Mr Fabien <b>DOGUET</b>	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean <b>DOUCET</b>	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard <b>DUBRAY</b>	CB	Radiothérapie
Mr Philippe <b>DUCROTTE</b>	HCN	Hépto-gastro-entérologie
Mr Frank <b>DUJARDIN</b>	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice <b>DUPARC</b>	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric <b>DURAND</b>	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand <b>DUREUIL</b>	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène <b>ELTCHANINOFF</b>	HCN	Cardiologie
Mr Thierry <b>FREBOURG</b>	UFR	Génétique
Mr Pierre <b>FREGER</b>	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François <b>GEHANNO</b>	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel <b>GERARDIN</b>	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille <b>GERARDIN</b>	HCN	Pédopsychiatrie
Mr Michel <b>GODIN</b> ( <i>surnombre</i> )	HB	Néphrologie
M. Guillaume <b>GOURCEROL</b>	HCN	Physiologie
Mr Dominique <b>GUERROT</b>	HCN	Néphrologie
Mr Olivier <b>GUILLIN</b>	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Didier <b>HANNEQUIN</b>	HCN	Neurologie
Mr Fabrice <b>JARDIN</b>	CB	Hématologie
Mr Luc-Marie <b>JOLY</b>	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal <b>JOLY</b>	HCN	Dermato - Vénérologie
Mme Annie <b>LAQUERRIERE</b>	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent <b>LAUDENBACH</b>	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Joël <b>LECHEVALLIER</b>	HCN	Chirurgie infantile

Mr Hervé <b>LEFEBVRE</b>	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry <b>LEQUERRE</b>	HB	Rhumatologie
Mme Anne-Marie <b>LEROI</b>	HCN	Physiologie
Mr Hervé <b>LEVESQUE</b>	HB	Médecine interne
Mme Agnès <b>LIARD-ZMUDA</b>	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves <b>LITZLER</b>	HCN	Chirurgie cardiaque
Mr Bertrand <b>MACE</b>	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David <b>MALTETE</b>	HCN	Neurologie
Mr Christophe <b>MARGUET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle <b>MARIE</b>	HB	Médecine interne
Mr Jean-Paul <b>MARIE</b>	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc <b>MARPEAU</b>	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane <b>MARRET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique <b>MERLE</b>	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre <b>MICHEL</b>	HCN	Hépatogastro-entérologie
M. Benoit <b>MISSET</b>	HCN	Réanimation Médicale
Mr Jean-François <b>MUIR</b> ( <i>surnombre</i> )	HB	Pneumologie
Mr Marc <b>MURAINÉ</b>	HCN	Ophthalmologie
Mr Philippe <b>MUSETTE</b>	HCN	Dermatologie - Vénérologie
Mr Christophe <b>PEILLON</b>	HCN	Chirurgie générale
Mr Christian <b>PFISTER</b>	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe <b>PLANTIER</b>	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier <b>PLISSONNIER</b>	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Gaëtan <b>PREVOST</b>	HCN	Endocrinologie
Mr Bernard <b>PROUST</b>	HCN	Médecine légale
Mr Jean-Christophe <b>RICHARD</b> ( <i>détachement</i> )	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent <b>RICHARD</b>	UFR	Pharmacologie
Mme Nathalie <b>RIVES</b>	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Horace <b>ROMAN</b>	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe <b>SABOURIN</b>	HCN	Anatomie - Pathologie
Mr Guillaume <b>SAVOYE</b>	HCN	Hépatogastrologie
Mme Céline <b>SAVOYE-COLLET</b>	HCN	Imagerie médicale

Mme Pascale <b>SCHNEIDER</b>	HCN	Pédiatrie
Mr Michel <b>SCOTTE</b>	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne <b>TAMION</b>	HCN	Thérapeutique
Mr Luc <b>THIBERVILLE</b>	HCN	Pneumologie
Mr Christian <b>THUILLEZ</b> ( <i>urnombre</i> )	HB	Pharmacologie
Mr Hervé <b>TILLY</b>	CB	Hématologie et transfusion
M. Gilles <b>TOURNEL</b>	HCN	Médecine Légale
Mr Olivier <b>TROST</b>	HCN	Chirurgie Maxillo-Faciale
Mr Jean-Jacques <b>TUECH</b>	HCN	Chirurgie digestive
Mr Jean-Pierre <b>VANNIER</b> ( <i>urnombre</i> )	HCN	Pédiatrie génétique
Mr Benoît <b>VEBER</b>	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre <b>VERA</b>	CB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric <b>VERIN</b>	HB	Service Santé Réadaptation
Mr Eric <b>VERSPYCK</b>	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier <b>VITTECOQ</b>	HB	Rhumatologie
Mr Jacques <b>WEBER</b>	HCN	Physiologie

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

Mme Noëlle <b>BARBIER-FREBOURG</b>	HCN	Bactériologie – Virologie
Mme Carole <b>BRASSE LAGNEL</b>	HCN	Biochimie
Mme Valérie <b>BRIDOUX HUYBRECHTS</b>	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard <b>BUCHONNET</b>	HCN	Hématologie
Mme Mireille <b>CASTANET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie <b>CHASTAN</b>	HCN	Neurophysiologie
Mme Sophie <b>CLAEYSSENS</b>	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Moïse <b>COEFFIER</b>	HCN	Nutrition
Mr Manuel <b>ETIENNE</b>	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Serge <b>JACQUOT</b>	UFR	Immunologie
Mr Joël <b>LADNER</b>	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste <b>LATOUCHE</b>	UFR	Biologie cellulaire

Mr Thomas <b>MOUREZ</b>	HCN	Virologie
Mme Muriel <b>QUILLARD</b>	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Laëtitia <b>ROLLIN</b>	HCN	Médecine du Travail
Mr Mathieu <b>SALAUN</b>	HCN	Pneumologie
Mme Pascale <b>SAUGIER-VEBER</b>	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire <b>TOBENAS-DUJARDIN</b>	HCN	Anatomie
Mr David <b>WALLON</b>	HCN	Neurologie

**PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE**

Mme Dominique <b>LANIEZ</b>	UFR	Anglais – retraite 01/10/2016
Mr Thierry <b>WABLE</b>	UFR	Communication

## II - PHARMACIE

### PROFESSEURS

Mr Thierry <b>BESSON</b>	Chimie Thérapeutique
Mr Jean-Jacques <b>BONNET</b>	Pharmacologie
Mr Roland <b>CAPRON</b> (PU-PH)	Biophysique
Mr Jean <b>COSTENTIN</b> (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle <b>DUBUS</b>	Biochimie
Mr Loïc <b>FAVENNEC</b> (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre <b>GOULLE</b> (Professeur émérite)	Toxicologie
Mr Michel <b>GUERBET</b>	Toxicologie
Mme Isabelle <b>LEROUX - NICOLLET</b>	Physiologie
Mme Christelle <b>MONTEIL</b>	Toxicologie
Mme Martine <b>PESTEL-CARON</b> (PU-PH)	Microbiologie
Mme Elisabeth <b>SEGUIN</b>	Pharmacognosie
Mr Rémi <b>VARIN</b> (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie <b>VAUGEUIS</b>	Pharmacologie
Mr Philippe <b>VERITE</b>	Chimie analytique

### MAITRES DE CONFERENCES

Mme Cécile <b>BARBOT</b>	Chimie Générale et Minérale
Mr Jérémy <b>BELLIEN</b> (MCU-PH)	Pharmacologie
Mr Frédéric <b>BOUNOURE</b>	Pharmacie Galénique
Mr Abdeslam <b>CHAGRAOUI</b>	Physiologie
Mme Camille <b>CHARBONNIER (LE CLEZIO)</b>	Statistiques
Mme Elizabeth <b>CHOSSON</b>	Botanique
Mme Marie Catherine <b>CONCE-CHEMTOB</b> santé	Législation pharmaceutique et économie de la



Mme Cécile <b>CORBIERE</b>	Biochimie
Mr Eric <b>DITTMAR</b>	Biophysique
Mme Nathalie <b>DOURMAP</b>	Pharmacologie
Mme Isabelle <b>DUBUC</b>	Pharmacologie
Mme Dominique <b>DUTERTE- BOUCHER</b>	Pharmacologie
Mr Abdelhakim <b>ELOMRI</b>	Pharmacognosie
Mr François <b>ESTOUR</b>	Chimie Organique
Mr Gilles <b>GARGALA</b> (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Nejla EL <b>GHARBI-HAMZA</b>	Chimie analytique
Mme Marie-Laure <b>GROULT</b>	Botanique
Mr Hervé <b>HUE</b>	Biophysique et mathématiques
Mme Laetitia <b>LE GOFF</b>	Parasitologie – Immunologie
Mme Hong <b>LU</b>	Biologie
Mme Marine <b>MALLETER</b>	Toxicologie
Mme Sabine <b>MENAGER</b>	Chimie organique
Mme Tiphaine <b>ROGEZ-FLORENT</b>	Chimie analytique
Mr Mohamed <b>SKIBA</b>	Pharmacie galénique
Mme Malika <b>SKIBA</b>	Pharmacie galénique
Mme Christine <b>THARASSE</b>	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric <b>ZIEGLER</b>	Biochimie

### **PROFESSEURS ASSOCIES**

Mme Cécile <b>GUERARD-DETUNCQ</b>	Pharmacie officinale
Mr Jean-François <b>HOUIVET</b>	Pharmacie officinale

### **PROFESSEUR CERTIFIE**

Mme Mathilde <b>GUERIN</b>	Anglais
----------------------------	---------

### **ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE**

Mme Sandrine <b>DAHYOT</b>	Bactériologie
----------------------------	---------------

**ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE**

Mr Souleymane **ABDOUL-AZIZE**

Biochimie

Mme Hanane **GASMI**

Galénique

Mme Caroline **LAUGEL**

Chimie organique

Mr Romy **RAZAKANDRAINIBE**

Parasitologie

## LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile <b>BARBOT</b>	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry <b>BESSON</b>	Chimie thérapeutique
Mr Roland <b>CAPRON</b>	Biophysique
Mme Marie-Catherine <b>CONCE-CHEMTOB</b>	Législation et économie de la santé
Mme Elisabeth <b>CHOSSON</b>	Botanique
Mr Jean-Jacques <b>BONNET</b>	Pharmacodynamie
Mme Isabelle <b>DUBUS</b>	Biochimie
Mr Loïc <b>FAVENNEC</b>	Parasitologie
Mr Michel <b>GUERBET</b>	Toxicologie
Mr François <b>ESTOUR</b>	Chimie organique
Mme Isabelle <b>LEROUX-NICOLLET</b>	Physiologie
Mme Martine <b>PESTEL-CARON</b>	Microbiologie
Mme Elisabeth <b>SEGUIN</b>	Pharmacognosie
Mr Mohamed <b>SKIBA</b>	Pharmacie galénique
Mr Rémi <b>VARIN</b>	Pharmacie clinique
Mr Philippe <b>VERITE</b>	Chimie analytique

### III – MEDECINE GENERALE

#### PROFESSEUR

Mr Jean-Loup **HERMIL** UFR Médecine générale

#### PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS

Mr Emmanuel **LEFEBVRE** UFR Médecine Générale

Mme Elisabeth **MAUVIARD** UFR Médecine générale

Mr Philippe **NGUYEN THANH** UFR Médecine générale

#### MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS

Mr Pascal **BOULET** UFR Médecine générale

Mr Emmanuel **HAZARD** UFR Médecine Générale

Mme Lucile **PELLERIN** UFR Médecine générale

Mme Yveline **SEVRIN** UFR Médecine générale

Mme Marie Thérèse **THUEUX** UFR Médecine générale

## ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

### PROFESSEURS

Mr Serguei <b>FETISSOV</b> (med)	Physiologie (ADEN)
Mr Paul <b>MULDER</b> (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su <b>RUAN</b> (med)	Génie Informatique

### MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil <b>ADRIOUCH</b> (med) 905)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle <b>BOUGEARD-DENOYELLE</b> (med)	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)
Mme Carine <b>CLEREN</b> (med)	Neurosciences (Néovasc)
M. Sylvain <b>FRAINEAU</b> (phar)	Physiologie (Inserm U 1096)
Mme Pascaline <b>GAILDRAT</b> (med)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mr Nicolas <b>GUEROUT</b> (med)	Chirurgie Expérimentale
Mme Rachel <b>LETELLIER</b> (med)	Physiologie
Mme Christine <b>RONDANINO</b> (med)	Physiologie de la reproduction
Mr Antoine <b>OUVRARD-PASCAUD</b> (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric <b>PASQUET</b>	Sciences du langage, orthophonie
Mme Isabelle <b>TOURNIER</b> (med)	Biochimie (UMR 1079)

### **CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique DELAFONTAINE**

*HCN - Hôpital Charles Nicolle*

*HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME*

*CB - Centre Henri Becquerel*

*CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray*

*CRMPPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation*

*SJ - Saint Julien Rouen*

Par délibération en date du 3 mars 1967, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

# Remerciements

---

**Au Président et Directeur de thèse**

**Monsieur le Professeur Pascal JOLY**

Pour m'avoir transmis votre savoir tout au long de ces 4 années d'internat.

Pour votre disponibilité et votre soutien.

Veillez recevoir, Monsieur, l'expression de ma profonde et respectueuse reconnaissance.

## **Aux membres du jury**

### **Monsieur le Professeur Jacques BENICHOU**

Pour avoir accepté de juger ce travail.

Que vous trouviez ici l'expression de ma sincère reconnaissance.

### **Monsieur le Professeur Frédéric DI FIORE**

Pour avoir accepté de juger ce travail.

Veillez recevoir, Monsieur, l'expression de ma profonde reconnaissance.

### **Madame le Docteur Julie GUEUDRY**

Pour avoir accepté de juger ce travail.

Je vous prie de croire, Madame, en l'expression de ma profonde gratitude.

### **Madame le Docteur Anne-Bénédicte DUVAL MODESTE**

Pour m'avoir fait confiance pour ce sujet.

Pour m'avoir appris la dermatologie avec enthousiasme et passion.

Pour tes conseils et ton écoute.

Pour avoir accepté de juger ce travail.

Trouve ici l'expression de ma plus sincère reconnaissance.



**A Madame le Professeur Marie-Thérèse LECCIA et à l'ensemble du Groupe de  
Cancérologie Cutanée**

Pour nous avoir permis de réaliser cette étude au sein de l'ensemble des centres du GCC.

Pour nous avoir reçues avec enthousiasme à chacune de nos visites.

Pour avoir accepté de juger ce travail en vue d'une publication.

Veillez recevoir l'expression de ma profonde et sincère reconnaissance.

**Au Professeur Philippe MUNETTE**

Je vous remercie pour votre disponibilité et votre enseignement de la dermatologie.

Veillez trouver, Monsieur, l'expression de ma sincère reconnaissance.

**Au Docteur Priscille CARVALHO**

Merci Priscille pour toutes ces visites en tant que jeune puis « vieille » interne, toujours riche en enseignement.

Merci pour ta disponibilité permanente, ta gentillesse et tes précieux conseils.

**Au Docteur Xavier BALGUERIE**

Je te remercie Xavier pour ta patience à nous enseigner la dermatologie avec passion.

Merci de m'avoir tenu la main pour mes premiers pas « en solo » au bloc.

Reçois l'expression de mon profond respect.

**Au Docteur Florence TETART**

Merci Florence de m'avoir ouvert au champ de la dermato-allergo et pour tous tes précieux diagnostics.

Merci pour ta gentillesse et ta disponibilité.

**Au Docteur Marie-Claude BOULLIE**

Je vous remercie pour tout ce que vous m'avez appris tant sur le plan de la dermatologie que sur le plan humain.

Vous resterez toujours mon modèle de la dermatologie.

Je vous prie de croire en l'expression de mon plus profond respect.

**Au Docteur Muriel OUVRY**

Merci de m'avoir accueillie toutes ces après-midi et de m'avoir fait découvrir la dermatologie libérale et esthétique.

Avec toute ma gratitude et mon respect.

**Au Docteur Brigitte REMOND**

Je vous remercie de m'avoir accueillie dans votre service pour mon semestre de découverte de la dermatologie et de m'avoir initiée à ma spécialité avec passion.

Veillez recevoir l'expression de ma sincère gratitude.

**Au Docteur Agnès SAMAIN**

Merci Agnès pour m'avoir encadrée dès mon premier semestre dans le service, pour la transmission de ton savoir, ta disponibilité et ta gentillesse.

Merci de m'avoir coachée pour la prise de fonction de « FFCCA ».

Avec toute ma sympathie.

**Au Docteur Claire BOULARD**

Je te remercie Claire pour ta patience et ton dévouement.

Merci de tous tes précieux conseils.

Avec toute ma sympathie.

**Aux Docteurs Olivia BAUVIN et Caroline CORBAUX**

Merci pour votre disponibilité et votre gentillesse.

Merci de m'avoir si bien accueillie pour mon semestre de « FFCCA » avec café, thé, plantes vertes, potins, chaussures,...

Avec toute ma sympathie.

**Aux Docteurs Emilie ANDRIEU, Charlotte VINEZ, Fatimah AL SAIF**

Merci pour votre disponibilité et votre soutien en tant que co-interne puis chef.

Avec toute ma sympathie.

**Au Professeur Isabelle AUQUIT-AUCKBUR,**

**Aux Docteurs Dorothée COQUEREL, Albane BONMARCHAND, Déborah BENAZECH,**

**Alexandre PEGOT, Raphaël CARLONI**

Merci d'avoir eu la gentillesse de m'accueillir dans votre service et de m'avoir fait découvrir la chirurgie plastique.

Merci d'avoir eu la patience de m'apprendre la chirurgie pendant 6 mois avec passion et enthousiasme.

Veillez trouver l'expression de ma plus sincère gratitude.

**Aux Docteurs Florence DELAHAYE et Laure LAHAXE**

Merci de m'avoir accueillie pour mon premier semestre d'internat et pour votre patience.

Veillez croire en l'expression de ma sincère reconnaissance.

**A Marthe**

Merci pour ta joie de vivre permanente.

Merci pour tous ces bons moments passés ensemble qui ont rendus plus fun notre internat.

**A Claire**

Merci d'avoir accepté de travailler avec moi pour ce sujet.

Merci pour les bons moments passés ensemble tout au long de nos longs voyages à travers la France.

Merci pour ta bonne humeur inconditionnelle, ton enthousiasme et ta patience.

**A mes co-internes, Vivien, Anna, Laure, Lamia, Camille, Marine, Caroline, Marion, Wafa, Billal, Jasmine, Raphaël**

Merci pour tous les bons moments passés ensemble dans le service et en dehors.

Avec toute ma sympathie.

**A mes co-internes plasticiens, Iad, Marcello, Ludivine, Anne-Carole, Julien**

Merci pour votre accueil, votre gentillesse et votre bonne humeur. Vous avez tous contribué à me faire passer un des meilleurs semestres de mon internat.

Avec toute ma sympathie.

**A l'ensemble du personnel de dermatologie du CHU**

Merci pour votre gentillesse et votre enthousiasme.

C'est un plaisir quotidien de travailler avec vous.

**A l'ensemble du personnel de chirurgie plastique du CHU**

Merci pour votre accueil et votre bonne humeur.

J'ai aimé travailler avec vous.

### **A Cédric**

Merci pour ta présence et ton soutien depuis toutes ces années.

Merci pour ta patience car ce n'est pas tous les jours facile!

Merci tout simplement d'être à mes côtés.

Avec tout mon amour.

### **A mes parents, Agnès et Jean-Christophe**

Merci de m'avoir accompagnée jusqu'à ce jour tant attendu.

Si je suis là, c'est bien grâce à vous et à votre soutien permanent et sans faille.

Merci tout simplement.

### **A mes grands-parents,**

Merci pour votre soutien depuis toujours.

A Papy et Mamie Blue, merci d'être présents en ce jour si important pour moi.

A Papy et Mamie Die, partis trop tôt, j'espère vous rendre fiers aujourd'hui.

### **A Elodie, Christine et Michel**

Merci de m'avoir accueillie avec tant de gentillesse et de bonne humeur.

Après tant d'années, le jour J est arrivé, merci pour votre soutien inconditionnel.

### **A Maud, Eugénie, Anne-Laure, Parastoo et Anne-Sophie**

Merci pour tous ces bons moments passés ensemble depuis la P2.

Merci d'être là les filles !

### **A toute ma famille et amis**

Merci pour votre soutien.

# Table des matières

---

<b>1. Introduction</b>	<b>24</b>
1.1. Généralités	24
1.2. Particularités cliniques des mélanomes muqueux et uvéaux	27
1.2.1. Mélanomes muqueux	27
1.2.2. Mélanomes uvéaux	29
1.3. Particularités thérapeutiques des mélanomes muqueux et uvéaux	32
1.3.1. Mélanomes muqueux et uvéaux au stade localisé	32
1.3.2. Mélanomes muqueux et uvéaux au stade métastatique	32
1.4. Hypothèses de recherche et résultats attendus	33
<b>2. Patients et Méthodes</b>	<b>37</b>
2.1. Objectifs	37
2.1.1. Objectif principal	37
2.1.2. Objectifs secondaires	37
2.2. Type et mode de recrutement	38
2.3. Critères d'inclusion et de non-inclusion	38
2.3.1. Critères d'inclusion	38
2.3.1.1. Généraux	38
2.3.1.2. Groupe Immunothérapie	39
2.3.1.3. Groupe Chimiothérapie	39
2.3.2. Critères de non-inclusion	39
2.4. Déroulement de l'étude	40
2.5. Critères de jugement	40
2.5.1. Critère de jugement principal	40
2.5.2. Critères de jugement secondaires	41
2.6. Statistiques	42
2.7. Comités d'éthique	42
<b>3. Résultats</b>	<b>43</b>
3.1. Caractéristiques démographiques et cliniques des patients	43
3.2. Critère de jugement principal	46
3.2.1. Mélanomes muqueux	46
3.2.2. Mélanomes uvéaux	46
3.3. Critères de jugement secondaires	49
3.3.1. Survie globale	49
3.3.1.1. Mélanomes muqueux	49
3.3.1.2. Mélanomes uvéaux	51
3.3.2. Survie sans progression	53
3.3.2.1. Mélanomes muqueux	53
3.3.2.2. Mélanomes uvéaux	54
3.3.3. Taux de réponse en 2 <sup>ème</sup> ligne d'immunothérapie	55
3.3.3.1. Mélanomes muqueux	55
3.3.3.2. Mélanomes uvéaux	56
3.3.4. Durée de réponse aux immunothérapies	57
3.3.5. Chimiothérapies conventionnelles	57
3.3.5.1. Mélanomes muqueux	57
3.3.5.2. Mélanomes uvéaux	59
3.3.6. Toxicité des immunothérapies	61

<b>4. Discussion .....</b>	<b>62</b>
<b>5. Conclusion .....</b>	<b>67</b>
<b>6. Bibliographie.....</b>	<b>68</b>
<b>7. Annexe .....</b>	<b>74</b>
<b>7.1. Annexe 1 : 7<sup>ème</sup> classification AJCC (American Joint Committee on Cancer), 2009.....</b>	<b>74</b>
<b>7.2. Annexe 2 : Critères RECIST v.1.1 (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors).....</b>	<b>75</b>
<b>7.3. Annexe 3 : Grades CTCAE 2009 NH (Common Terminology Criteria for Adverse Events)..</b>	<b>76</b>
<b>8. Résumé.....</b>	<b>78</b>



# 1. Introduction

## 1.1.Généralités

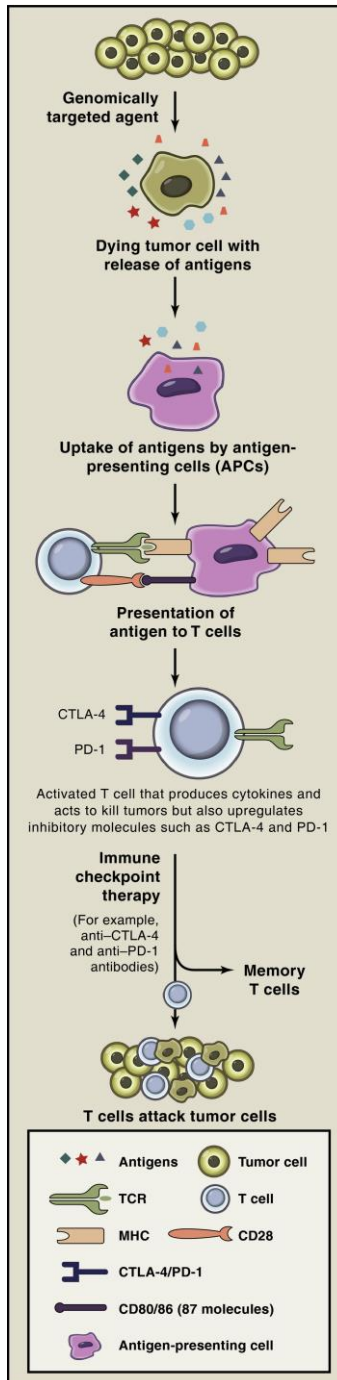
Le mélanome est une tumeur maligne se développant à partir des mélanocytes. Ces derniers proviennent des cellules pluripotentes de la crête neurale et migrent le long des nerfs périphériques jusqu'à la peau, les muqueuses et les yeux.

Le mélanome se développe le plus fréquemment à partir des mélanocytes présents au niveau cutané, mais il peut parfois provenir des mélanocytes présents dans les muqueuses (mélanomes muqueux) ou au niveau des yeux (mélanomes uvéaux).

Les mélanomes représentent 3,7% de l'incidence des cancers en France et 10 % des cancers cutanés. Entre 1980 et 2012, l'incidence ainsi que la mortalité ont fortement augmenté, et en 2015, 14325 nouveaux cas étaient recensés (1).

Depuis l'avènement des immunothérapies et des thérapies ciblées, le pronostic des mélanomes métastatiques a été révolutionné. Depuis 2011, 3 agents bloquant les « checkpoints immunologiques » ont obtenu l'AMM en France. L'Ipilimumab est un anticorps monoclonal ciblant les *cytotoxic T lymphocyte associated protein 4* ou anti-CTLA4. Le CTLA4 impose un rétrocontrôle négatif et inactive les lymphocytes T du patient. L'Ipilimumab, en ciblant le CTLA4, interrompt cette régulation négative et permet de restaurer l'activité des lymphocytes T contre le cancer. Le Nivolumab et le Pembrolizumab sont, quant à eux, deux *programed cell death protein 1* antibodies ou anti-PD1. Ces derniers bloquent l'interaction entre le PD-1 et ses ligands, PD-L1 et PD-L2 ; ils lèvent donc l'inhibition de la réponse immunitaire médiée par la voie du PD-1, et notamment la réponse immunitaire anti-tumorale (2)(3).

Ces traitements ont modifié la prise en charge du mélanome cutané avec l'obtention d'une réponse tumorale prolongée. Les taux de réponses aux immunothérapies des mélanomes cutanés sont de 10,9 à 15,2% avec les anti-CTLA4 (dont 1,4% de réponse complète) et de 19 à 52% avec les anti-PD1, dont 6,1% à 7,6% de réponse complète (4)(5)(6), avec une survie globale de 50% à 2 ans pour les anti-PD1(7)(8).



Stratégie de la réponse anti-tumorale par les “checkpoints immunologiques”(2).

## 1.2.Particularités cliniques des mélanomes muqueux et uvéaux

### 1.2.1. Mélanomes muqueux

Les mélanomes muqueux sont des tumeurs rares et agressives, représentant 1 à 2% des mélanomes dans les populations caucasiennes selon les études (9)(10)(11)(12). Leur incidence est plus élevée dans les pays asiatiques (13). Chi et al. (Chine) ont retrouvé 22.6% de mélanomes muqueux parmi leur cohorte de 522 mélanomes (14).

Comparés aux mélanomes cutanés, ils présentent des caractéristiques cliniques et génétiques différentes. En effet, il n'a pas été retrouvé de facteur de risque, notamment ils ne semblent pas être induits par les expositions aux UV intenses et répétées. Ils concernent les personnes de plus de 60 ans dans plus de 65% des cas et touchent surtout les femmes du fait de l'importance des atteintes génitales.

Sur le plan génétique, les mutations CKIT (*receptor-tyrosine kinase kit*) sont plus fréquentes dans les mélanomes muqueux et acraux (15)(16) mais inversement, la mutation BRAF (*V-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1*) n'est retrouvée que dans moins de 10% des cas pour les mélanomes muqueux versus 40-70% environ pour les mélanomes cutanés, limitant par conséquence l'utilisation des traitements par thérapie ciblée (17)(18)(19). Heppt et al. ont retrouvé, sur une cohorte de 444 patients atteints de mélanomes muqueux, 6,4% de mutations BRAF, 8,6% de mutations KIT et 13,8% de mutations NRAS (20). Cosgarea et al. ont identifié, sur une cohorte de 75 mélanomes muqueux, 18,3% de mutations NF1 et 16,9% d'altérations RAS, correspondant à des mutations NRAS (*neuroblastoma RAS-viral oncogene homolog*) et KRAS (*V-Ki-ras2 Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog*) laissant supposer le rôle des voies MAP kinase et PIK3 dans l'activation de ce type de mélanome (21).

Les mélanomes muqueux proviennent dans 50 % des cas des cavités ORL (fosse nasale, fosse naso-ethmoïdale, palais, larynx, pharynx, bouche, lèvre), 25% des voies digestives (gastro-œsophagien, colon, rectum, anus,), 20% des voies urogénitales (vessie, urètre, vagin, utérus, vulve sauf grande lèvre) et enfin moins de 5% des conjonctives.

Ils sont le plus souvent découverts à un stade tardif du fait de leurs localisations dans des sites occultes. Le diagnostic est réalisé lorsqu'ils sont symptomatiques, douloureux, hémorragiques, ulcérés et souvent métastatiques.

Dans la littérature, la survie globale des mélanomes muqueux est estimée nettement inférieure aux mélanomes cutanés (11).



Mélanome de la fosse nasale droite



Mélanome de la muqueuse endobuccale

### 1.2.2. Mélanomes uvéaux

Les mélanomes uvéaux sont les tumeurs oculaires les plus fréquentes de l'adulte. Cependant ils restent rares et représentent en France une incidence de 4-5 par million d'habitants (22). Ils correspondent à environ 3% de l'ensemble des mélanomes (23). Ils proviennent de la choroïde, des corps ciliaires ou de l'iris.

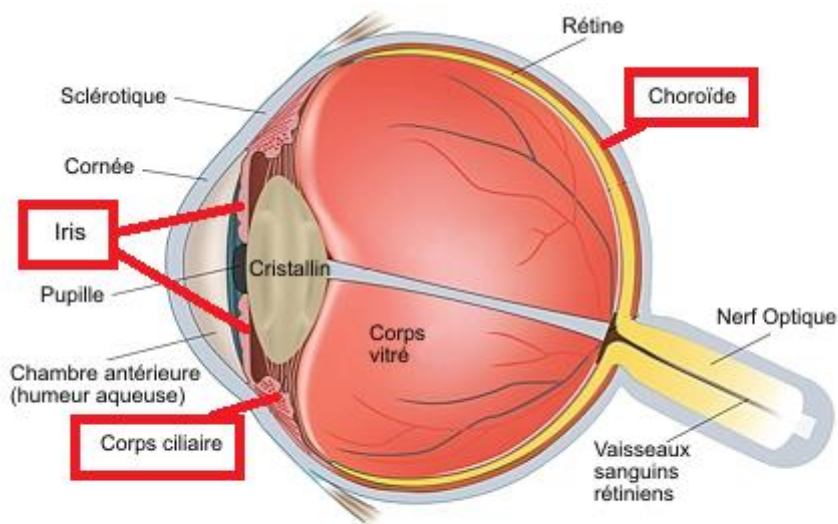


Schéma anatomique de l'œil.

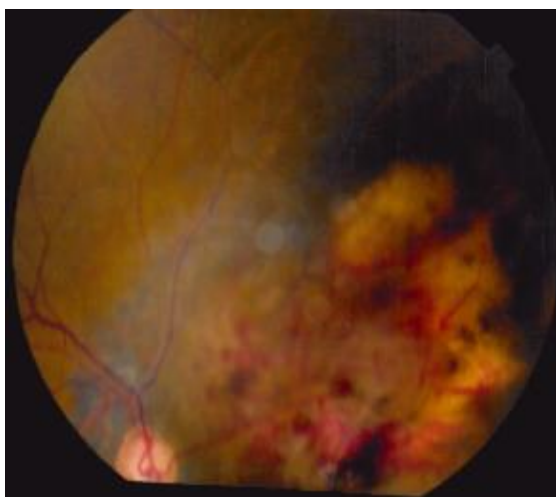
Les facteurs de risque des mélanomes uvéaux n'ont pas été clairement établis, notamment pour le rôle de l'exposition solaire chronique (24). Les facteurs de risque identifiés sont les phototypes clairs, les iris clairs, les mélanoses oculaires (notamment les naevi d'Ota), le syndrome des naevi dysplasiques et les mutations de BAP1 (*BRCA1 associated protein-1*) (25)(26)(27).

Ils présentent un profil cytogénétique bien distinct de celui des mélanomes cutanés avec des altérations chromosomiques, notamment perte d'un chromosome 3 ou gain d'une

copie du chromosome 8q. La monosomie 3 dans les tumeurs initiales serait corrélée au risque métastatique et la duplication du chromosome 8q serait liée à un moins bon pronostic (28).

Sur le plan mutationnel, les mutations GNAQ et GNA11 sont retrouvées chez 46 à 80% des patients (29) (30). Ces mutations sont également retrouvées dans les naevi bleus et dans le naevus d'Ota. Van Raamsdonk et al. ont montré que cette découverte pourrait expliquer le lien entre mélanoses oculaires et mélanomes uvéaux, notamment comme facteur de risque (31). Cependant ces mutations ne semblent pas corrélées à la survie ni à l'apparition de métastases (32).

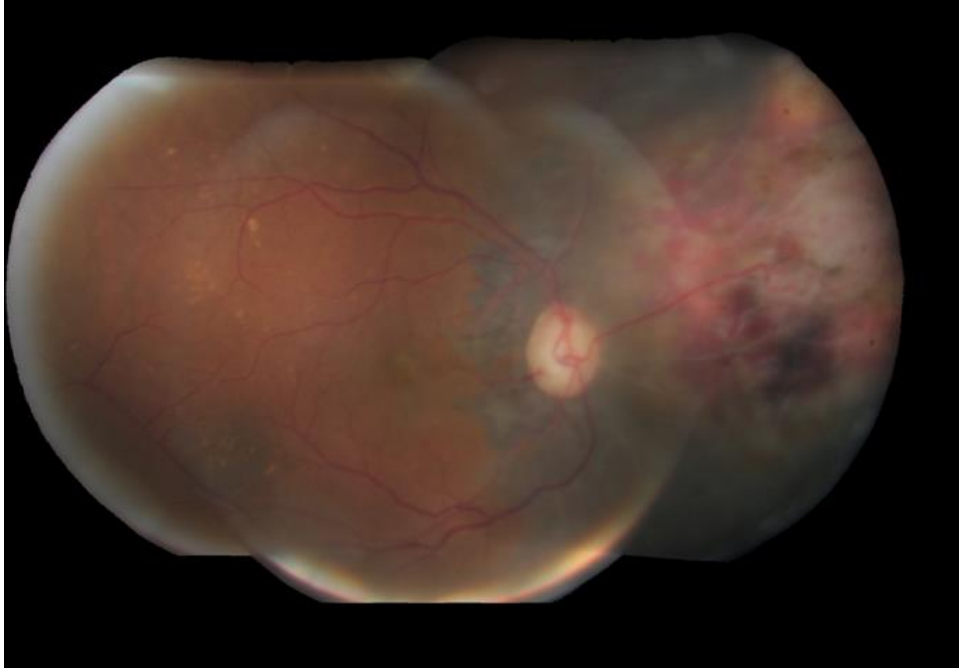
Sur le plan clinique, le mélanome uvéal peut être responsable de phosphènes intermittents, de myodésopsies, d'une baisse de l'acuité visuelle, d'une amputation du champ visuel ou encore de douleurs orbitaires. Parfois, le patient peut être asymptomatique et le diagnostic est alors fait de façon fortuite sur un examen du fond d'œil. Ce dernier retrouve une lésion pigmentée pouvant se situer sur l'iris, la choroïde ou les corps ciliaires.



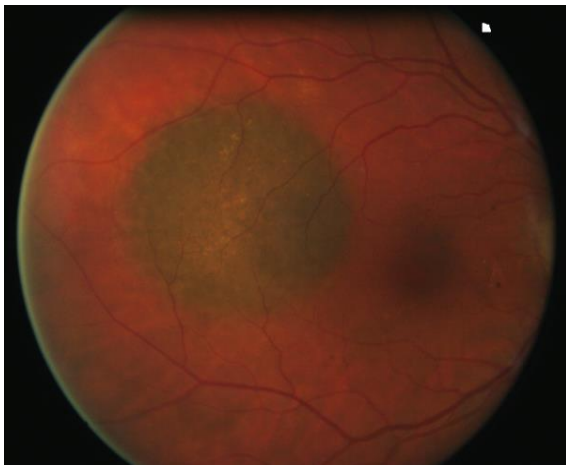
Mélanome Choroïdien de l'œil droit au fond d'œil



Mélanome choroïdien de l'œil droit en échographie



Mélanome choroidien de l'œil droit après traitement par protonthérapie



Naevus d'Ota

La diffusion métastatique se fait par voie hématogène car il n'existe pas de drainage lymphatique au niveau de l'uvée. Le délai d'apparition des métastases peut être très long jusqu'à 15 ans après le diagnostic initial. Les mélanomes uvéaux, au stade métastatique,



présentent des métastases hépatiques dans plus de 85% des cas, considérées comme site unique dans 50 % des cas versus 25% des cas pour les mélanomes cutanés (33)(34).

### **1.3.Particularités thérapeutiques des mélanomes muqueux et uvéaux**

#### **1.3.1. Mélanomes muqueux et uvéaux au stade localisé**

Le traitement des mélanomes muqueux au stade localisé repose actuellement sur la chirurgie, avec une exérèse chirurgicale de la tumeur primitive, tant qu'elle est réalisable, associée ou non à de la radiothérapie. La radiothérapie ne permettant pas d'amélioration de la survie globale mais un contrôle local (35)(36).

Le traitement des mélanomes uvéaux au stade localisé repose sur l'exérèse chirurgicale (énucléation ou chirurgie conservatrice), la protonthérapie, la curiethérapie ou, plus rarement, la thermothérapie (37). L'énucléation reste le traitement des mélanomes de grand diamètre (38).

La radiothérapie externe pour les mélanomes uvéaux est utilisée en cas d'extension sclérale après un traitement par énucléation et permet un contrôle local ainsi qu'une limitation des récives mais n'affecte pas la survie globale.

#### **1.3.2. Mélanomes muqueux et uvéaux au stade métastatique**

Historiquement, le traitement au stade métastatique non résecable des mélanomes muqueux et uvéaux reposait sur des traitements systémiques, notamment les

chimiothérapies conventionnelles (Dacarbazine, Carboplatine, Fotemustine, Temozolomide...).

Il n'existe pas d'essai thérapeutique randomisé (chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie, immunothérapie) étudiant spécifiquement les mélanomes muqueux. L'utilisation des chimiothérapies dans ce type de mélanome se fait par extrapolation des données issues des études des mélanomes cutanés (39)(40,41)(42)(43). Les taux de réponse de la Dacarbazine en monothérapie dans les mélanomes cutanés métastatiques sont faibles, variant de 0 à 15% selon les études (44)(45)(46).

Par ailleurs, pour les mélanomes muqueux mutés CKIT, un traitement par inhibiteurs de KIT semble intéressant avec des taux de réponse aux alentours de 35% et même quelques réponses prolongées (47).

Dans une revue de la littérature, Buder et al. ont recensé 40 études évaluant les traitements systémiques des mélanomes uvéaux métastatiques. Les taux de réponse aux chimiothérapies, notamment Dacarbazine et Fotemustine, ne dépassent pas 10% (48).

En 2003, Bedikian et al. n'ont montré aucune réponse complète ni partielle mais uniquement 2 stabilisations dans leur essai de phase II évaluant la Temozolomide chez 14 mélanomes choroïdiens présentant des métastases hépatiques (49).

La survie globale des mélanomes uvéaux sous chimiothérapie est de 4 à 6 mois (50)(33).

#### **1.4.Hypothèses de recherche et résultats attendus**

Malgré les différences épidémiologiques, cliniques, moléculaires des mélanomes muqueux ou uvéaux par rapport aux mélanomes cutanés, les options thérapeutiques au

stade métastatique restent les mêmes. En effet, il n'existe pas de consensus sur le traitement systémique par immunothérapie dans les mélanomes non cutanés, la prise en charge se faisant en extrapolant les données issues des études ayant inclus des mélanomes cutanés.

Du fait de leur rareté, très peu d'études sont disponibles concernant l'efficacité de l'immunothérapie pour les mélanomes non cutanés. Ils sont peu rapportés séparément mais compris au sein d'études évaluant les mélanomes cutanés. De plus, les mélanomes uvéaux sont souvent exclus des études de phase III.

Quelques études ont montré une efficacité de l'immunothérapie par anti-CTLA4 dans les mélanomes muqueux ou uvéaux avec des taux de réponses faibles, allant de 5 à 12% (51)(52)(53)(54). Cependant, la plupart des études ne portent que sur des petites séries de mélanomes muqueux ou uvéaux (10 à 100 malades).

Sur une cohorte de mélanomes muqueux, Heppt et al. ont retrouvé des taux de réponse de 8.6% chez 84 patients traités par Ipilimumab ; 11.8% chez 19 patients traités par Pembrolizumab ; et 23.1% chez 13 patients traités par Nivolumab (20).

Shoushtari et al. ont montré un taux de réponse objectif aux anti-PD1 de 23% chez 35 patients atteints de mélanomes muqueux (55).

Tableau 1.

La survie des mélanomes uvéaux sous immunothérapie serait comparable à celle sous chimiothérapie avec un taux de survie sans progression à 1 an inférieur à 12% (56) (57).

Les taux de réponse des mélanomes uvéaux sous Ipilimumab varient de 5 à 10% selon les études (58) (56) (59)

Algazi et al. ont montré chez 46 patients présentant un mélanome uvéal un taux de réponse objectif aux immunothérapies de 3.6%, un taux de stabilisation de 9% et une médiane de survie sans progression de 2.6 mois (60).

Des études de phase II sont actuellement en cours dans l'évaluation du Pembrolizumab dans les mélanomes uvéaux métastatiques.

Tableau 2.

	Nombre de patients	Traitement	Taux de réponse, %	Médiane de survie globale, mois	Médiane de survie sans progression, mois
Del Vecchio et al. (52)	71	Ipilimumab	12	6.4	4.3
Postow et al. (53)	33	Ipilimumab	6.7	6.4	-
Zimmer et al. (54)	7	Ipilimumab	17	9.6	-
Yamazaki et al. (61)	8	Pembrolizumab	25	-	-
Shoushtari et al. (55)	35	Anti-PD1	23	-	3.6
Heppt et al.(20)	84	Ipilimumab	8.6	-	-
	19	Pembrolizumab	11.8	-	-
	13	Nivolumab	23.1	-	-
D'Angelo et al.(62)	86	Nivolumab	23.3	-	3
	35	Ipilimumab + Nivolumab	37.1	-	5.9

Tableau 1 : Mélanomes muqueux et immunothérapie

	Nombre de patients	Traitement	Taux de réponse, %	Médiane de survie globale, mois	Médiane de survie sans progression, mois
Luke et al. (56)	39	Ipilimumab	2.6	9.6	-
Deo et al. (58)	24	Ipilimumab	0	9.7	2.8
Maio et al. (59)	82	Ipilimumab	5	6	3.6
Hept et al. (57)	86	Anti-PD1	4.7	14 (Pembrolizumab)	-
				10 (Nivolumab)	-
Algazi et al. (60)	56	Anti-PD1	3.6	7.6	2.6

Tableau 2 : Mélanomes uvéaux et immunothérapie

**L'objectif de notre étude** était d'évaluer l'efficacité de l'immunothérapie chez les patients atteints de mélanomes muqueux ou uvéaux en France, en comparaison aux résultats des chimiothérapies conventionnelles, en étudiant une cohorte de patients traités avant l'introduction de l'immunothérapie.

## **2. Patients et Méthodes**

### **2.1.Objectifs**

#### **2.1.1. Objectif principal**

L'objectif principal de notre étude était d'évaluer l'efficacité des immunothérapies par anti-CTLA4 et/ou anti-PD1 dans les mélanomes muqueux et uvéaux.

#### **2.1.2. Objectifs secondaires**

Les objectifs secondaires étaient d'évaluer dans le cas précis des mélanomes muqueux ou uvéaux :

- le taux de réponse sous anti-CTLA4 et anti-PD1,
- le taux de réponse en 2<sup>ème</sup> ligne d'immunothérapie,
- la survie globale et la survie sans progression sous immunothérapie,
- la tolérance des immunothérapies,
- le taux de réponse, la survie globale et la survie sans progression sous chimiothérapies conventionnelles. Nous avons ensuite comparé les taux de réponse et la survie des patients sous immunothérapie par rapport à la cohorte de patients traités par chimiothérapies. Cette comparaison a été permise par le fait que plusieurs centres n'utilisaient que la chimiothérapie alors que d'autres utilisaient quasi-exclusivement l'immunothérapie.

## **2.2.Type et mode de recrutement**

Nous avons mené une étude rétrospective multicentrique dans 25 centres hospitaliers universitaires (Amiens, Angers, Besançon, Bichat, Bordeaux, Caen, Dijon, Grenoble, Lille, Lyon, Marseille, Montpellier, Nantes, Nice, Avicenne, Poitiers, Reims, Rennes, Rouen, Strasbourg, Tarnier-Cochin, Toulouse, Tours) et centres hospitaliers généraux (Le Havre, Le Mans).

## **2.3.Critères d'inclusion et de non-inclusion**

### **2.3.1. Critères d'inclusion**

#### **2.3.1.1. Généraux**

- Patient homme ou femme âgé(e) de 18 ans ou plus
- Mélanome non cutané
  - Uvéal (choroïde, corps ciliaire, iris)
  - Muqueux (ORL, digestif, gynécologique, urologique, conjonctival)
- Diagnostic histologique confirmant le diagnostic de mélanome muqueux ou choroïdien (sur la tumeur primitive ou les métastases)
- Métastatique : métastases régionales non résécables ou métastases à distance, respectivement stade IIIc et IV de la classification American Joint Committee on Cancer (AJCC, Annexe 1).
- Evaluation à 12 semaines réalisée par scanner ou IRM ou couple PET-scanner et IRM cérébrale ou PET-scanner et TDM cérébrale.

### **2.3.1.2. Groupe Immunothérapie**

- Traitement par anti-CTLA4 (Ipilimumab) ou anti-PD1 (Pembrolizumab ou Nivolumab)
- Quelle que soit la ligne de traitement :
  - en 1ère ligne
  - ou après traitement par chimiothérapie conventionnelle ou inhibiteurs de BRAF
- Quel que soit le statut mutationnel BRAF, NRAS, CKIT
- Introduit entre 2008 et 2016

### **2.3.1.3. Groupe Chimiothérapie**

- Chimiothérapies conventionnelles : Carboplatine, Fotemustine, Deticene, Temozolomide, Oncovin Belustine...
- Traitement par chimiothérapie exclusif
- Introduit entre 2000 et 2016

### **2.3.2. Critères de non-inclusion**

- Suivi inférieur à 3 mois chez les malades vivants, ne permettant pas de juger de l'évolution
- Bilan d'extension incomplet ou limité à une échographie et/ou radiographie thoracique



- Traitement combiné en cours d'étude par anti-CTLA4 et anti-PD1

## **2.4.Déroulement de l'étude**

Les données ont été recueillies à l'aide d'une fiche de recueil standardisée (cahier d'observation) après consultation du dossier médical papier ou informatisé. L'ensemble des cahiers de protocole a été rempli par deux médecins lors de déplacements dans les différents centres hospitaliers.

Pour chaque patient, un numéro d'identification a été attribué selon l'ordre de recueil.

Il existait deux groupes de patients : ceux traités par immunothérapies et ceux par chimiothérapies conventionnelles.

Au sein de ces deux groupes, nous avons différencié les patients atteints de mélanomes muqueux et les patients atteints de mélanomes uvéaux.

Il a donc été défini 4 sous-groupes de patients :

- groupe de mélanomes muqueux traités par chimiothérapies conventionnelles
- groupe de mélanomes uvéaux traités par chimiothérapies conventionnelles
- groupe de mélanomes muqueux traités par immunothérapies
- groupe de mélanomes uvéaux traités par immunothérapies.

## **2.5.Critères de jugement**

### **2.5.1. Critère de jugement principal**

Le critère de jugement principal était le taux de réponse (réponse complète et réponse partielle) et de stabilisation à 12 semaines de la première ligne d'immunothérapie par

anti CTLA4 ou anti PD1, selon les critères Response Evaluation Criteria In Solide Tumors v1.1 (RECIST v1.1, Annexe 2).

Le taux de réponse a été étudié d'une part dans la population des mélanomes uvéaux et d'autre part dans la population des mélanomes muqueux.

Nous avons évalué le taux de réponse en 1<sup>ère</sup> ligne d'une part chez les malades traités par immunothérapie en 1<sup>ère</sup> intention, et d'autre part chez les malades traités par immunothérapie après échec d'une ou plusieurs lignes de chimiothérapie.

### **2.5.2. Critères de jugement secondaires**

Les critères de jugement secondaires étaient :

- la survie globale et la survie sans progression des mélanomes muqueux et uvéaux sous immunothérapie,
- la durée de réponse des mélanomes muqueux et uvéaux sous immunothérapie,
- le taux de réponse des mélanomes muqueux et uvéaux en 2<sup>ème</sup> ligne d'immunothérapie,
- le taux d'effets secondaires sévères ou menaçant le pronostic vital (grade 3 ou 4) y compris le décès (grade 5), Common Terminology Criteria for Adverse Events 2009 NH (CTCAE, Annexe 3),
- le taux de réponse, la survie globale et la survie sans progression des mélanomes muqueux et uvéaux sous chimiothérapie conventionnelle.

## **2.6.Statistiques**

Les caractéristiques démographiques et cliniques ont été calculées en fréquence et pourcentage pour les variables catégorielles et médiane et minimum-maximum pour les variables continues, utilisant les statistiques descriptives pour les 4 sous-groupes de patients décrits.

Le taux de réponse a été défini par la proportion de patients obtenant soit une réponse complète, soit une réponse partielle lors de l'évaluation radiologique à 12 semaines de l'introduction du traitement systémique. La comparaison des taux de réponse a été évaluée par un test de Student.

La survie sans progression (SSP) et la survie globale (SG) ont été évaluées à 6 mois, 1 an, et 2 ans. La SSP et la SG, ainsi que les courbes de survie, ont été estimées selon la méthode de Kaplan-Meier. Le test du Log-Rank a été utilisé pour comparer les SSP et SG des sous-groupes.

La survie globale et la survie sans progression ont été ajustées sur les facteurs pronostiques.

Les analyses statistiques ont été, en partie, réalisées par Soladis (Lyon, France).

## **2.7.Comités d'éthique**

Accord du CERNI du CHU de ROUEN pour l'étude.

## 3. Résultats

### 3.1. Caractéristiques démographiques et cliniques des patients

Au total, 439 patients ont été inclus, 229 (52%) mélanomes muqueux (MM) et 210 (48%) mélanomes uvéaux (MU).

Cent quatre-vingt-huit patients (43%) ont été traités par une 1<sup>ère</sup> ligne de chimiothérapie (CC) (78 MM et 110 MU) et 251 patients (57%) ont été traités par une 1<sup>ère</sup> ligne d'immunothérapie (IT) (151 MM et 100 MU). Parmi les 251 patients traités par immunothérapie en 1<sup>ère</sup> ligne de traitement, 53 patients traités pour un MM et 47 patients traités pour un MU ont reçu une 1<sup>ère</sup> ligne d'immunothérapie après un traitement antérieur par chimiothérapie.

Parmi les patients traités par immunothérapie, 139 (55%) ont reçu des anti-CTLA4 en 1<sup>ère</sup> ligne et 112 (45%) ont reçu des anti-PD1 en 1<sup>ère</sup> ligne. Seulement 96 patients (38%) ont reçu une seconde ligne d'immunothérapie [28 (29%) par anti-CTLA4 et 68 (71%) par anti-PD1].

Dans le groupe des MM, 89 (39%) étaient localisés à la sphère ORL, 64 (28%) dans le tractus digestif, 67 (29%) dans le tractus urogénital et 9 (4%) à la conjonctive.

Dans le groupe des MU, 198 (94.3%) étaient localisés à la choroïde, 5 (2.4%) à l'uvée et 7 (3.3%) à l'iris.

L'âge médian au diagnostic était de 67 ans (range, 30-89 ans) pour les MM et de 65 ans (range, 26-89 ans) pour les MU.

Des métastases synchrones (présentes lors du diagnostic initial) étaient retrouvées chez 80 patients présentant un MM (35%) et chez 12 patients présentant un MU (6%).

Le délai médian d'apparition de la première métastase était de 10.8 mois (range, 0-261 mois) pour les MM et de 36.2 mois (range, 0-511.5 mois) pour les MU.

La localisation des sites métastatiques dans les deux groupes de patients est mentionnée dans le tableau 3.

Parmi les MM, 30 patients (13%) avaient au moins une mutation (BRAF, NRAS, CKIT). 20 patients (8.7%) avaient une mutation CKIT ; 11 patients (4.8%) avaient une mutation NRAS ; et 6 patients (2.6%) avaient une mutation BRAF.

Aucun MU ne présentait une mutation BRAF, NRAS ou CKIT.

Les LDH ont été respectivement dosés pour 9% et 31% des MM sous IT et CC et 10% et 36% des MU.

Le délai médian d'instauration de l'immunothérapie par rapport au diagnostic du mélanome primitif était de 21 mois (range, 1.8-333 mois) pour les MM et de 58 mois (range, 0.13-431 mois) pour les MU.

La médiane de suivi des MM traités par chimiothérapie était de 7.77 mois (range, 1.77-93.87 mois) et de 8.2 mois (range, 0.72-61.15 mois) pour ceux traités par immunothérapie ; et respectivement de 9.31 mois (range, 1.25-123.8 mois) et 9.02 mois (range, 1.11-66.39 mois) pour les MU. La médiane de suivi des patients non décédés était respectivement de 5 mois (range, 0-62 mois) et de 7 mois (range, 0-58 mois) pour les MM traités par chimiothérapie et par immunothérapie et de 8 mois (range, 1-1365 mois) et 9 mois (range, 0-63 mois) pour les MU.

Les caractéristiques démographiques et cliniques des patients ont été détaillées dans le Tableau 3.

	Mélanomes Muqueux			Mélanomes Uvéaux		
	IT	CC		IT	CC	
Nombre de patients	151	78		100	110	
Sexe						
Femme, nb(%)	106 (70.2)	58 (74.36)	<i>p=0.5</i>	57 (57)	58 (47.27)	<i>p=0.54</i>
Homme, nb(%)	45 (29.8)	20 (25.64)	<i>p=0.5</i>	43 (43)	52 (52.73)	<i>p=0.54</i>
Age médian au diagnostic métastatique, an [range]	67 [34-89]	69 [30-88]		66 [32-89]	63.5 [26-85]	
Localisation mélanome, nb						
Uvéaux						
Choroidien	-	-		96	107	<i>p=0.6</i>
Autres	-	-		4	3	<i>p=0.6</i>
Conjonctival	6	3	<i>p=0.96</i>	-	-	
ORL	59	30	<i>p=0.92</i>	-	-	
Digestif	42	22	<i>p=0.79</i>	-	-	
Urologique	6	2	<i>p=0.56</i>	-	-	
Gynécologique	38	21	<i>p=0.78</i>	-	-	
Métastases synchrones, nb(%)	43 (28.86)	37 (47.44)		5 (5.05)	7 (6.36)	
Cérébrale	3	7	<i>p=0.05</i>	3	7	<i>p=0.25</i>
Hépatique	11	36	<b><i>p&lt;0.01</i></b>	44	99	<b><i>p&lt;0.01</i></b>
Cutanée	44	32	<i>p=0.08</i>	6	8	<i>p=0.71</i>
Pulmonaire	31	37	<b><i>p&lt;0.01</i></b>	20	28	<i>p=0.34</i>
Osseuse	9	12	<b><i>p=0.04</i></b>	9	15	<i>p=0.29</i>
Ganglionnaire	37	41	<b><i>p&lt;0.01</i></b>	4	11	<i>p=0.08</i>
Autre	13	19	<b><i>p=0.04</i></b>	3	21	<b><i>P&lt;0.01</i></b>
Mutation, nb						
BRAF	6	-		0	-	
CKIT	20	-		0	-	
NRAS	11	-		0	-	
IT en 1 <sup>ère</sup> ligne, nb						
Anti-CTLA4	76	-		63	-	
Anti-PD1	75	-		37	-	
CT en 1 <sup>ère</sup> ligne, nb						
Fotemustine	-	7		-	35	
Dacarbazine	-	57		-	72	
Autre	-	21		-	8	
Patients ayant reçu un traitement systémique avant IT, nb (%)	53 (35)	-		47 (47)	-	
Métastases à la 1 <sup>ère</sup> ligne de traitement, nb						
Cérébrale	13	7	<i>p=0.9</i>	8	7	<i>p=0.94</i>
Hépatique	38	36	<b><i>p=0.02</i></b>	85	99	<i>p=0.28</i>
Cutanée	98	32	<b><i>p&lt;0.01</i></b>	13	8	<i>p=0.17</i>
Pulmonaire	71	37	<i>p=0.9</i>	45	28	<b><i>p=0.03</i></b>
Osseuse	22	12	<i>p=0.9</i>	22	15	<i>p=0.11</i>
Ganglionnaire	98	41	<b><i>p&lt;0.01</i></b>	17	11	<i>p=0.14</i>
Autre	39	19	<i>p=0.8</i>	17	21	<i>p=0.7</i>
Délai entre diagnostic métastatique et la 1 <sup>ère</sup> ligne de traitement, mois [range]	2 [0-1386]	1 [0-50]	<i>p=0.13</i>	3 [0-191]	2 [0-111]	<i>P=0.21</i>

IT : immunothérapie ; CC : chimiothérapie conventionnelle

Tableau 3 : Principales caractéristiques de la population.

## **3.2.Critère de jugement principal**

### **3.2.1. Mélanomes muqueux**

En première ligne d'IT, 6 réponses complètes (CR) (4%) étaient observées, 12 réponses partielles (RP) (8%) et 27 stabilisations (18%). Le taux de réponse en première ligne d'IT était donc de 12%.

Parmi les 18 réponses observées, 3 (3 RP) étaient observées sous anti-CTLA4 et 15 (6 RC et 9 RP) étaient observées sous anti-PD1. Le taux de réponse sous anti-CTLA4 en 1<sup>ère</sup> ligne était de 4% versus 20% sous anti-PD1 en 1<sup>ère</sup> ligne (p=0.04).

Parmi les 98 patients naïfs de traitement systémique ; une RC était observée chez 6 patients (6%), une RP chez 8 patients (8%) et une stabilisation chez 21 patients (21%). Le taux de réponse chez les patients naïfs de traitement systémique était donc de 14% versus 7.5% chez les patients ayant reçu un traitement antérieur par chimiothérapie (p=0.18). Tableau 4.

### **3.2.2. Mélanomes uvéaux**

En première ligne d'IT, aucune RC ni RP n'était observée. Une stabilisation était observée chez 32 patients (32%).

Parmi les 32 stabilisations observées, 19 étaient observées sous anti-CTLA4 en 1<sup>ère</sup> ligne et 13 sous anti-PD1 en 1<sup>ère</sup> ligne.

Parmi les 53 patients naïfs de traitement systémique ; une stabilisation était observée chez 16 patients (30%), 9 sous anti-CTLA4 et 7 sous anti-PD1. Tableau 5.

	MM totaux			MM « vierges »			MM traités par CC					
	1 <sup>ère</sup> ligne d'IT			1 <sup>ère</sup> ligne de traitement par IT			avant IT					
	Total	Anti- CTLA4	Anti-PD1	Total	Anti- CTLA4	Anti-PD1	Total	Anti- CTLA4	Anti-PD1			
	n=151	n=76	n=75	n=98	n=36	n=62	n=53	n=40	n=13			
Réponse complète, nb (%)	6 (4)	0	6 (8)	6 (6)	0	6 (9.7)	0	0	0			
Réponse partielle, nb (%)	12 (8)	3 (4)	9 (12)	8 (8)	0	8 (13)	4 (7.5)	3 (7.5)	1 (7.7)			
Stabilisation, nb (%)	27 (18)	11 (14.5)	16 (21)	21 (21)	9 (25)	12 (19)	6 (11.3)	2 (5)	4 (30.8)			
Taux de réponse, %	12	4	20	<i>p=0.04</i>	14	0	22.7	<i>P&lt;0.001</i>	7.5	7.5	7.7	<i>p=0.98</i>

Tableau 4 : Evaluation de la réponse des mélanomes muqueux sous immunothérapie



	MU totaux			MU « vierges »			MU traités par CC		
	1 <sup>ère</sup> ligne d'IT			1 <sup>ère</sup> ligne de traitement par IT			avant IT		
	Total	Anti- CTLA4	Anti-PD1	Total	Anti- CTLA4	Anti-PD1	Total	Anti- CTLA4	Anti-PD1
	n=100	n=63	n=37	n=53	n=29	n=24	n=47	n=34	n=13
Réponse complète, nb (%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Réponse partielle, nb (%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Stabilisation, nb (%)	32 (2)	19 (30)	13 (35)	16 (30)	9 (31)	7 (30)	16 (34)	10 (29)	6 (46)
Taux de réponse, %	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Tableau 5 : Evaluation de la réponse des mélanomes uvéaux sous immunothérapie

### **3.3.Critères de jugement secondaires**

#### **3.3.1. Survie globale**

##### **3.3.1.1. Mélanomes muqueux**

La médiane de survie globale pour les MM sous IT était de 15.97 mois (interquartile range, 6.89-27.12).

Les survies globales à 1 an, 2 ans et 5 ans étaient respectivement de 57.8%, 40.7% et 17.5% (Figure 1).

La médiane de survie globale pour les MM sous anti-PD1 était de 18.98 mois (interquartile range, 7.97-27.12 mois) et de 13.34 mois (interquartile range, 6.92-26.75 mois) sous anti-CTLA4 (p=0.73).

Les survies globales à 1 an, 2 ans et 5 ans, pour les MM sous anti-PD1, étaient respectivement de 65.8%, 48.3% et non atteinte à 5 ans et de 55.7%, 38.1% et 16.3% pour les MM sous anti-CTLA4 (Figure 2).

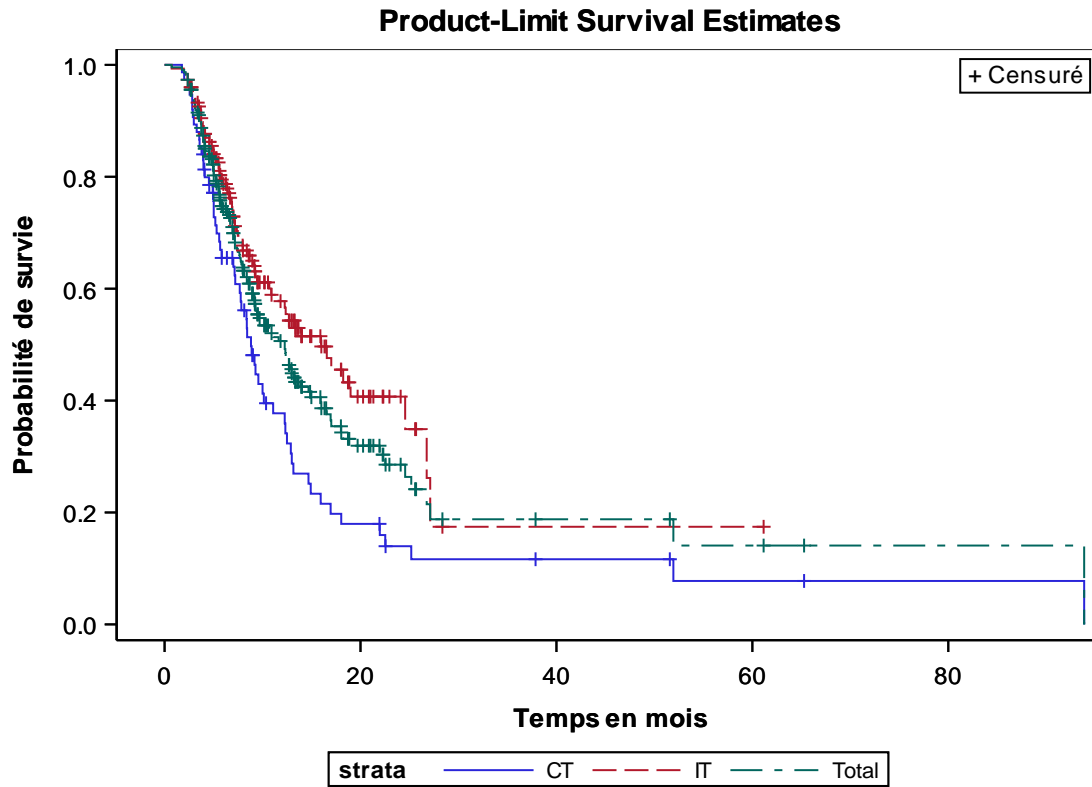


Figure 1 : Survie globale des mélanomes muqueux : immunothérapie versus chimiothérapie

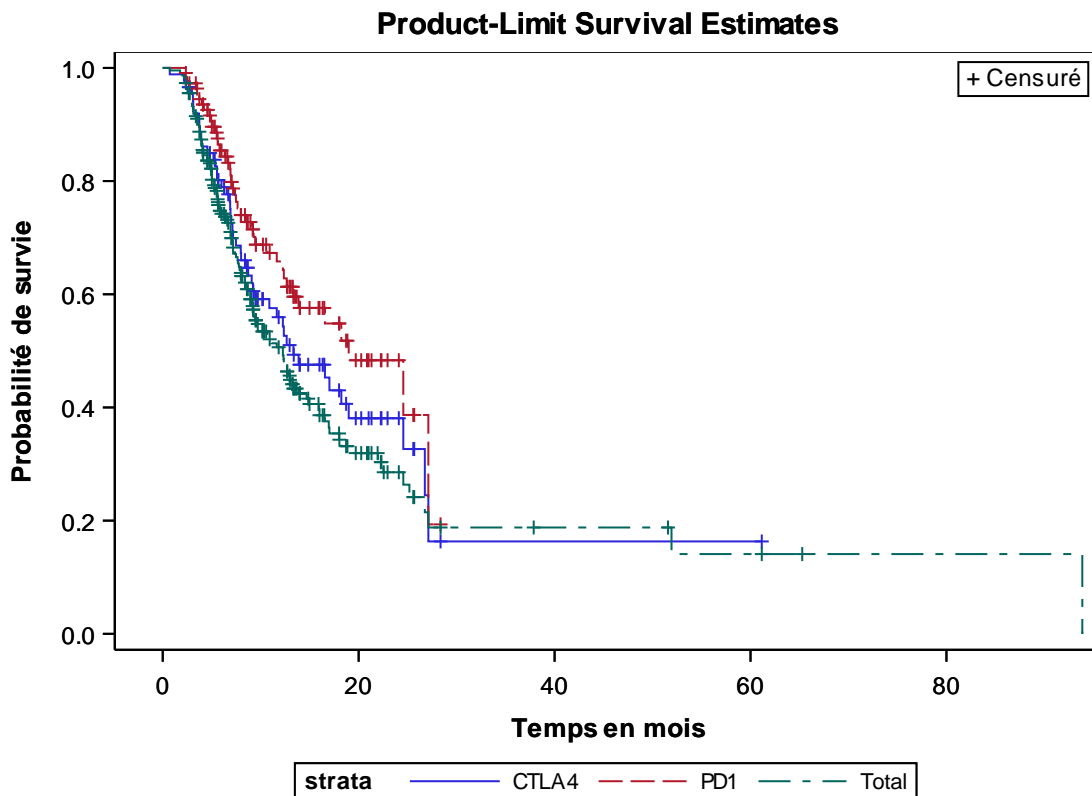


Figure 2 : Survie globale des mélanomes muqueux : anti-CTLA4 versus anti-PD1

### 3.3.1.2. Mélanomes uvéaux

La médiane de survie globale pour les MU sous IT était de 13.38 mois (interquartile range, 6.03-29.57 mois).

Les survies globales à 1 an, 2 ans et 5 ans étaient respectivement de 52.5 %, 25.5% et 20.4% (Figure 3).

La médiane de survie globale pour les MU sous anti-PD1 était de 18.52 mois (interquartile range, 9.02-X mois) et de 14.92 mois (interquartile range, 7.02-29.57 mois) sous anti-CTLA4 (p=0.13).

Les survies globales à 1 an, 2 ans et 5 ans, pour les MU sous anti-PD1, étaient respectivement de 62.8%, 35.3% et 26.4% ; et de 55.6%, 27.8% et 22.2% pour les MU sous anti-CTLA4 (Figure 4).

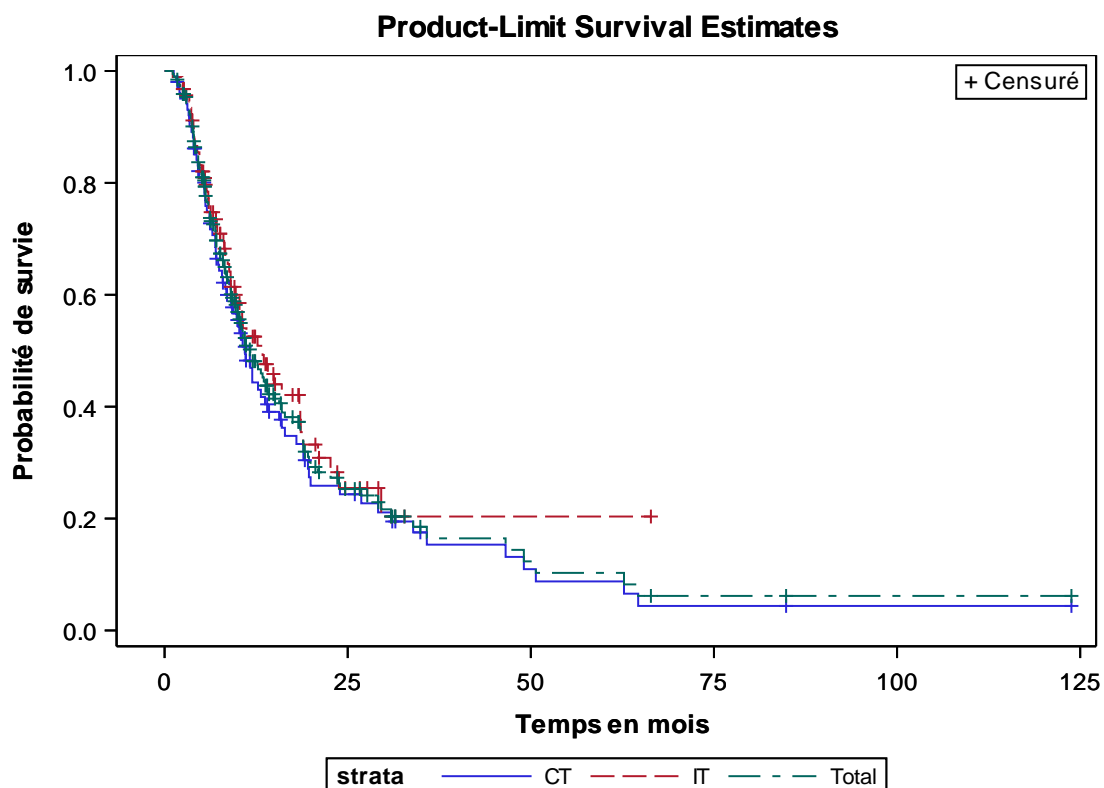


Figure 3 : Survie globale des mélanomes uvéaux : immunothérapie versus chimiothérapie

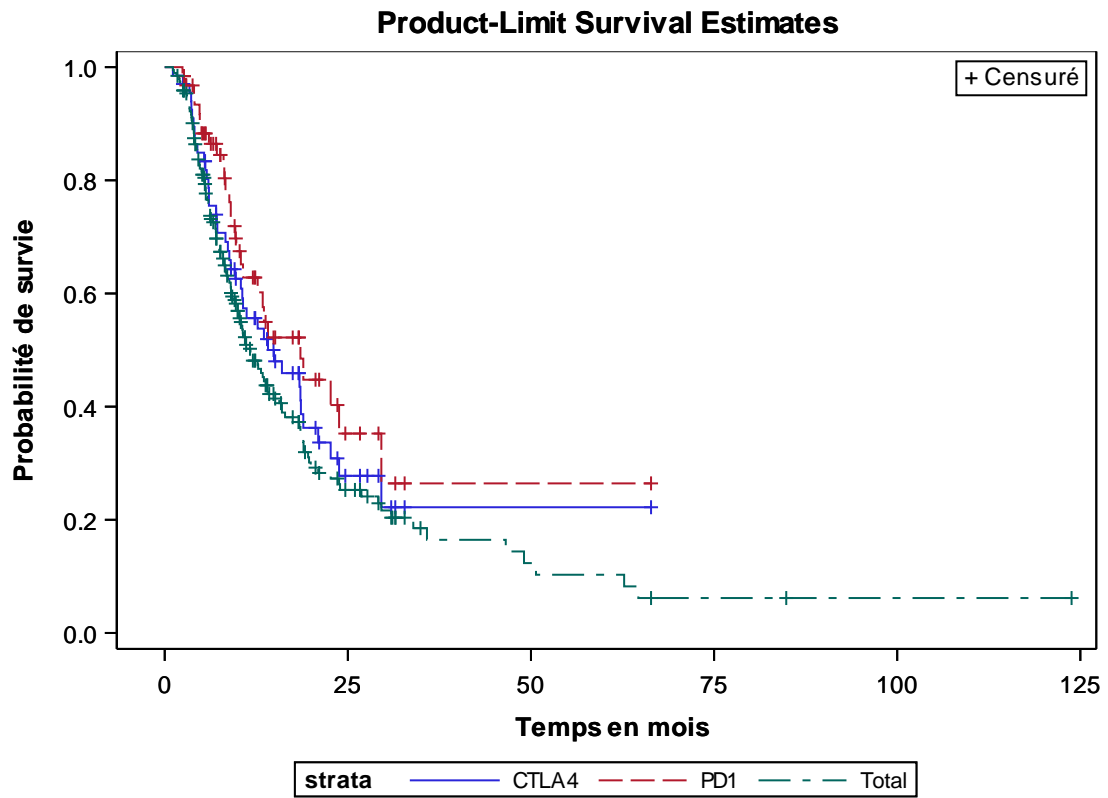


Figure 4 : Survie globale des mélanomes uvéaux : anti-CTLA4 versus anti-PD1

### 3.3.2. Survie sans progression

#### 3.3.2.1. Mélanomes muqueux

Les survies sans progression (SSP) à 1 an, 2 ans et 5 ans, pour les MM sous IT, étaient respectivement de 16.3%, 12.1% et 12.1% (Figure 5).

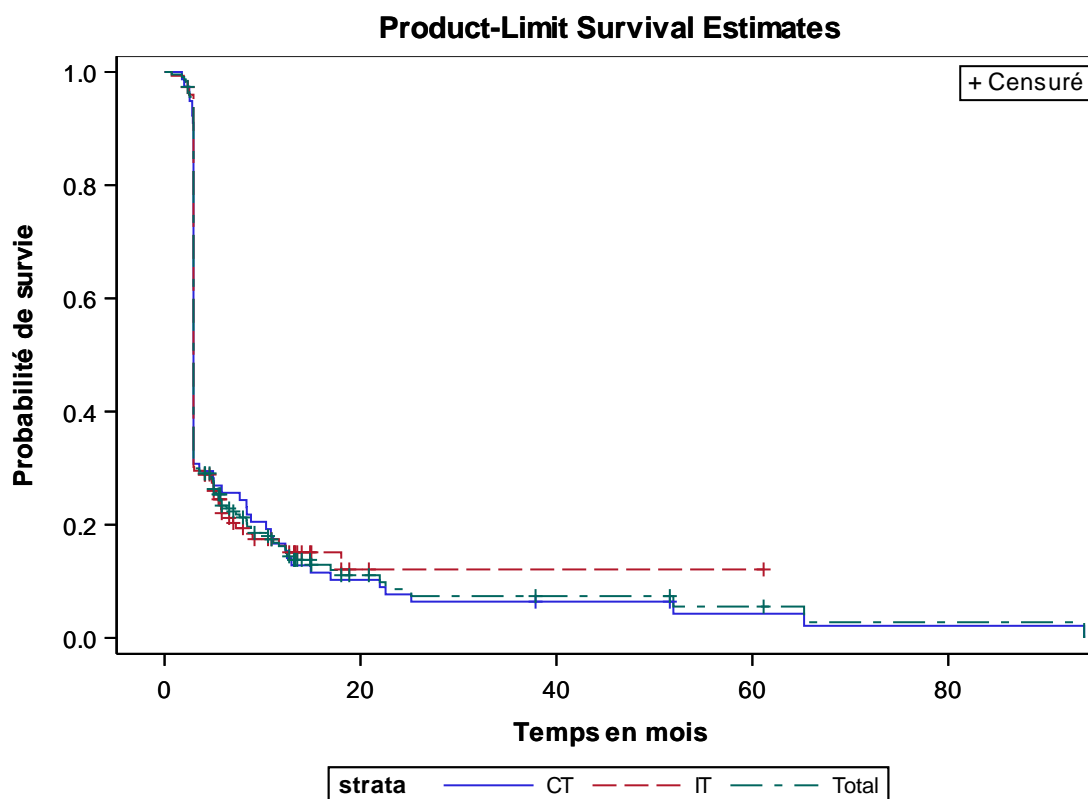


Figure 5 : Survie sans progression des mélanomes muqueux : immunothérapie versus chimiothérapie

### 3.3.2.2. Mélanomes uvéaux

Les survies sans progression à 1 an et 2 ans, pour les MU sous IT, étaient respectivement de 4.67% et de 1.56% (Figure 6).

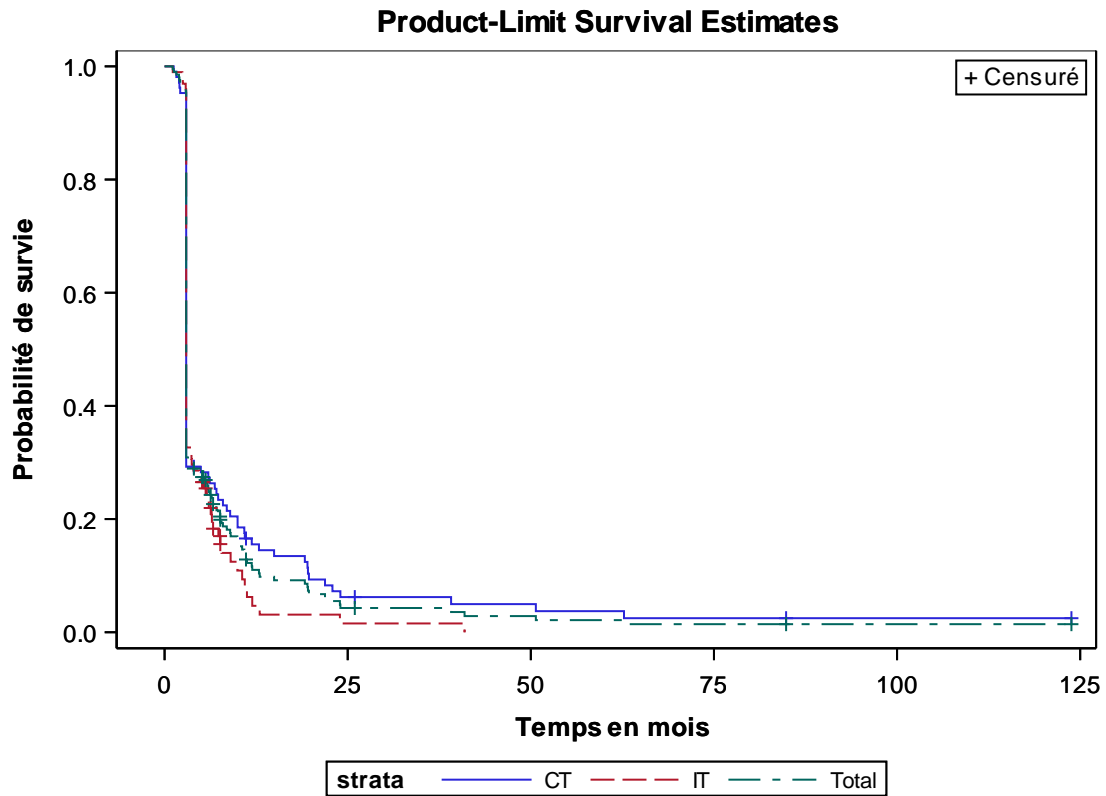


Figure 6 : Survie sans progression des mélanomes uvéaux : immunothérapie versus chimiothérapie

### 3.3.3. Taux de réponse en 2<sup>ème</sup> ligne d'immunothérapie

#### 3.3.3.1. Mélanomes muqueux

Cinquante et un patients (34%) ont reçu une 2<sup>ème</sup> ligne d'IT, 14 (27%) par anti-CTLA4 et 37 (73%) par anti-PD1.

Aucune RC n'a été observée ; 3 RP (5.9%) et 6 stabilisations (11.8%) ont été observées, dont 3 RP et 5 stabilisations sous anti-PD1.

Le taux de réponse était donc de 5.9% en 2<sup>ème</sup> ligne d'IT (versus 12% en 1<sup>ère</sup> ligne d'IT,  $p=0.15$ ) ; et de 8.1% sous anti-PD1 en 2<sup>ème</sup> ligne d'IT.

Tableau 6.

	MM totaux			MM totaux			
	1 <sup>ère</sup> ligne d'IT			2 <sup>ème</sup> ligne d'IT			
	Total	Anti- CTLA4	Anti-PD1	Total	Anti- CTLA4	Anti-PD1	
	n=151	n=76	n=75	n=51	n=14	n=37	
Réponse complète, nb (%)	6 (4)	0	6 (8)	0	0	0	
Réponse partielle, nb (%)	12 (8)	3 (4)	9 (12)	3 (5.9)	0	3 (8.1)	
Stabilisation, nb (%)	27 (18)	11 (14.5)	16 (21)	6 (11.8)	1 (7)	5 (13.5)	
Taux de réponse, %	12	4	20	5.9	0	8.1	$p=0.08$

Tableau 6 : Evaluation de la réponse des mélanomes muqueux : 1<sup>ère</sup> ligne versus 2<sup>ème</sup> ligne d'immunothérapie



### 3.3.3.2. Mélanomes uvéaux

Quarante-cinq patients (45%) ont reçu une 2<sup>ème</sup> ligne d'IT, 14 (31%) par anti-CTLA4 et 31 (69%) par anti-PD1.

Aucune RC n'a été observée ; 2 RP (4%) et 11 stabilisations (24%) ont été observées, dont 2 RP et 6 stabilisations sous anti-PD1.

Le taux de réponse était donc de 4% en 2<sup>ème</sup> ligne d'IT (versus 0% en 1<sup>ère</sup> ligne d'IT,  $p=0.16$ ) ; et de 6.8% sous anti-PD1 en 2<sup>ème</sup> ligne d'IT. Tableau 7.

	MU totaux			MU totaux			
	1 <sup>ère</sup> ligne d'IT			2 <sup>ème</sup> ligne d'IT			
	Total	Anti- CTLA4	Anti-PD1	Total	Anti- CTLA4	Anti-PD1	
	n=100	n=63	n=37	n=45	n=14	n=31	
Réponse complète, nb (%)	0	0	0	0	0	0	
Réponse partielle, nb (%)	0	0	0	2 (4)	0	2 (6.5)	
Stabilisation, nb (%)	32 (32)	19 (30)	13 (35)	11 (24)	5 (35.7)	6 (19)	
Taux de réponse, %	0	0	0	4	0	6.5	$p=0.16$

Tableau 7 : Evaluation de la réponse des mélanomes muqueux : 1<sup>ère</sup> ligne versus 2<sup>ème</sup> ligne d'immunothérapie

### **3.3.4. Durée de réponse aux immunothérapies**

La médiane de durée de réponse et de stabilisation des MM était de 15 mois (range, 14-18 mois) pour l'IT.

La médiane de durée de réponse et de stabilisation des MU était de 18.5 mois (range, 5-65 mois) pour l'IT.

### **3.3.5. Chimiothérapies conventionnelles**

#### **3.3.5.1. Mélanomes muqueux**

Deux CR (2.56%), 9 RP (11.54%) et 13 stabilisations (16.67%) ont été observées à 12 semaines de la 1<sup>ère</sup> ligne de CC.

Le taux de réponse sous CC en 1<sup>ère</sup> ligne était donc de 14.1%.

La médiane de survie globale sous CC était de 8.82 mois (interquartile range, 5.2-14.9) versus 15.97 mois (interquartile range, 6.89-27.12) sous IT, p=0.0013.

Les survies globales à 1 an, 2 ans, 5 ans et les survies sans progression à 1 an, 2 ans, 5 ans étaient respectivement de 37.8%, 14%, 7.8% et 16.7%, 7.7%, 4.3%.

La durée médiane de réponse et de stabilisation était de 4.8 mois (range, 1-53).

Tableau 8.

	MM totaux 1 <sup>ère</sup> ligne d'IT	MM totaux 1 <sup>ère</sup> ligne de CC	
	n=151	n=78	
<u>Evaluation de la réponse</u>			
Réponse complète, nb (%)	6 (4)	2 (2.6)	
Réponse partielle, nb (%)	12 (8)	9 (11.5)	
Stabilisation, nb (%)	27 (18)	13 (16.6)	
Taux de réponse, %	12	14.1	<i>p=0.32</i>
<u>Evaluation de la survie</u>			
Médiane de survie globale, mois	15.97	8.82	<b><i>p=0.0013</i></b>
Survie globale, %			
1 an	57.8	37.8	
2 ans	40.7	14	
5 ans	17.5	7.8	
Survie sans progression, %			
1 an	16.3	16.7	
2 ans	12.1	7.7	
5 ans	12.1	4.3	
Durée médiane de réponse et de stabilisation, mois	15	4.8	<i>p=0.38</i>

Tableau 8 : Comparaison de la réponse et de la survie des mélanomes muqueux : 1<sup>ère</sup> ligne d'immunothérapie versus 1<sup>ère</sup> ligne de chimiothérapie

### 3.3.5.2. Mélanomes uvéaux

Deux RC (1.8%), 2 RP (1.8%) et 26 stabilisations (24.5%) ont été observées à 12 semaines de la 1<sup>ère</sup> ligne de CC.

Le taux de réponse sous CC en 1<sup>ère</sup> ligne était donc de 3.6%.

La médiane de survie globale sous CC était de 11.02 mois (interquartile range, 5.8-23.9) versus 13.38 mois (interquartile range, 6.03-29.57 mois),  $p=0.38$ .

Les survies globales à 1 an, 2 ans, 5 ans et les survies sans progression à 1 an, 2 ans, 5 ans étaient respectivement de 44.3%, 24.3%, 8.8% et de 15.5%, 6.2% et 3.7%.

La durée médiane de réponse et de stabilisation était de 5.9 mois (range, 1-78).

Tableau 9.

	MU totaux 1 <sup>ère</sup> ligne d'IT n=100	MU totaux 1 <sup>ère</sup> ligne de CC n=110	
<u>Evaluation de la réponse</u>			
Réponse complète, nb (%)	0	2 (1.8)	
Réponse partielle, nb (%)	0	2 (1.8)	
Stabilisation, nb (%)	32 (32)	26 (24.5)	
Taux de réponse, %	0	3.6	<b><i>p=0.02</i></b>
<u>Evaluation de la survie</u>			
Médiane de survie globale, mois	13.38	11.02	<b><i>p=0.38</i></b>
Survie globale, %			
1 an	52.5	44.3	
2 ans	25.5	24.3	
5 ans	20.4	8.8	
Survie sans progression, %			
1 an	4.7	15.5	
2 ans	1.6	6.2	
5 ans	-	3.7	
Durée médiane de réponse et de stabilisation, mois	18.5	5.9	<b><i>p=0.03</i></b>

Tableau 9 : Comparaison de la réponse et de la survie des mélanomes uvéaux : 1<sup>ère</sup> ligne d'immunothérapie versus 1<sup>ère</sup> ligne de chimiothérapie

### **3.3.6. Toxicité des immunothérapies**

Parmi l'ensemble de la cohorte de patients traités par IT, 33 patients (7.5%) ont présenté au moins un effet secondaire (ES) de grade 3 ou 4 (19 patients avec les anti-CTLA4 et 14 patients avec des anti-PD1) et 1 patient a présenté un ES de grade 5, sous anti-CTLA4.

Sous anti-CTLA4, 10 patients (38.46%) ont présenté une colite auto-immune, 4 patients (15.38%) des diarrhées, 3 patients (11.54%) une hépatite auto-immune et 2 patients (7.69%) une hypothyroïdie.

Sous anti-PD1, 7 patients (38.88%) ont présenté une dysthyroïdie, 3 patients (16.67%) une hépatite auto-immune.

## 4. Discussion

Notre étude rapporte un taux de réponse sous immunothérapie de 12% pour les mélanomes muqueux et l'absence de réponse pour les mélanomes uvéaux lorsque celle-ci est introduite en première ligne d'immunothérapie. Lorsque les patients sont naïfs de traitement systémique, le taux de réponse à l'immunothérapie des mélanomes muqueux est de 14%, et l'ensemble des réponses est observé sous anti-PD1.

Malgré le faible taux de réponse, nous avons observé respectivement 18% et 32% de stabilisation dans la population des mélanomes muqueux et uvéaux en première ligne d'immunothérapie.

Nous montrons également une amélioration de la médiane de survie globale des mélanomes muqueux sous immunothérapie par rapport aux chimiothérapies conventionnelles (15,97 mois versus 8,82 mois,  $p=0.0013$ ). Il n'existe pas de différence significative concernant la médiane de survie des mélanomes uvéaux.

Nous avons montré, dans notre cohorte de mélanomes uvéaux, une médiane de durée de réponse et de stabilisation plus longue, de plus de 10 mois, chez les patients traités par immunothérapie par rapport à la chimiothérapie (18,5 mois versus 5,9 mois,  $p=0.03$ ).

Nous avons comparé nos résultats à une cohorte historique de mélanomes muqueux et uvéaux sous chimiothérapie conventionnelle.

Concernant les mélanomes muqueux, les taux de réponse sous immunothérapie retrouvés dans notre étude semblent comparables à ceux retrouvés dans de précédentes

études, de 7 à 12% pour les anti-CTLA4 et de 19 à 23% pour les anti-PD1 (53)(52)(63)(64)(65)(55)(66)(67).

Les taux de réponse sont meilleurs sous anti-PD1 que sous anti-CTLA4, ce qui est concordant avec les données retrouvées pour les mélanomes cutanés (32% sous Pembrolizumab versus 11% sous Ipilimumab,  $p < 0.01$ ) (7) (66)(67).

D'Angelo et al. ont montré l'efficacité du Nivolumab chez des patients présentant des mélanomes muqueux traités par Nivolumab (n=86) ou Ipilimumab (n=36). La médiane de survie sans progression et le taux de réponse étaient respectivement de 2,96 mois et 23,2% sous Nivolumab et de 2.69 mois et 8.3% sous Ipilimumab (62). Ils ont également montré une médiane de survie sans progression de 5,9 mois et un taux de réponse objectif de 37,1% pour les patients traités par la combinaison Ipilimumab + Nivolumab. Cette association thérapeutique n'a pas été prise en compte dans notre étude car il existait un nombre trop faible de patients qui étaient principalement inclus dans des protocoles thérapeutiques.

Concernant les mélanomes uvéaux, les analyses de survie montrent de moins bons résultats que ceux observés pour les mélanomes cutanés. Cependant ces résultats sont meilleurs que ceux rapportés dans la littérature, avec des médianes de survie globale de 7,7 mois sous anti-PD1 et allant de 5,2 à 10,3 mois sous anti-CTLA4 (56)(68).

Ces données de survie sont comparables à celles sous chimiothérapie conventionnelle, mais inférieures à celles des études portant sur les mélanomes cutanés (69).

Malgré un taux de réponse nul, certains patients présentant un mélanome uvéal pourraient avoir des effets anti-tumoraux durables. Notre étude, ainsi que d'autres séries, ont montré des réponses partielles voire parfois complètes sous immunothérapie



après un délai prolongé (34)(70)(71). Ces résultats concordent avec l'effet retardé et prolongé des immunothérapies.

Sur 56 patients ayant reçu un traitement par anti-PD1, Algazi et al. ont montré un taux de réponse de 12,5% avec 2 réponses partielles et 5 stabilisations après une période de traitement de 6 mois (60).

Les réponses aux immunothérapies pour les mélanomes muqueux et les mélanomes uvéaux sont différentes ; la biologie des mélanomes uvéaux étant totalement différente des mélanomes cutanés et muqueux. Cependant, les raisons exactes de ces différences demeurent non claires.

PD-L1 (Programmed Death-Ligand 1) est exprimé sur les cellules tumorales de nombreux cancers (72). Il serait exprimé par environ 35% des mélanomes cutanés.

Daud et al. ont montré que l'expression de PD-L1 dans les mélanomes cutanés serait corrélée aux taux de réponse, à la survie sans progression ainsi qu'à la survie globale (73).

De plus, Kaunitz et al. ont étudié 36 mélanomes muqueux, 103 mélanomes uvéaux et 16 mélanomes acraux à la recherche de l'expression de PD-L1. Ils ont montré que PD-L1 était exprimé dans 44% des mélanomes muqueux, 10% des mélanomes uvéaux et 31% des mélanomes acraux. En comparaison à leur cohorte de mélanomes cutanés, les mélanomes uvéaux exprimaient moins PD-L1 ( $p = 0.002$ ) alors que pour les mélanomes muqueux et acraux leur expression était similaire (74). Une des hypothèses pouvant expliquer les différences de réponses entre les mélanomes uvéaux et muqueux pourrait donc être liée à l'expression de PD-L1 par ces différents types de mélanomes.

Concernant les effets secondaires sous immunothérapie, nous retrouvons un taux d'effets secondaires de 7.4%, dont un patient ayant présenté un effet secondaire de grade 5. Les effets secondaires les plus fréquents étaient des colites auto-immunes sous anti-CTLA4 (10 patients) et des dysthyroïdies sous anti-PD1 (7 patients). Nos données ne sont pas identiques à celles retrouvées dans la littérature ; Robert et al. retrouvaient, dans l'étude de phase III KEYNOTE-006, 13.3% d'effets secondaires grade 3 à 5 sous Pembrolizumab administré toutes les 2 semaines, 10.1 % sous Pembrolizumab administré toutes les 3 semaines et 19.9% sous Ipilimumab. Un patient était décédé des suites d'un traitement par Ipilimumab comme dans notre étude. Ils retrouvaient majoritairement une fatigue, des diarrhées, un rash cutané et un prurit ; la majorité des effets secondaires étant inférieure à 1% sauf pour les diarrhées (2.5% sous Pembrolizumab et 3.1% sous Ipilimumab) et la fatigue (1.2% sous Ipilimumab) (7).

Les limites de notre étude sont liées notamment au caractère rétrospectif non randomisé. Ce type d'étude est difficile à réaliser dans le cas de pathologie rare comme les mélanomes muqueux et uvéaux. Le recueil du taux de LDH au diagnostic mais également lors du suivi a été possible pour un faible nombre de patients du fait de leur dosage non systématique par les différentes équipes, notamment pour les patients sous immunothérapie (dosage ne faisant pas partie ni du bilan biologique initial ni des bilans biologiques de suivi pour l'administration des immunothérapies). Ce facteur pronostique connu n'a donc que peu de valeur dans notre étude. Par ailleurs, pour l'évaluation du taux de réponse, nous avons considéré uniquement les réponses complètes et partielles. Notre taux de réponse est donc un taux de réponse objectif pour lequel la stabilisation n'est pas prise en compte. Or dans la pratique clinique, en cas de stabilisation à 12 semaines de l'introduction d'une immunothérapie, la décision la plus

souvent prise est la poursuite du traitement introduit, du fait de l'action retardée des immunothérapies et une réévaluation radiologique 12 semaines plus tard est réalisée. Cette pratique clinique explique, en partie, nos résultats concernant l'allongement de la durée médiane de réponse, malgré le faible taux de réponse à 12 semaines.

## 5. Conclusion

Notre étude suggère que l'immunothérapie, notamment les anti-PD1, améliorerait la survie chez les patients ayant un mélanome muqueux métastatique, avec une médiane de survie quasiment doublée, et donc qu'il existerait un bénéfice clinique à traiter les mélanomes muqueux métastatiques d'emblée par immunothérapie et plus particulièrement par anti-PD1. Cependant, il reste nécessaire de réaliser des essais thérapeutiques randomisés ; des résultats de phase II pour l'évaluation du Pembrolizumab dans les mélanomes muqueux sont attendus pour 2018.

Nous confirmons également, comme précédemment montré dans la littérature, le mauvais pronostic des mélanomes uvéaux, avec l'absence de réponse sous immunothérapie mais cependant quelques stabilisations. Néanmoins, notre étude montre pour ces quelques patients atteints d'un mélanome uvéal ayant obtenu une stabilisation, une amélioration de la survie relative de quelques mois pouvant faire discuter l'utilisation de l'immunothérapie en l'absence d'alternative thérapeutique systémique.

## 6. Bibliographie

1. Institut national du cancer. Les cancers en France / Edition 2016. e-cancer.fr;2017.
2. Medina PJ, Adams VR. PD-1 Pathway Inhibitors: Immuno-Oncology Agents for Restoring Antitumor Immune Responses. *Pharmacotherapy*. 2016;36:317-34.
3. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Cowey CL, Lao CD, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med*. 2015;373:23-34.
4. Atkinson V. Medical management of malignant melanoma. *Aust Prescr*. 2015;38:74-8.
5. Robert C, Long GV, Brady B, Dutriaux C, Maio M, Mortier L, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med*. 2015;372:320-30.
6. Vennepureddy A, Thumallapally N, Motilal Nehru V, Atallah J-P, Terjanian T. Novel Drugs and Combination Therapies for the Treatment of Metastatic Melanoma. *J Clin Med Res*. 2016;8:63-75.
7. Robert C, Schachter J, Long GV, Arance A, Grob JJ, Mortier L, et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med*. 2015;372:2521-32.
8. Topalian SL, Sznol M, McDermott DF, Kluger HM, Carvajal RD, Sharfman WH, et al. Survival, durable tumor remission, and long-term safety in patients with advanced melanoma receiving nivolumab. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2014;32:1020-30.
9. Jethanamest D, Vila PM, Sikora AG, Morris LGT. Predictors of Survival in Mucosal Melanoma of the Head and Neck. *Ann Surg Oncol*. 2011;18:2748-56.
10. Gupta S, Tandon A, Ram H, Gupta OP. Oral malignant melanoma: Report of three cases with literature review. *Natl J Maxillofac Surg*. 2015;6:103-9.
11. Chang AE, Karnell LH, Menck HR. The National Cancer Data Base report on cutaneous and noncutaneous melanoma: a summary of 84,836 cases from the past decade. The American College of Surgeons Commission on Cancer and the American Cancer Society. *Cancer*. 1998;83:1664-78.
12. McLaughlin CC, Wu X-C, Jemal A, Martin HJ, Roche LM, Chen VW. Incidence of noncutaneous melanomas in the U.S. *Cancer*. 2005;103:1000-7.
13. Tomizuka T, Namikawa K, Higashi T. Characteristics of melanoma in Japan: a nationwide registry analysis 2011-2013. *Melanoma Res*. 2017;27:492-497.

14. Chi Z, Li S, Sheng X, Si L, Cui C, Han M, et al. Clinical presentation, histology, and prognoses of malignant melanoma in ethnic Chinese: a study of 522 consecutive cases. *BMC Cancer*. 2011;11:85.
15. Wang X, Si L, Guo J. Treatment algorithm of metastatic mucosal melanoma. *Chin Clin Oncol*. 2014;3:38.
16. Curtin JA, Busam K, Pinkel D, Bastian BC. Somatic activation of KIT in distinct subtypes of melanoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2006;24:4340-6.
17. Davies H, Bignell GR, Cox C, Stephens P, Edkins S, Clegg S, et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature*. 2002;417:949-54.
18. Curtin JA, Fridlyand J, Kageshita T, Patel HN, Busam KJ, Kutzner H, et al. Distinct sets of genetic alterations in melanoma. *N Engl J Med*. 2005;353:2135-47.
19. Sperduto PW, Jiang W, Brown PD, Braunstein S, Sneed P, Wattson DA, et al. The Prognostic Value of BRAF, C-KIT, and NRAS Mutations in Melanoma Patients With Brain Metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2017;98:1069-77.
20. Heppt MV, Roesch A, Weide B, Gutzmer R, Meier F, Loquai C, et al. Prognostic factors and treatment outcomes in 444 patients with mucosal melanoma. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. 2017;81:36-44.
21. Cosgarea I, Ugurel S, Sucker A, Livingstone E, Zimmer L, Ziemer M, et al. Targeted next generation sequencing of mucosal melanomas identifies frequent NF1 and RAS mutations. *Oncotarget*. 2017;8:40683-92.
22. Virgili G, Gatta G, Ciccolallo L, Capocaccia R, Biggeri A, Crocetti E, et al. Incidence of uveal melanoma in Europe. *Ophthalmology*. 2007;114:2309-15.
23. Singh AD, Turell ME, Topham AK. Uveal melanoma: trends in incidence, treatment, and survival. *Ophthalmology*. 2011;118:1881-5.
24. Shah CP, Weis E, Lajous M, Shields JA, Shields CL. Intermittent and chronic ultraviolet light exposure and uveal melanoma: a meta-analysis. *Ophthalmology*. 2005;112:1599-607.
25. Shields CL, Kaliki S, Livesey M, Walker B, Garoon R, Bucci M, et al. Association of ocular and oculodermal melanocytosis with the rate of uveal melanoma metastasis: analysis of 7872 consecutive eyes. *JAMA Ophthalmol*. 2013;131:993-1003.
26. Weis E, Shah CP, Lajous M, Shields JA, Shields CL. The association between host susceptibility factors and uveal melanoma: a meta-analysis. *Arch Ophthalmol Chic Ill* 1960. 2006;124:54-60.

27. Harbour JW, Onken MD, Roberson EDO, Duan S, Cao L, Worley LA, et al. Frequent mutation of BAP1 in metastasizing uveal melanomas. *Science*. 2010;330:1410-3.
28. Woodman SE. Metastatic Uveal Melanoma: Biology and Emerging Treatments. *Cancer J Sudbury Mass*. 2012;18:148-52.
29. Cancer Genome Atlas Network. Genomic Classification of Cutaneous Melanoma. *Cell*. 2015;161:1681-96.
30. Van Raamsdonk CD, Griewank KG, Crosby MB, Garrido MC, Vemula S, Wiesner T, et al. Mutations in GNA11 in uveal melanoma. *N Engl J Med*. 2010;363:2191-9.
31. Van Raamsdonk CD, Bezrookove V, Green G, Bauer J, Gaugler L, O'Brien JM, et al. Frequent somatic mutations of GNAQ in uveal melanoma and blue naevi. *Nature*. 2009;457:599-602.
32. Bauer J, Kilic E, Vaarwater J, Bastian BC, Garbe C, de Klein A. Oncogenic GNAQ mutations are not correlated with disease-free survival in uveal melanoma. *Br J Cancer*. 2009;101:813-5.
33. Oliva M, Rullan AJ, Piulats JM. Uveal melanoma as a target for immune-therapy. *Ann Transl Med*. 2016;4:172.
34. Karydis I, Chan PY, Wheeler M, Arriola E, Szlosarek PW, Ottensmeier CH. Clinical activity and safety of Pembrolizumab in Ipilimumab pre-treated patients with uveal melanoma. *Oncoimmunology*. 2016;5:e1143997.
35. Spencer KR, Mehnert JM. Mucosal Melanoma: Epidemiology, Biology and Treatment. *Cancer Treat Res*. 2016;167:295-320.
36. Li W, Yu Y, Wang H, Yan A, Jiang X. Evaluation of the prognostic impact of postoperative adjuvant radiotherapy on head and neck mucosal melanoma: a meta-analysis. *BMC Cancer*. 2015;15:758.
37. Jardel P, Caujolle J-P, Gastaud L, Maschi C, Sauerwein W, Thariat J. Malignant tumours of the eye: Epidemiology, diagnostic methods and radiotherapy. *Cancer Radiothérapie J Société Fr Radiothérapie Oncol*. 2015;19:762-74.
38. Bengrine-Lefebvre L, Desjardins L, Piperno-Neumann. Le mélanome de la choroïde : revue de la littérature. *La lettre du cancérologue*. 2006;15:1.
39. Spagnolo F, Queirolo P. Upcoming strategies for the treatment of metastatic melanoma. *Arch Dermatol Res*. 2012;304:177-84.
40. Bartell HL, Bedikian AY, Papadopoulos NE, Dett TK, Ballo MT, Myers JN, et al. Biochemotherapy in patients with advanced head and neck mucosal melanoma. *Head Neck*. 2008;30:1592-8.

41. Harting MS, Kim KB. Biochemotherapy in patients with advanced vulvovaginal mucosal melanoma. *Melanoma Res.* 2004;14:517-20.
42. Kim KB, Sanguino AM, Hodges C, Papadopoulos NE, Eton O, Camacho LH, et al. Biochemotherapy in patients with metastatic anorectal mucosal melanoma. *Cancer.* 2004;100:1478-83.
43. Atrash S, Makhoul I, Mizell JS, Hutchins L, Mahmoud F. Response of metastatic mucosal melanoma to immunotherapy: It can get worse before it gets better. *J Oncol Pharm Pract Off Publ Int Soc Oncol Pharm Pract.* 2017;23:215-9
44. Middleton MR, Grob JJ, Aaronson N, Fierlbeck G, Tilgen W, Seiter S, et al. Randomized phase III study of temozolomide versus dacarbazine in the treatment of patients with advanced metastatic malignant melanoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2000;18:158-66.
45. Chapman PB, Einhorn LH, Meyers ML, Saxman S, Destro AN, Panageas KS, et al. Phase III multicenter randomized trial of the Dartmouth regimen versus dacarbazine in patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1999;17:2745-51.
46. Bedikian AY, Millward M, Pehamberger H, Conry R, Gore M, Trefzer U, et al. Bcl-2 antisense (oblimersen sodium) plus dacarbazine in patients with advanced melanoma: the Oblimersen Melanoma Study Group. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2006;24:4738-45.
47. Kim KB, Alrwas A. Treatment of KIT -mutated metastatic mucosal melanoma. *Chin Clin Oncol.* 2014;3.
48. Buder K, Gesierich A, Gelbrich G, Goebeler M. Systemic treatment of metastatic uveal melanoma: review of literature and future perspectives. *Cancer Med.* 2013;2:674-86.
49. Bedikian AY, Papadopoulos N, Plager C, Eton O, Ring S. Phase II evaluation of temozolomide in metastatic choroidal melanoma. *Melanoma Res.* 2003;13:303-6.
50. Blum ES, Yang J, Komatsubara KM, Carvajal RD. Clinical Management of Uveal and Conjunctival Melanoma. *Oncol Williston Park N.* 2016;30.
51. Page DB, Postow MA, Callahan MK, Wolchok JD. Checkpoint Modulation in Melanoma: An Update on Ipilimumab and Future Directions. *Curr Oncol Rep.* 2013;15:500-8.
52. Del Vecchio M, Di Guardo L, Ascierto PA, Grimaldi AM, Sileni VC, Pigozzo J, et al. Efficacy and safety of ipilimumab 3mg/kg in patients with pretreated, metastatic, mucosal melanoma. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990.* 2014;50:121-7.



53. Postow MA, Luke JJ, Bluth MJ, Ramaiya N, Panageas KS, Lawrence DP, et al. Ipilimumab for Patients With Advanced Mucosal Melanoma. *The Oncologist*. 2013;18:726-32.
54. Zimmer L, Eigentler TK, Kiecker F, Simon J, Utikal J, Mohr P, et al. Open-label, multicenter, single-arm phase II DeCOG-study of ipilimumab in pretreated patients with different subtypes of metastatic melanoma. *J Transl Med*. 2015;13:351.
55. Shoushtari AN, Munhoz RR, Kuk D, Ott PA, Johnson DB, Tsai KK, et al. The efficacy of anti-PD-1 agents in acral and mucosal melanoma. *Cancer*. 2016;122:3354-62.
56. Luke JJ, Callahan MK, Postow MA, Romano E, Ramaiya N, Bluth M, et al. Clinical activity of ipilimumab for metastatic uveal melanoma: a retrospective review of the Dana-Farber Cancer Institute, Massachusetts General Hospital, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, and University Hospital of Lausanne experience. *Cancer*. 2013;119:3687-95.
57. Heppt MV, Heinzerling L, Kähler KC, Forschner A, Kirchberger MC, Loquai C, et al. Prognostic factors and outcomes in metastatic uveal melanoma treated with programmed cell death-1 or combined PD-1/cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 inhibition. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990*. 2017;82:56-65.
58. Deo MA. Long-term survival benefit from ipilimumab treatment in metastatic uveal melanoma patients. *J Clin Oncol*. 2014;32:3060-3060.
59. Maio M, Danielli R, Chiarion-Sileni V, Pigozzo J, Parmiani G, Ridolfi R, et al. Efficacy and safety of ipilimumab in patients with pre-treated, uveal melanoma. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2013;24:2911-5.
60. Algazi AP, Tsai KK, Shoushtari AN, Munhoz RR, Eroglu Z, Piulats JM, et al. Clinical outcomes in metastatic uveal melanoma treated with PD-1 and PD-L1 antibodies. *Cancer*. 2016;122:3344-53.
61. Yamazaki N, Takenouchi T, Fujimoto M, Ihn H, Uchi H, Inozume T, et al. Phase 1b study of pembrolizumab (MK-3475; anti-PD-1 monoclonal antibody) in Japanese patients with advanced melanoma (KEYNOTE-041). *Cancer Chemother Pharmacol*. 2017;79:651-60.
62. D'Angelo SP, Larkin J, Sosman JA, Lebbé C, Brady B, Neyns B, et al. Efficacy and Safety of Nivolumab Alone or in Combination With Ipilimumab in Patients With Mucosal Melanoma: A Pooled Analysis. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2017;35:226-35.
63. Larkin J, D'Angelo S, Sosman JA, Lebbe C, Brady B, Neyns B et al. Efficacy and safety of nivolumab (NIVO) monotherapy in the treatment of advanced mucosal melanoma (MEL). 12<sup>th</sup> International Congress of the Society for Melanoma Research, San Francisco, CA. 2015.

64. Deplanque G. Efficacité des anti-PD-1 dans les mélanomes malins non cutanés ? vegf-actu.com. 2016;11:11-11.
65. Butler M, Hamid O, Ribas A, Hodi FS, Walpole E, Dauad A, et al. Efficacy of pembrolizumab in patients with advanced mucosal melanoma enrolled in the KEYNOTE-001, 002, and 006 studies. *Eur J Cancer*. 2017;72:S123.
66. Ribas A, Puzanov I, Dummer R, Schadendorf D, Hamid O, Robert C, et al. Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory melanoma (KEYNOTE-002): a randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2015;16:908-18.
67. Robert C, Ribas A, Wolchok JD, Hodi FS, Hamid O, Kefford R, et al. Anti-programmed-death-receptor-1 treatment with pembrolizumab in ipilimumab-refractory advanced melanoma: a randomised dose-comparison cohort of a phase 1 trial. *Lancet Lond Engl*. 2014;384:1109-17.
68. Kooij MK van der, Joosse A, Speetjens FM, Hospers GAP, Bisschop C, Groot JWB de, et al. Anti-PD1 treatment in metastatic uveal melanoma in the Netherlands. *Acta Oncol*. 2017;56:101-3.
69. Kivelä T, Suci S, Hansson J, Kruit WHJ, Vuoristo M-S, Kloke O, et al. Bleomycin, vincristine, lomustine and dacarbazine (BOLD) in combination with recombinant interferon alpha-2b for metastatic uveal melanoma. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. 2003;39:1115-20.
70. Kelderman S, van der Kooij MK, van den Eertwegh AJM, Soetekouw PMMB, Jansen RLH, van den Brom RRH, et al. Ipilimumab in pretreated metastatic uveal melanoma patients. Results of the Dutch Working group on Immunotherapy of Oncology (WIN-O). *Acta Oncol Stockh Swed*. 2013;52:1786-8.
71. Zimmer L, Vaubel J, Mohr P, Hauschild A, Utikal J, Simon J, et al. Phase II DeCOG-Study of Ipilimumab in Pretreated and Treatment-Naïve Patients with Metastatic Uveal Melanoma. *PLoS ONE*. 2015;10:3.
72. Raedler LA. Keytruda (Pembrolizumab): First PD-1 Inhibitor Approved for Previously Treated Unresectable or Metastatic Melanoma. *Am Health Drug Benefits*. 2015;8:96-100.
73. Daud AI, Wolchok JD, Robert C, Hwu WJ, Weber JS, Ribas A et al. Programmed Death-Ligand 1 Expression and Response to the Anti-Programmed Death 1 Antibody Pembrolizumab in Melanoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2016;34:4102-9.
74. Kaunitz GJ, Cottrell TR, Lilo M, Muthappan V, Esandrio J, Berry S, et al. Melanoma subtypes demonstrate distinct PD-L1 expression profiles. *Lab Investig J Tech Methods Pathol*. 2017; 97:1063-71.

## 7. Annexe

### 7.1. Annexe 1 : 7<sup>ème</sup> classification AJCC (American Joint Committee on Cancer), 2009

**TABLE 1: AJCC version 7 staging for soft tissue sarcomas**

#### Primary Tumor (T)

TX	Primary tumor cannot be assessed
T0	No evidence of primary tumor
T1	Tumor 5 cm or less in greatest dimension
T1a	Superficial tumor
T1b	Deep tumor
T2	Tumor more than 5 cm in greatest dimension
T2a	Superficial tumor
T2b	Deep tumor

Note: Superficial tumor is located exclusively above the superficial fascia without invasion of the fascia; deep tumor is located either exclusively beneath the superficial fascia, superficial to the fascia with invasion of or through the fascia, or both superficial yet beneath the fascia.

#### Regional Lymph Nodes (N)

NX	Regional lymph nodes cannot be assessed
N0	No regional lymph node metastasis
N1	Regional lymph node metastasis

Note: Presence of positive nodes (N1) in M0 tumors is considered Stage III.

#### Distant Metastasis (M)

M0	No distant metastasis
M1	Distant metastasis

#### ANATOMIC STAGE/PROGNOSTIC GROUPS

Stage IA	T1a	N0	M0	G1, GX
	T1b	N0	M0	G1, GX
Stage IB	T2a	N0	M0	G1, GX
	T2b	N0	M0	G1, GX
Stage IIA	T1a	N0	M0	G2, G3
	T1b	N0	M0	G2, G3
Stage IIB	T2a	N0	M0	G2
	T2b	N0	M0	G2
Stage III	T2a	N0	M0	G3
	T2b	N0	M0	G3
	Any T	N1	M0	Any G
Stage IV	Any T	Any N	M1	Any G

From Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al (eds): AJCC Cancer Staging Manual, 7th ed. New York, Springer, 2010.

## **7.2. Annexe 2 : Critères RECIST v.1.1 (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors)**

### *- Lésions cibles*

o *Réponse complète (RC) : disparition de toutes les lésions. De plus, tous les ganglions lymphatiques (cible ou non cible) doivent avoir atteint une dimension < 10mm dans leur plus petit axe.*

o *Réponse partielle (RP) : diminution d'au moins 30% de la somme des diamètres des lésions cibles par rapport à la somme initiale des diamètres (examen BASELINE).*

o *Progression (PD) : augmentation > ou égale à 20% de la somme des diamètres des lésions cibles par rapport à la plus petite somme des diamètres observée durant l'étude, y compris la visite de Baseline. En plus de cette augmentation d'au moins 0,5cm. NB : l'apparition d'une ou plusieurs lésions est également considéré comme progression.*

o *Stabilisation : ni RC, ni RP, ni PD.*

### *- Lésions non cibles*

o *Réponse complète (RC) : disparition de toutes les lésions non cibles et normalisation des marqueurs tumoraux. Tous les ganglions lymphatiques doivent avoir atteint un petit diamètre < 10mm.*

o *Réponse incomplète – stabilisation : persistance d'au moins une lésion non cible et / ou marqueurs tumoraux au dessus des normales.*

o *Progression : augmentation indiscutable de la taille des lésions non cibles ou apparition d'une nouvelle lésion.*

### 7.3. Annexe 3 : Grades CTCAE 2009 NH (Common Terminology Criteria for Adverse Events)

Endocrine disorders					
Adverse Event	Grade				
	1	2	3	4	5
Adrenal insufficiency	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Moderate symptoms; medical intervention indicated	Severe symptoms; hospitalization indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder that occurs when the adrenal cortex does not produce enough of the hormone cortisol and in some cases, the hormone aldosterone. It may be due to a disorder of the adrenal cortex as in Addison's disease or primary adrenal insufficiency.					

Endocrine disorders					
Adverse Event	Grade				
	1	2	3	4	5
Definition: A disorder characterized by an increase in production of parathyroid hormone by the parathyroid glands. This results in hypercalcemia (abnormally high levels of calcium in the blood).					
Hyperthyroidism	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Symptomatic; thyroid suppression therapy indicated; limiting instrumental ADL	Severe symptoms; limiting self care ADL; hospitalization indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by excessive levels of thyroid hormone in the body. Common causes include an overactive thyroid gland or thyroid hormone overdose.					
Hypoparathyroidism	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Moderate symptoms; medical intervention indicated	Severe symptoms; medical intervention or hospitalization indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by a decrease in production of parathyroid hormone by the parathyroid glands.					
Hypothyroidism	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Symptomatic; thyroid replacement indicated; limiting instrumental ADL	Severe symptoms; limiting self care ADL; hospitalization indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by a decrease in production of thyroid hormone by the thyroid gland.					

Gastrointestinal disorders					
Adverse Event	Grade				
	1	2	3	4	5
Diarrhea	Increase of <4 stools per day over baseline; mild increase in ostomy output compared to baseline	Increase of 4 - 6 stools per day over baseline; moderate increase in ostomy output compared to baseline	Increase of >=7 stools per day over baseline; incontinence; hospitalization indicated; severe increase in ostomy output compared to baseline; limiting self care ADL	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by frequent and watery bowel movements.					

Colitis	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Abdominal pain; mucus or blood in stool	Severe abdominal pain; change in bowel habits; medical intervention indicated; peritoneal signs	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by inflammation of the colon.					

Definition: A disorder characterized by a necrotic process occurring in the pancreas.					
Pancreatitis	-	Enzyme elevation or radiologic findings only	Severe pain; vomiting; medical intervention indicated (e.g., analgesia, nutritional support)	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by inflammation of the pancreas.					

Lipase increased	>ULN - 1.5 x ULN	>1.5 - 2.0 x ULN	>2.0 - 5.0 x ULN	>5.0 x ULN	-
Definition: A finding based on laboratory test results that indicate an increase in the level of lipase in a biological specimen.					

Hyperglycemia	Fasting glucose value >ULN - 160 mg/dL; Fasting glucose value >ULN - 8.9 mmol/L	Fasting glucose value >160 - 250 mg/dL; Fasting glucose value >8.9 - 13.9 mmol/L	>250 - 500 mg/dL; >13.9 - 27.8 mmol/L; hospitalization indicated	>500 mg/dL; >27.8 mmol/L; life-threatening consequences	Death
---------------	---	--	--	---	-------

Definition: A disorder characterized by laboratory test results that indicate an elevation in the concentration of blood sugar. It is usually an indication of diabetes mellitus or glucose intolerance.

Adverse Event	1	2	3	4	5
Rash maculo-papular	Macules/papules covering <10% BSA with or without symptoms (e.g., pruritus, burning, tightness)	Macules/papules covering 10 - 30% BSA with or without symptoms (e.g., pruritus, burning, tightness); limiting instrumental ADL	Macules/papules covering >30% BSA with or without associated symptoms; limiting self care ADL	-	-

Definition: A disorder characterized by the presence of macules (flat) and papules (elevated). Also known as morbilliform rash, it is one of the most common cutaneous adverse events, frequently affecting the upper trunk, spreading centripetally and associated with pruritus.

## 8. Résumé

**Introduction :** Les mélanomes non cutanés, muqueux et uvéaux, sont rares, de 4 à 6,8% des mélanomes dans les populations caucasiennes selon les études. Peu d'études évaluent l'efficacité des immunothérapies (IT) dans les mélanomes muqueux (MM) et uvéaux (MU). L'objectif de l'étude a été d'évaluer l'efficacité des immunothérapies par anti-CTLA4 et/ou anti-PD1 dans les mélanomes muqueux et uvéaux.

**Patients et Méthodes :** Tous les mélanomes uvéaux (choroïdien, irien, corps ciliaire) et muqueux (ORL, digestif, gynécologique, urologique et conjonctival) métastatiques stades IIIC et IV de la classification AJCC, suivis dans 25 centres du Groupe de Cancérologie Cutanée, ont été inclus rétrospectivement. Une 1<sup>ère</sup> cohorte de patients traités par IT (anti-CTLA4 et/ou anti-PD1) de 2008 à 2016, a été comparée à une seconde cohorte de patients traités par chimiothérapie conventionnelle (CC) exclusivement de 2000 à 2016. Les taux de réponse ont été évalués selon les critères RECIST v1.1 à 12 semaines. Les taux de survie ont été évalués par la méthode de Kaplan-Meier.

**Résultats :** 439 patients ont été inclus, 251 patients (57%) dans le groupe IT, (151 MM et 100 MU) et 188 patients (43%) dans le groupe CC, (78 MM et 110 MU). 66% patients du groupe IT ont reçu de l'Ipilimumab (83% en 1<sup>ère</sup> ligne et 17% en 2<sup>ème</sup> ligne) (54% MM et 46% MU), et 72% ont reçu un anti-PD1 (62% en 1<sup>ère</sup> ligne et 38% en 2<sup>ème</sup> ligne) (62% MM et 38% MU). Le taux de réponse en 1<sup>ère</sup> ligne des MM était de 12% sous IT et 14% sous CC. Le taux de réponse en 1<sup>ère</sup> ligne de traitement par anti-PD1 était de 14% pour les MM, aucune réponse sous anti-CTLA4. Aucune réponse n'était observée pour les MU sous IT ; le taux de réponse des MU en 1<sup>ère</sup> ligne de CC était de 3.6%. La médiane de survie globale des MM était respectivement de 16 mois sous IT versus 8,8 mois sous CC ( $p=0.013$ ) et celle des MU de 13,4 mois versus 11 mois ( $p=0.38$ ).

**Discussion :** Actuellement, faute d'étude ayant spécifiquement étudié les mélanomes muqueux ou uvéaux, leur prise en charge se fait par extrapolation des données des études ayant inclus des mélanomes cutanés. Cependant, la biologie des mélanomes uvéaux est complètement différente des mélanomes cutanés ou muqueux et les mélanomes uvéaux sont réputés plus graves que les mélanomes muqueux ou cutanés.

Les taux de réponse observés dans cette étude sont très proches pour les MM sous IT et CC (12% versus 14%) ; chez les MM, l'efficacité des anti-PD1 est supérieure aux anti-CTLA4. Ces résultats concernant les mélanomes muqueux semblent s'approcher des taux de réponse retrouvés dans la littérature pour les mélanomes cutanés sous anti-PD1 (entre 19 et 52%). D'autre part, pour les MU, les taux de réponse sous CC sont nettement supérieurs à ceux sous IT car il n'existe pas de réponse à 12 semaines des MU sous IT. Cependant, quelques stabilisations sont observées pour les MU sous IT, avec une amélioration discrète de la survie et un allongement de la durée médiane de réponse.

**Conclusion :** Ces résultats suggèrent une efficacité des anti-PD1 en 1<sup>ère</sup> ligne pour le traitement des mélanomes muqueux ; alors que pour les mélanomes uvéaux, aucune réponse à 12 semaines n'est observée.

**Mots-Clés :** Mélanome / Muqueux / Uvéal / Immunothérapie / anti-CTLA4 / anti-PD1