

2023-2024

THÈSE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Qualification en Dermatologie-Vénéréologie

The evolution of circulating SPARC in advanced melanoma patients

Evolution de la concentration sérique de SPARC chez les patients atteints de mélanome avancé

COMMUNIE Antoine

Né le 23 mars 1994 à Gennevilliers (92)

Sous la co-direction de M. le Docteur LE CORRE Yannick
et Madame le Docteur LECHEVALIER Diane

Membres du jury

Monsieur le Professeur MARTIN Ludovic | Président

Monsieur le Docteur LE CORRE Yannick | Directeur

Madame le Docteur LECHEVALIER Diane | Codirectrice

Monsieur le Professeur CLERE Nicolas | Membre

Soutenue publiquement le :
22 octobre 2024

ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné Antoine COMMUNIE
déclare être pleinement conscient que le plagiat de documents ou d'une
partie d'un document publiée sur toutes formes de support, y compris l'internet,
constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée.
En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées
pour écrire ce rapport ou mémoire.

signé par l'étudiant le **17/09/2024**

SERMENT D'HIPPOCRATE

« Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque ».

LISTE DES ENSEIGNANTS DE LA FACULTÉ DE SANTÉ D'ANGERS

Doyen de la Faculté : Pr Cédric ANNWEILER

Vice-Doyen de la Faculté et directeur du département de pharmacie :
Pr Sébastien FAURE

Directeur du département de médecine : Pr Vincent DUBEE

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

ABRAHAM Pierre	PHYSIOLOGIE	Médecine
ANGOULVANT Cécile	MEDECINE GENERALE	Médecine
ANNWEILER Cédric	GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT	Médecine
ASFAR Pierre	REANIMATION	Médecine
AUBE Christophe	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE	Médecine
AUGUSTO Jean-François	NEPHROLOGIE	Médecine
BAUFRETON Christophe	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE	Médecine
BELLANGER William	MEDECINE GENERALE	Médecine
BELONCLE François	REANIMATION	Médecine
BIERE Loïc	CARDIOLOGIE	Médecine
BIGOT Pierre	UROLOGIE	Médecine
BONNEAU Dominique	GENETIQUE	Médecine
BOUCHARA Jean-Philippe	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE	Médecine
BOUET Pierre-Emmanuel	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE	Médecine
BOURSIER Jérôme	GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE	Médecine
BOUVARD Béatrice	RHUMATOLOGIE	Médecine
BRIET Marie	PHARMACOLOGIE	Médecine
CAMPONE Mario	CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE	Médecine
CAROLI-BOSC François-Xavier	GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE	Médecine
CASSEREAU Julien	NEUROLOGIE	Médecine
CLERE Nicolas	PHARMACOLOGIE / PHYSIOLOGIE	Pharmacie
COLIN Estelle	GENETIQUE	Médecine
CONNAN Laurent	MEDECINE GENERALE	Médecine
COPIN Marie-Christine	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES	Médecine
COUTANT Régis	PEDIATRIE	Médecine
CUSTAUD Marc-Antoine	PHYSIOLOGIE	Médecine
CRAUSTE-MANCIET Sylvie	PHARMACOTECHNIE HOSPITALIERE	Pharmacie
DE CASABIANCA Catherine	MEDECINE GENERALE	Médecine
DERBRE Séverine	PHARMACOGNOSIE	Pharmacie
DESCAMPS Philippe	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE	Médecine
D'ESCATHA Alexis	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL	Médecine

DINOMAS Mickaël	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION	Médecine
DUBEE Vincent	MALADIES INFECTIEUSES ET TROPICALES	Médecine
DUCANCELLE Alexandra	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE	Médecine
DUVERGER Philippe	PEDOPSYCHIATRIE	Médecine
EVEILLARD Matthieu	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE	Pharmacie
FAURE Sébastien	PHARMACOLOGIE PHYSIOLOGIE	Pharmacie
FOURNIER Henri-Dominique	ANATOMIE	Médecine
FOUQUET Olivier	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE	Médecine
FURBER Alain	CARDIOLOGIE	Médecine
GAGNADOUX Frédéric	PNEUMOLOGIE	Médecine
GOHIER Bénédicte	PSYCHIATRIE D'ADULTES	Médecine
GUARDIOLA Philippe	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
GUILET David	CHIMIE ANALYTIQUE	Pharmacie
HUNAUULT-BERGER Mathilde	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
JEANNIN Pascale	IMMUNOLOGIE	Médecine
KAZOUR François	PSYCHIATRIE	Médecine
KEMPF Marie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE	Médecine
KUN-DARBOIS Daniel	CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE	Médecine
LACOEUILLE FRANCK	RADIOPHARMACIE	Pharmacie
LACCOURREYE Laurent	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE	Médecine
LAGARCE Frédéric	BIOPHARMACIE	Pharmacie
LANDREAU Anne	BOTANIQUE/ MYCOLOGIE	Pharmacie
LASOCKI Sigismond	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION	Médecine
LEBDAI Souhil	UROLOGIE	Médecine
LEGENDRE Guillaume	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE	Médecine
LEGRAND Erick	RHUMATOLOGIE	Médecine
LEMEE Jean-Michel	NEUROCHIRURGIE	Médecine
LERMITE Emilie	CHIRURGIE GENERALE	Médecine
LEROLLE Nicolas	REANIMATION	Médecine
LIBOUBAN Hélène	HISTOLOGIE	Médecine
LUQUE PAZ Damien	HEMATOLOGIE BIOLOGIQUE	Médecine
MARCHAIS Véronique	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE	Pharmacie
MARTIN Ludovic	DERMATO-VERERELOGIE	Médecine
MAY-PANLOUP Pascale	BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT ET DE LA REPRODUCTION	Médecine
MENEI Philippe	NEUROCHIRURGIE	Médecine
MERCAT Alain	REANIMATION	Médecine
ORVAIN Corentin	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
PAISANT Anita	RADIOLOGIE	Médecine
PAPON Nicolas	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE	Pharmacie

PASSIRANI Catherine	CHIMIE GENERALE	Pharmacie
PELLIER Isabelle	PEDIATRIE	Médecine
PETIT Audrey	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL	Médecine
PICQUET Jean	CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE	Médecine
PODEVIN Guillaume	CHIRURGIE INFANTILE	Médecine
PROCACCIO Vincent	GENETIQUE	Médecine
PRUNIER Delphine	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
PRUNIER Fabrice	CARDIOLOGIE	Médecine
PY Thibaut	MEDECINE GENERALE	Médecine
RAMOND-ROQUIN Aline	MEDECINE GENERALE	Médecine
REYNIER Pascal	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
RIOU Jérémie	BIostatistique	Pharmacie
RINEAU Emmanuel	ANESTHESIOLOGIE REANIMATION	Médecine
RIQUIN Elise	PEDOPSYCHIATRIE ; ADDICTOLOGIE	Médecine
RODIEN Patrice	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES	Médecine
ROQUELAURE Yves	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL	Médecine
ROUGE-MAILLART Clotilde	MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE	Médecine
ROUSSEAU Audrey	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES	Médecine
ROUSSEAU Pascal	CHIRURGIE PLASTIQUE, RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE	Médecine
ROUSSELET Marie-Christine	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES	Médecine
ROY Pierre-Marie	MEDECINE D'URGENCE	Médecine
SAULNIER Patrick	BIOPHYSIQUE ET BIOSTATISTIQUES	Pharmacie
SERAPHIN Denis	CHIMIE ORGANIQUE	Pharmacie
SCHMIDT Aline	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
TESSIER-CAZENEUVE Christine	MEDECINE GENERALE	Médecine
TRZEPIZUR Wojciech	PNEUMOLOGIE	Médecine
UGO Valérie	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
URBAN Thierry	PNEUMOLOGIE	Médecine
VAN BOGAERT Patrick	PEDIATRIE	Médecine
VENARA Aurélien	CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE	Médecine
VENIER-JULIENNE Marie-Claire	PHARMACOTECHNIE	Pharmacie
VERNY Christophe	NEUROLOGIE	Médecine
WILLOTEAUX Serge	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE	Médecine

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

AMMI Myriam	CHIRURGIE VASCULAIRE ET THORACIQUE	Médecine
BAGLIN Isabelle	CHIMIE THERAPEUTIQUE	Pharmacie

BASTIAT Guillaume	BIOPHYSIQUE ET BIOSTATISTIQUES	Pharmacie
BEAUVILLAIN Céline	IMMUNOLOGIE	Médecine
BEGUE Cyril	MEDECINE GENERALE	Médecine
BELIZNA Cristina	MEDECINE INTERNE	Médecine
BENOIT Jacqueline	PHARMACOLOGIE	Pharmacie
BERNARD Florian	ANATOMIE	Médecine
BESSAGUET Flavien	PHYSIOLOGIE PHARMACOLOGIE	Pharmacie
BLANCHET Odile	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
BOISARD Séverine	CHIMIE ANALYTIQUE	Pharmacie
BOUCHER Sophie	ORL	Médecine
BRIET Claire	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES	Médecine
BRILLAND Benoit	NEPHROLOGIE	Médecine
BRIS Céline	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Pharmacie
BRUGUIERE Antoine	PHARMACOGNOSIE	Pharmacie
CAPITAIN Olivier	CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE	Médecine
CHABRUN Floris	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Pharmacie
CHAO DE LA BARCA Juan- Manuel	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
CHOPIN Matthieu	MEDEECINE GENERALE	
CODRON Philippe	NEUROLOGIE	Médecine
DEMAS Josselin	SCIENCES DE LA READAPTATION	Médecine
DESHAYES Caroline	BACTERIOLOGIE VIROLOGIE	Pharmacie
DOUILLET Delphine	MEDECINE D'URGENCE	Médecine
FERRE Marc	BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
FORTRAT Jacques-Olivier	PHYSIOLOGIE	Médecine
GHALI Maria	MEDECINE GENERALE	Médecine
GUELFF Jessica	MEDECINE GENERALE	Médecine
HADJ MAHMOUD Dorra	IMMUNOLOGIE	Pharma
HAMEL Jean-François	BIOSTATISTIQUES, INFORMATIQUE MEDICALE	Médicale
HAMON Cédric	MEDECINE GENERALE	Médecine
HELESBEUX Jean-Jacques	CHIMIE ORGANIQUE	Pharmacie
HERIVAUX Anaïs	BIOTECHNOLOGIE	Pharmacie
HINDRE François	BIOPHYSIQUE	Médecine
JOUSSET-THULLIER Nathalie	MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE	Médecine
JUDALET-ILLAND Ghislaine	MEDECINE GENERALE	Médecine
KHIATI Salim	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
LEFEUVRE Caroline	BACTERIOLOGIE ; VIROLOGIE	Médecine
LEGEAY Samuel	PHARMACOCINETIQUE	Pharmacie
LEPELTIER Elise	CHIMIE GENERALE	Pharmacie
LETOURNEL Franck	BIOLOGIE CELLULAIRE	Médecine
MABILLEAU Guillaume	HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE	Médecine
MALLET Sabine	CHIMIE ANALYTIQUE	Pharmacie
MAROT Agnès	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE	Pharmacie
MESLIER Nicole	PHYSIOLOGIE	Médecine
MIOT Charline	IMMUNOLOGIE	Médecine
MOUILLIE Jean-Marc	PHILOSOPHIE	Médecine

NAIL BILLAUD Sandrine	IMMUNOLOGIE	Pharmacie
PAILHORIES Hélène	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE	Médecine
PAPON Xavier	ANATOMIE	Médecine
PASCO-PAPON Anne	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE	Médecine
PENCHAUD Anne-Laurence	SOCIOLOGIE	Médecine
PIHET Marc	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE	Médecine
PIRAUX Arthur	OFFICINE	Pharmacie
POIROUX Laurent	SCIENCES INFIRMIERES	Médecine
RONY Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE	Médecine
ROGER Emilie	PHARMACOTECHNIE	Pharmacie
SAVARY Camille	PHARMACOLOGIE-TOXICOLOGIE	Pharmacie
SCHMITT Françoise	CHIRURGIE INFANTILE	Médecine
SCHINKOWITZ Andréas	PHARMACOGNOSIE	Pharmacie
SPIESSER-ROBELET Laurence	PHARMACIE CLINIQUE ET EDUCATION THERAPEUTIQUE	Pharmacie
TEXIER-LEGENDRE Gaëlle	MEDECINE GENERALE	Médecine
VIAULT Guillaume	CHIMIE ORGANIQUE	Pharmacie

AUTRES ENSEIGNANTS

ATER		
BARAKAT Fatima	CHIMIE ANALYTIQUE	Pharmacie
ATCHADE Constantin	GALENIQUE	Pharmacie
PRCE		
AUTRET Erwan	ANGLAIS	Santé
BARBEROUSSE Michel	INFORMATIQUE	Santé
COYNE Ashley	ANGLAIS	Santé
O'SULLIVAN Kayleigh	ANGLAIS	Santé
RIVEAU Hélène	ANGLAIS	
PAST-MAST		
AUBRUCHET Hélène		
BEAUVAIS Vincent	OFFICINE	Pharmacie
BRAUD Cathie	OFFICINE	Pharmacie
CAVAILLON Pascal	PHARMACIE INDUSTRIELLE	Pharmacie
DILÉ Nathalie	OFFICINE	Pharmacie
GUILLET Anne-Françoise	PHARMACIE DEUST PREPARATEUR	Pharmacie
MOAL Frédéric	PHARMACIE CLINIQUE	Pharmacie
CHAMPAGNE Romain	MEDECINE PHYSIQUE ET READAPTATION	Médecine
KAASSIS Mehdi	GASTRO-ENTEROLOGIE	Médecine
GUITTON Christophe	MEDECINE INTENSIVE-REANIMATION	Médecine
LAVIGNE Christian	MEDECINE INTERNE	Médecine
PICCOLI Giorgina	NEPHROLOGIE	Médecine

POMMIER Pascal	CANCEROLOGIE-RADIOTHERAPIE	Médecine
SAVARY Dominique	MEDECINE D'URGENCE	Médecine
PLP		
CHIKH Yamina	ECONOMIE-GESTION	Médecine

REMERCIEMENTS

Au Professeur Martin, pour votre accueil dans cette belle ville d'Angers, pour vos enseignements et le cœur que vous mettez à toujours faire mieux, en particulier pour vos internes. Pour le soutien que vous m'avez apporté dans mes épisodes tumultueux de référent interne, je vous remercie. Un grand merci d'avoir accepté de présider mon jury de thèse.

À Diane, mon tout premier contact avec la dermatologie angevine. Tu m'avais raconté t'être inspirée d'une oncologue pour te forger en tant que médecin, j'en ai fait de même après mon premier semestre réalisé à tes côtés. C'est une grande fierté pour moi que tu m'aies proposé ce travail, et je te suis très reconnaissant pour ton accompagnement et ta réactivité de tous les instants.

À Yannick, merci pour tout ce que tu m'as appris, pour m'avoir proposé ta direction de thèse dès mon premier semestre, et pour m'avoir accompagné malgré les changements de programme en cours de route. J'ai hâte de ces prochaines années pour apprendre encore énormément auprès de toi.

Au Professeur Clere, que je remercie d'avoir bien voulu faire partie de mon jury de thèse, votre supervision du travail de Diane orientant tout naturellement vers l'évaluation de ma contribution.

Aux médecins, infirmiers, secrétaires, aide-soignants du service de dermatologie du CHU, merci pour votre accueil, votre professionnalisme, votre bienveillance. C'est un plaisir de travailler avec vous. Une mention toute particulière à Clémence, ma première cheffe qui sait aussi bien enseigner qu'organiser des CV-goûters.

A Clarisse, Félix, Laura, Tristan, Kévin et Pascal, merci pour ce semestre à vos côtés, vous m'avez fait énormément progresser dans un environnement si sécurisant.

À Louis, Samuel, Marie, Clara, Charlotte, Pauline, Briec, Juliette, Rose-Anne, Lorène, Audrey, Sara, merci pour tous ces bons moments passés, autours de verres sponsorisés ou non, pour le Baron et le Marquis, pour les fléchettes avant la pluie, pour la mauvaise note sur Airbnb.

À la FDVF et tous ses membres passés et actuels, merci de m'avoir emmené dans cette superbe aventure, j'ai énormément grandi auprès de vous, et fait énormément de belles rencontres.

À Théo, Hugo, Manu, Clémence, Céline, Laurie, Marina, Mathilde, soclards et FSTers, merci pour cette année à l'ICO, pour ces soirées parfois prolongées (pas merci pour le lendemain), pour m'avoir fait vivre Château-Gontier sous la pluie, d'avoir été aussi présents cette année. C'est une grande chance pour moi de vous avoir trouvés.

À Edmond, merci de m'emmener dans tous ces projets, pour ces journées aux 3 coins des Pays de Loire à éplucher les photothèques, pour toutes ces discussions, tes conseils, ta bonne humeur et ta bienveillance.

À Bénédicte et Philippe, merci pour votre prévenance, de nous avoir accueilli chez vous au sortir du confinement, quand on n'avait pas encore le droit de dépasser 100 km, pour préparer les ECN dans les meilleures conditions imaginables. C'est en grande partie à vous que je dois la qualification de mon DES aujourd'hui.

À mes parents, les mots me manquent tant vous avez été et êtes d'un soutien sans faille. La route jusqu'ici a été compliquée avec plusieurs détours, mais vous avez toujours été là, et vous avez toujours fait le maximum pour m'accompagner au mieux. Je vous en suis et serai toujours extrêmement reconnaissant. Je ne serais pas où j'en suis aujourd'hui sans des parents exceptionnels comme vous.

À mon frère, merci d'avoir grandi à mes côtés, merci pour les jeux, merci pour les rires, et merci de m'inspirer à toujours faire mieux.

À Sophie, merci pour cette D4 confinés après qu'on se soit fait virer de Garches, merci pour le choix d'Angers en larmes, merci pour ce début d'internat confinés avec le covid comme cadeau de début d'année, merci pour les weekends canapés, merci pour les voyages et les randonnées, merci pour le bonheur, merci pour l'amour. Merci pour tout, merci d'être toi, merci d'être là.

Liste des abréviations

CR	Complete response
CTLA-4	Cytotoxic T-lymphocyte associated protein, immune checkpoint
D	Death
ICI	Immune checkpoint inhibitor
LDH	Lactate dehydrogenase
MAPK	Mitogen-activated protein kinase
MEK	Mitogen-activated protein kinase kinase, member of the MAPK signaling cascade activated in BRAF mutant melanoma
MRI	Magnetic resonance imaging
NRAS	Neuroblastoma RAS viral oncogene homolog
PD	Progressive disease
PD-1	Programmed cell death protein-1, immune checkpoint
PD-L1	Programmed cell death protein-1 ligand, immune checkpoint
PET	Positron emission tomography
PR	Partial response
SD	Stable disease
SPARC	Secreted protein acidic and rich in cysteine
SSM	Superficial spreading melanoma
TP53	Tumor protein 53, a regulatory protein mutated in several cancers

Plan

SERMENT D'HIPPOCRATE

RESUME

CONTEXTE DE L'ETUDE

INTRODUCTION

MÉTHODES

1. Study design
2. Patient eligibility
3. Disease evaluation
4. SPARC serum measurements
5. Statistical analysis

RÉSULTATS

1. Baseline characteristics
 - 1.1. Table 1 : Descriptive table of the population
2. Treatment
3. SPARC serum levels correlate with *BRAF* mutation status
4. Responders to treatment tend to have higher SPARC concentrations
 - 4.1. SPARC serum levels trajectories
 - 4.1.1. Table 2.1 : Univariate analysis
 - 4.1.2. Table 2.2 : Multivariate analysis
5. SPARC serum levels were more variable among *BRAF*-mutant melanoma patients through examination
 - 5.1. Figure 1 : SPARC evolution through time

Figure 1.1 : SPARC evolution through time according to tumoral genotype

 - 5.1.1. Figure 1.2 : SPARC evolution through time according to treatment response
 - 5.2. Figure 2 : SPARC dispersion according to treatment response
6. Baseline SPARC levels could help predict response to treatment among *BRAF*-mutant patients
 - 6.1. Figure 3 : Baseline SPARC levels
 - 6.1.1. Figure 3.1 : SPARC dispersion according to tumoral genotype
 - 6.1.2. Figure 3.2 : Baseline SPARC according to baseline LDH

DISCUSSION ET CONCLUSION

CONCLUSION, APPORTS DE L'ETUDE ET PERSPECTIVES

BIBLIOGRAPHIE

FIGURES

1. Figure 1 : Evolution de SPARC dans le temps
 - 1.1. Figure 1.1 : Evolution de SPARC dans le temps selon le génotype
 - 1.2. Figure 1.2 : Évolution de SPARC dans le temps selon la réponse thérapeutique
2. Figure 2 : Répartition de SPARC selon la réponse au traitement

3. Figure 3 : Analyses en sous-groupes

- 3.1. Dispersion de SPARC selon le génotypage tumoral
- 3.2. Dispersion de SPARC selon le taux initial de LDH

LISTE DES FIGURES

TABLEAUX

- 1. Tableau 1 : Tableau descriptif de la population**
- 2. Trajectoires du taux sérique de SPARC**
 - 2.1. Tableau 2.1 : Analyse univariée
 - 2.2. Tableau 2.2 : Analyse multivariée

LISTE DES TABLEAUX

TABLE DES MATIERES

THE EVOLUTION OF CIRCULATING SPARC IN ADVANCED MELANOMA PATIENTS

A. Communie¹ ; L. Martin^{1,2} ; Y. Le Corre¹ ; D. Lechevalier^{1,3} ; N. Clere³

¹ : Service de Dermatologie-vénéréologie, CHU d'Angers, 4 rue Larrey, 49100 Angers

² : Centre de référence MAGEC Nord « Maladies rares de la peau et des muqueuses d'origine
Génétique à Expression Cutanée »

³ : UMR Inserm 1066 – CNRS 6021 « MINT » - 4 rue Larrey 49933 ANGERS CEDEX

RESUME

Introduction

Le mélanome est un cancer cutané hautement létal avec des taux d'incidence et de mortalité en augmentation. Les mutations d'oncogènes tels que *BRAF* favorisent son développement. La réponse au traitement s'est améliorée depuis l'utilisation des inhibiteurs de points de contrôle immunitaires (ICI) et des thérapies ciblées, mais le taux de survie à 5 ans pour le mélanome métastatique reste faible. *Secreted Protein Acidic and Rich in Cystein* (SPARC) est une protéine matricielle impliquée dans des mécanismes de remodelage tissulaire, de morphogenèse et d'angiogenèse dans plusieurs cancers tels que le mélanome, mais ses effets sur la prolifération et la propagation métastatique du cancer restent obscurs. Cette étude visait à évaluer la corrélation entre les taux circulants de SPARC et la réponse au traitement chez les patients atteints de mélanome avancé.

Matériels et Méthodes

Cette étude prospective longitudinale était menée au CHU d'Angers de novembre 2022 à avril 2024 et incluait des patients adultes atteints de mélanome avancé (stade IIB-IV) recevant un traitement systémique. Tous les 3 mois, des prélèvements sanguins évaluaient les taux sériques de SPARC et une évaluation de la maladie était réalisée à l'aide de scanners corps entier ou de TEP-scanners et d'Imageries par Résonance Magnétique (IRM) encéphaliques.

Résultats

Les taux sériques de SPARC étaient significativement plus élevés chez les patients avec un statut *BRAF* muté ($p = 0,0154$) et montraient une tendance à des valeurs plus élevées chez les répondeurs ($p = 0,059$). Aucune corrélation n'a été retrouvée entre les taux de SPARC et l'âge, le sexe, le stade de la maladie, les concentrations initiales de LDH ou le type de

traitement. Les concentrations de SPARC étaient plus variables chez les patients mutés *BRAF* et diminuaient régulièrement chez les patients non mutés.

Discussion

Une expression dérégulée de SPARC peut contribuer à la résistance aux inhibiteurs de BRAF/MEK, les tumeurs *BRAF* mutées exprimant fortement SPARC montrant une sensibilité accrue aux thérapies systémiques. Les limites de l'étude incluent une petite taille et une hétérogénéité d'échantillons de patients. Des études avec des échantillons plus importants sont nécessaires pour mieux comprendre les niveaux sériques de SPARC au fil du temps, en particulier chez les patients atteints de mélanome muté *BRAF*. SPARC pourrait potentiellement aider à prédire la résistance acquise aux inhibiteurs de BRAF/MEK, guidant des changements de traitement plus précoces.

Conclusion

Cette étude exploratoire est la première à évaluer à cette échelle les concentrations de SPARC chez des patients atteints de mélanome avancé. Elle a montré des taux sériques de SPARC plus élevés chez les patients atteints de mélanome avancé muté *BRAF* et chez les répondeurs. D'autres études sont nécessaires pour comprendre la cinétique de SPARC dans le mélanome avancé, en particulier chez les patients mutés *BRAF*.

CONTEXTE DE L'ETUDE

Le mélanome est le 3e cancer cutané par ordre de fréquence et le plus léthal. Avec 17922 nouveaux cas en France en 2023, il représente 4% des nouveaux cancers chaque année et 1,2% de la mortalité annuelle par cancer, quel que soit le genre, avec une incidence et une mortalité croissante sur les 40 dernières années(1).

Le mélanome se développe suite à des altérations génétiques impliquant oncogènes ou gènes suppresseurs de tumeur(2). La mutation la plus souvent retrouvée est l'altération de l'oncogène *BRAF*(3).

Le diagnostic et la stadification du mélanome reposent sur la biopsie-exérèse initiale, le grade de la tumeur étant déterminé par l'épaisseur de l'invasion dermique définie comme l'indice de Breslow et la présence ou non d'une ulcération. La présence d'envahissement ganglionnaire ou métastatique d'organes à distance définissent respectivement les stades III et IV(5).

A un stade localisé, le traitement du mélanome repose sur la chirurgie, dont la taille de l'excision sera déterminée par l'indice de Breslow du mélanome primitif.

Le traitement du mélanome métastatique a été révolutionné par l'apparition de traitements inhibiteurs de checkpoint immunitaire (ICI) et de combinaisons de thérapies ciblées inhibant la voie des MAP kinases, activées en cas d'altération de l'oncogène *BRAF*. L'immunothérapie est le traitement de première ligne du mélanome métastatique, indépendamment du statut mutationnel *BRAF*. Les thérapies ciblées combinant anti-BRAF et anti-MEK représentent une option de 1^{ère} ou 2^{ème} ligne pour les mélanomes *BRAF* mutés(6).

L'immunothérapie semble offrir la possibilité de réponses plus durables, alors que les thérapies ciblées, bien qu'efficaces rapidement sur le volume tumoral, semblent avoir une réponse plus limitée dans le temps par l'apparition secondaire de résistances.

Les recommandations évoluent constamment avec un usage de traitements systémiques de plus en plus précoce dans les situations de mélanome avancé ou épais selon Breslow. A l'heure actuelle, un traitement adjuvant est proposé pour les stades IIB/IIC, correspondant à des mélanomes primitifs épais selon Breslow, sans envahissement ganglionnaire pathologiquement détectable(6). Des essais cliniques récents plaident pour des stratégies d'immunothérapie néoadjuvante dans les mélanomes de stade III.

Sur le plan biologique, seules les valeurs de LDH initiales ont démontré un intérêt pronostique chez les patients atteints de mélanome stade IV. Il n'existe à l'heure actuelle aucun marqueur sanguin fiable pour le diagnostic ou le suivi du mélanome avancé.

SPARC est une glycoprotéine de la matrice extra-cellulaire. Elle est sécrétée par divers types cellulaires, dont les cellules tumorales mais également des cellules endothéliales. Plusieurs fonctions lui sont attribuées, parfois paradoxales, à la fois pro- et anti-tumorales(9).

Elle permet le remodelage de la matrice extra-cellulaire en activant les fibroblastes associés au cancer, par exemple dans le cancer de l'endomètre. Elle intervient dans la transition épithélio-mésenchymateuse, phénomène à l'origine de la plasticité cellulaire tumorale permettant une adaptation permanente de la cellule cancéreuse à son environnement, dans un but de prolifération et d'invasion. Sa forte expression tissulaire a été corrélée à un mauvais pronostic dans l'adénocarcinome pancréatique.

Concernant le mélanome, SPARC a été décrit comme facteur de perméabilité vasculaire, favorisant ainsi l'extravasation cellulaire et donc le processus métastatique. Elle est donc le plus souvent considérée comme favorisant le développement du mélanome et son caractère invasif. Son expression a été retrouvée de façon importante dans des tissus de mélanome alors qu'elle est nulle dans les naevi, tumeurs mélanocytaires bénignes. Cependant, ses fonctions précises restent méconnues. Son potentiel intérêt diagnostique ou pronostique n'est ainsi pas démontré.

Cette étude a donc pour objectif d'étudier les concentrations circulantes de SPARC chez des patients atteints de mélanome avancé, et d'étudier son éventuelle corrélation avec la réponse au traitement.

INTRODUCTION

Cutaneous melanoma is the third most frequent and the most lethal skin cancer. Incidence and mortality of cutaneous melanoma have significantly increased for the last 40 years(1).

Melanoma arises from genetic alterations of several oncogene or tumor suppressing gene such as *BRAF*, *NRAS*, *cKIT* or *TP53*(2). Oncogene *BRAF* is mutated in about 45% of patients and promotes oncogenesis through the activation of MAPK pathway, leading to increased cell proliferation(3).

Treatments for metastatic melanoma have rapidly evolved in the last 15 years due to the development of immune checkpoint inhibitors (ICI) and targeted therapies(4). ICI, including PD-1, PD-L1 and CTLA-4 inhibitors, aim to restore immune system action against tumor cells. Targeted therapies such as *BRAF* and MEK inhibitors specifically inhibit oncogene-driven cell proliferation dependent on these pathways. More recently, European guidelines have recommended usage of these therapies at earlier stages. Indeed, immune checkpoint inhibitors and targeted therapies are now recommended for use at IIB, IIC, III or resected IV stage as adjuvant therapies(5). Following these therapeutic advances, prognosis for metastatic melanoma has improved with a 55% increase in 1-year overall survival after the introduction of immunotherapy and targeted therapies(6). However, 5-year survival of metastatic melanoma patients remain low with an estimated 35% survival rate(7).

Until now, there is no reliable diagnostic or prognostic blood marker in advanced melanoma, with the exception of LDH serum levels for prognosis in stage IV melanoma patients(8).

Secreted protein acidic and rich in cysteine (SPARC) is a matricellular protein involved in tissue remodeling, morphogenesis and angiogenesis mechanisms in several cancers such as cutaneous melanoma or lung cancer(9,10). SPARC influences tumor micro-environment in

different ways, which can result in paradoxical effects on cancer proliferation and metastatic spreading(11). Notably, data have suggested that SPARC overexpression could be a marker of aggressiveness or local invasion in melanoma(12). Higher SPARC serum levels were also suggested as a marker for melanoma detection at early stage(13).

This study aimed to assess the correlation between circulating SPARC and the response to treatment in patients with advanced melanoma.

MÉTHODES

1. Study design

This was a longitudinal and monocentric study taking place in the dermatology department of Angers University Hospital from November 2022 to April 2024. This study received approval of the local ethic committee. Blood samples were collected in a biobank authorized by the French « Comité de Protection des Personnes ».

2. Patient eligibility

Inclusion criteria were patients older than 18 years, suffering from advanced melanoma (stage IIB-IV melanomas) and receiving a systemic treatment (immunotherapy, targeted therapy, chemotherapy or else, at discretion of their referral physician). Patients were excluded if they could not receive any cancer therapy, could not maintain follow-up at our center or were declared incompetent. All patients gave their written informed consent. Patient characteristics and follow-up data were collected from electronic files.

3. Disease evaluation

Disease evaluation was performed with total-body scan or PET-scan along with encephalic MRI, at the beginning of the treatment and every 3 months thereafter. Response to treatment was categorized as complete response (CR), partial response (PR), stable disease (SD), progressive disease (PD) or death (D) and was assessed blindly from SPARC serum measurements.

For analysis, we categorized patients in a « responder » and « non-responder » binary status. Responder group includes patients with « complete response » (CR), « partial response » (PR)

or « stable disease » (SD), non-responder group consisted with « disease progression » (DP) or « death » (D) outcome.

4. SPARC serum measurements

Blood samples were collected at the beginning of the treatment and every 3 months in each patient included. SPARC serum levels were analyzed with Quantikine® human SPARC ELISA kit from R&D systems®, according to the manufacturer protocol.

5. Statistical analysis

Statistical analysis was performed using the R software (version 4.0.5). Type 1 error rate for all statistical analysis was set at 0.05.

RÉSULTATS

1. Baseline characteristics

All baseline characteristics and demographics are listed in Table 1. 45 patients were included, 29 of them (64.4%) were male, 16 female (35.6%) with a median age of 65 years old at inclusion. Primitive melanoma was most frequently located on the inferior limbs (37.8%) or the trunk (26.7%). Half of the primitive melanomas were of the Superficial Spreading Melanoma (SSM) subtype (44.4%), and noticeably 11 (24.4%) were of an undetermined subtype. 66.6% of primitive melanomas were staged at least pT3. 65.9% of the patients included were at stage IV of the disease. Among them, median metastatic site number was 2, with the most frequent being lungs and liver. Median delay between primitive melanoma diagnosis and stage III or IV progression was 8 months, with 91.4% patients at stage III or IV at diagnosis (29 and 62% respectively). 38% patients were *BRAF*-mutant. Baseline LDH levels were at a mean of 222 ranging from 142 to 1365. 3 patients (6.67%) were receiving a treatment with metformin. The median follow-up was 9 months.

1.1. Table 1 : Descriptive table of the population

VARIABLES	N=45	NA*
Sex		0
Male	29 (64.4%)	
Female	16 (35.6%)	
Age	65.0	0
Primitive melanoma site		0
Head and neck	10 (22.2%)	
Trunk	12 (26.7%)	
Upper limbs	2 (4.44%)	
Lower limbs	17 (37.8%)	
Unknown	3 (6.67%)	
Autre	1 (2.22%)	
Histological subtype		0
SSM	20 (44.4%)	
Acrolentiginous	5 (11.1%)	
Nodular	6 (13.3%)	
Desmosplastic	1 (2.22%)	
Lentigo maligna	1 (2.22%)	
Mucosal	1 (2.22%)	
Unknown	11 (24.4%)	
Stage of the disease		0
IIB	2 (4.55%)	
IIC	1 (2.27%)	
IIIA	4 (9.09%)	
IIIB	4 (9.09%)	
IIIC	5 (11.1%)	
IV	29 (65.9%)	
T stage		0
Tis	1 (2.22%)	
T1a	1 (2.22%)	
T2a	7 (15.6%)	
T2b	1 (2.22%)	
T3a	5 (11.1%)	
T3b	6 (13.3%)	
T4a	5 (11.1%)	

T4b	14 (31,1%)	
Tx	5 (11.1%)	
Number of metastatic sites	2.00	0
Tumor genotype		0
BRAF-mutant	24 (53.3%)	
BRAF wild type	21 (46.6%)	
Initial LDH	222	0
Diagnostic delay from diagnosis to stage	8.00	1
Metformin treatment		0
No	42 (93.3%)	
Yes	3 (6.67%)	
Inclusion treatment type		0
Adjuvant	14 (31.1%)	
Metastatic setting	31 (68.8%)	
Treatment group		0
Nivolumab + Ipilimumab	16 (35.53%)	
Nivolumab or Pembrolizumab only	20 (44.4%)	
BRAF + MEK inhibitors	6 (13.3%)	
Dacarbazine	2 (4.44%)	
Others	1 (2.22%)	
Reason for discontinuation of inclusion		0
Complete response	1 (2.22%)	
Progression	13 (28.8%)	
Side effects	7 (15.52%)	
Death	3 (6.6%)	
No discontinuation of initial treatment	21 (46.6%)	
Initial SPARC	28.9	8
Disease imaging assessment		4
Complete response	14 (34.1%)	
Partial response	2 (4.88%)	
Progression	25 (61.0%)	

*NA = number of missing data.

Qualitative data are described using counts and frequencies.

Quantitative data are described using the median and interquartile range [1st quartile; 3rd quartile].

2. Treatment

Most of the patients (80%) were treated by immunotherapy at inclusion, including bithérapie with NIVOLUMAB and IPILIMUMAB. Among them, 14 patients (31.1% of total) were in the adjuvant setting. Six (13.3%) were receiving targeted therapies at inclusion (either ENCORAFENIB-BINIMETINIB or DABRAFENIB-TRAMETINIB).

3. SPARC serum levels correlate with *BRAF* mutation status

In the univariate analysis, SPARC levels were significantly associated with *BRAF*-mutated status ($p = 0,019$) (see Table 2.1). This was confirmed in the multivariate analysis with a mean SPARC serum concentration higher by 18,946 points 95%CI [-33,267, -4,631] in *BRAF*-mutant melanoma patients ($p = 0,0154$) (see Table 2.2).

4. Responders to treatment tend to have higher SPARC concentrations

Univariate and multivariate analysis were at limit of significance, showing a tendency for higher SPARC serum levels in the responder group by 10 points, respectively with p-values of 0,052 and 0,059.

There was no correlation between SPARC concentrations and age, gender, disease stage, LDH levels at diagnosis or treatment used. SPARC serum levels were lower in the D group compared to other response types, and the difference was only statistically significant when comparing the SD to D groups, and therefore was not included in the multivariate analysis (See Tables 2.1 and 2.2).

4.1. SPARC serum levels trajectories

4.1.1. Table 2.1 : Univariate analysis

Variables	Coefficient	IC [95%]	p-val
Age	0.297	-0.283,0.896	0.305
Sex			
1 (ref)	-	-	-
2	10.859	-5.132,27.414	0.194
Stage of the disease			
(ref)	-	-	-
IIC	1.746	-65.569, 69.459	0.963
IIIA	-7.819	-55.045, 40.634	0.773
IIIB	3.888	-45.618, 50.402	0.885
IIIC	3.140	41.315, 49.104	0.902
IV	-0.872	-42.167, 41.692	0.970
Genotype			
<i>BRAF</i> mutant (ref)	-	-	-
<i>BRAF</i> wild-type	-17.194	-30.825, -3.700	0.019
Initial LDH	0.013	-0.006, 0.032	0.178
Treatment type			
Adjuvant (ref)	-	-	-
Immunotherapy	6.119	-9.421, 21.986	0.462
Targeted therapy	17.907	-5.371, 41.170	0.159
Other	-5.781	-33.620, 22.197	0.701
Disease assessment			
Death (ref)	-	-	-
Complete response	19.885	-34.046, 72.775	0.472
Partial response	38.619	-15.287, 92.045	0.168
Stable disease	88.006	29.346, 148.398	0.005
Progression	22.378	-31.030, 75.347	0.419
Response to treatment			
Non-responder (ref)	-	-	-
Responder	11.302	-0.324, 22.713	0.052

4.1.2. Table 2.2 : Multivariate analysis

Variables	Coefficient	CI [95%]	p-val
Genotype			
<i>BRAF</i> mutant (ref)	-	-	-
<i>BRAF</i> wild-type	-18.946	-33.267, -4.631	0.0154
Treatment response			
Non-responders (ref)	-	-	-
Responders	10.730	-0.667, 21.680	0.059

5. SPARC serum levels were more variable among *BRAF*-mutant melanoma patients through examination

SPARC concentrations were reported for each patient through time in Figures 1.1 and 1.2. *BRAF*-mutant melanoma patients had more variable SPARC levels compared to *BRAF* wild-type patients. We could also observe a steady decrease in SPARC levels among wild-type patients. We used the same strategy to observe SPARC serum levels through time among categorized patients into responder or non-responder groups. Individual trajectories and mean curves show a mean decrease of SPARC levels through time among non-responders. These data were confirmed in the exploratory analysis in Figure 2 with violin plots reflecting the dispersion of values for responders and non-responders.

5.1. Figure 1 : SPARC evolution through time

Figure 1.1 : SPARC evolution through time according to tumoral genotype

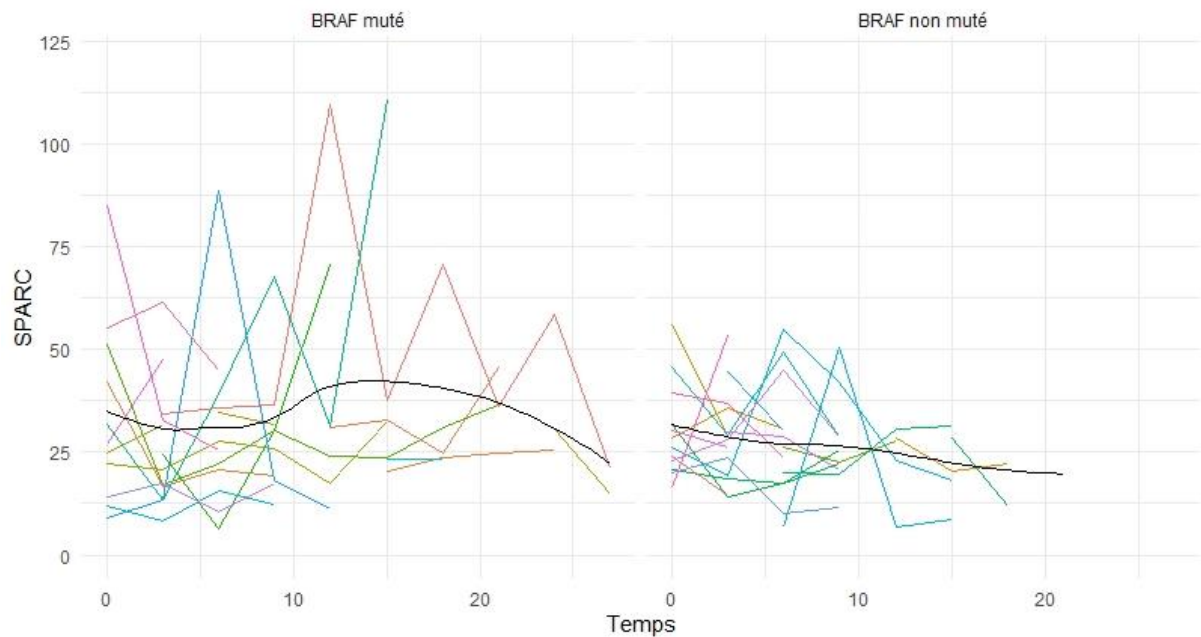


Figure 1.1 : SPARC serum levels as individual trajectories and mean concentrations through time according to tumoral genotype

5.1.1. Figure 1.2 : SPARC evolution through time according to treatment response

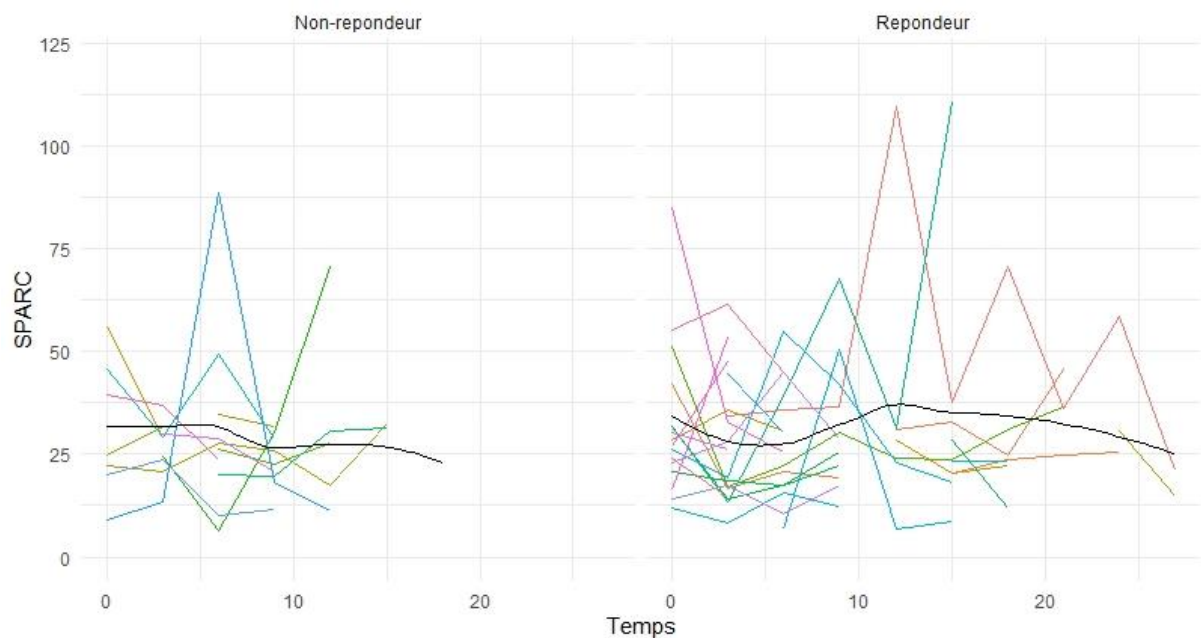


Figure 1.2 : SPARC serum levels as individual trajectories and mean concentrations through time according to treatment response

5.2. Figure 2 : SPARC dispersion according to treatment response

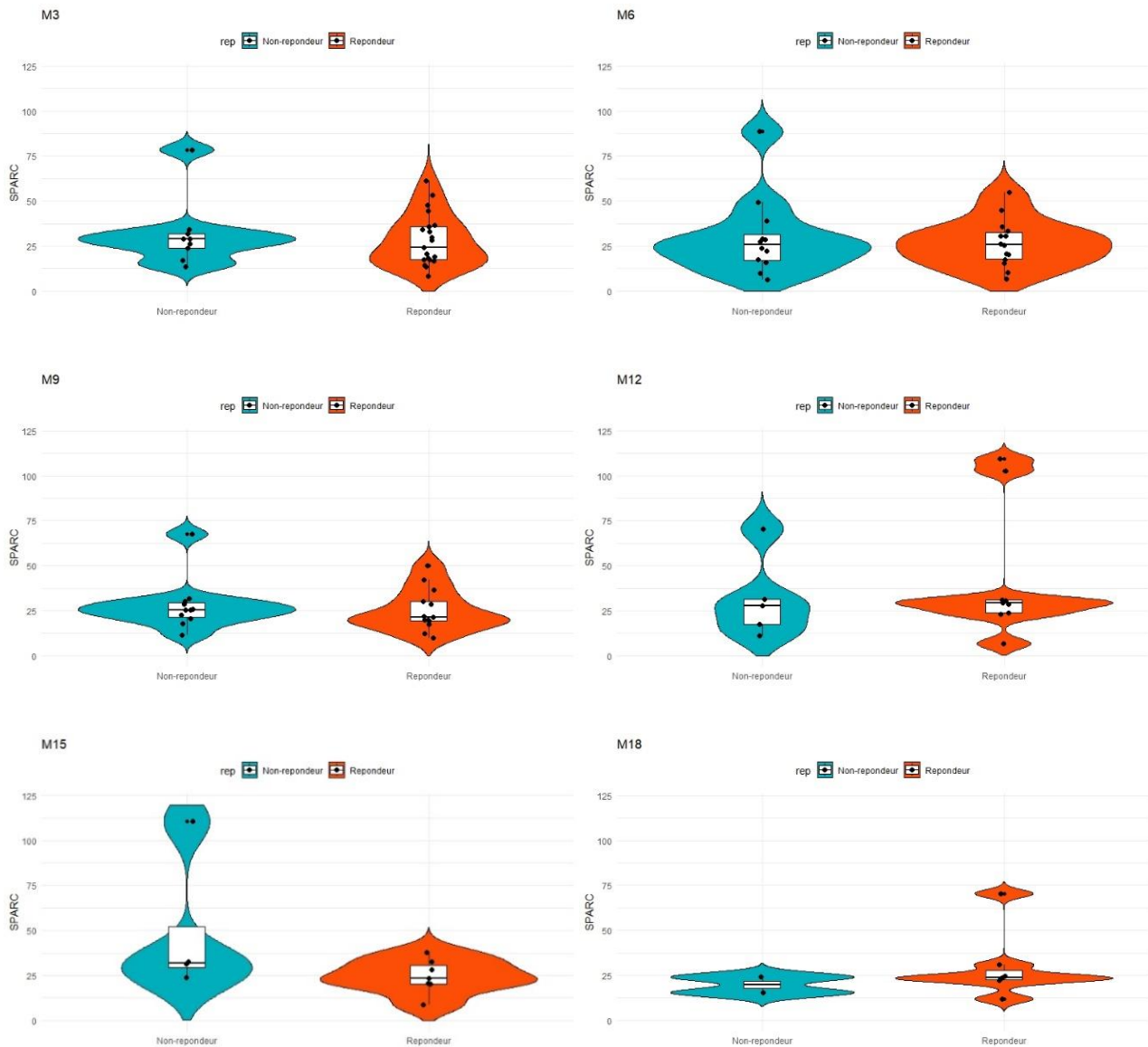


Figure 2 : Violin-plots illustrating SPARC serum levels dispersion through time according to treatment response

6. Baseline SPARC levels could help predict response to treatment among *BRAF*-mutant patients

Baseline SPARC concentrations were compared between responders and non-responders among *BRAF* mutated patients (see Figure 3). SPARC serum levels were significantly higher in the responder group than in the non-responder group.

6.1. Figure 3 : Baseline SPARC levels

6.1.1. Figure 3.1 : SPARC dispersion according to tumoral genotype

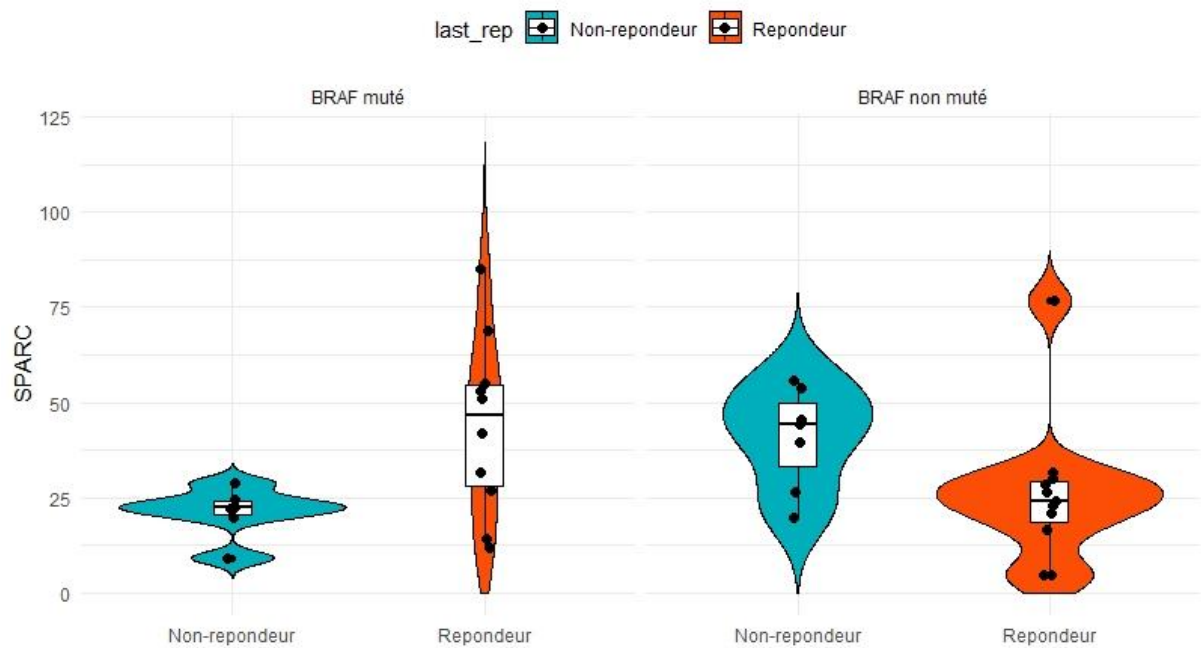


Figure 3.1 : Baseline SPARC dispersion according to tumoral genotype

6.1.2. Figure 3.2 : Baseline SPARC according to baseline LDH

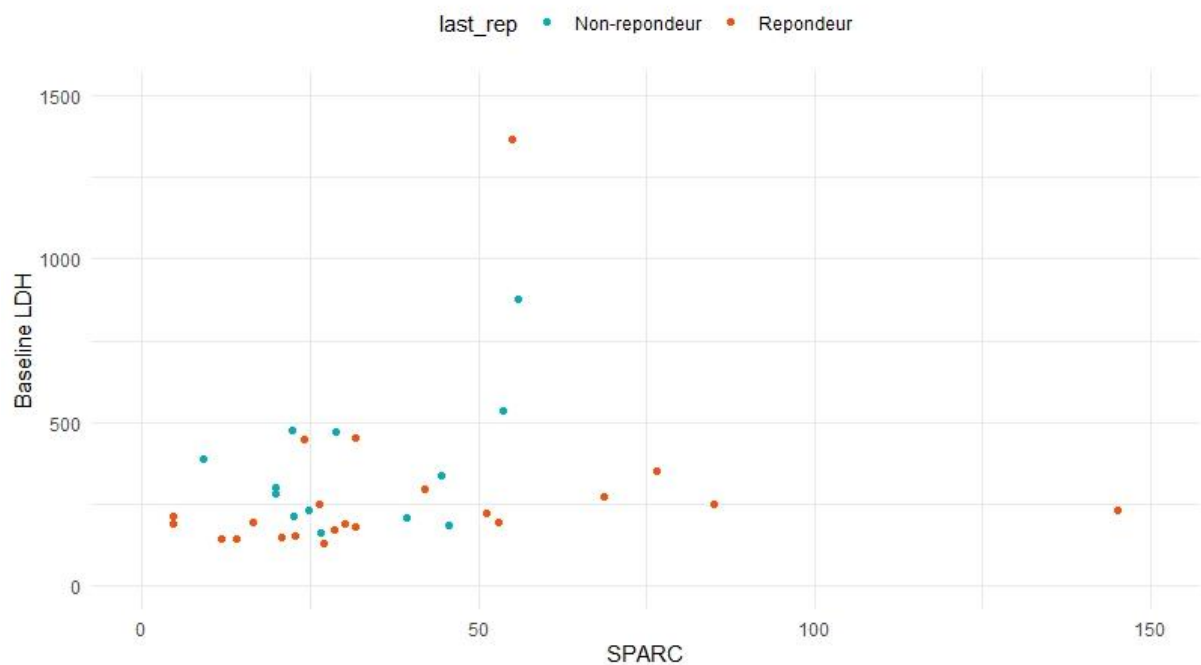


Figure 3.2 : Baseline SPARC serum levels according to baseline LDH, no correlation found

DISCUSSION ET CONCLUSION

This study showed that SPARC serum levels were significantly higher in patients with *BRAF*-mutant melanomas. Studies have shown that SPARC expression dysregulation could be involved in the resistance to BRAF/MEK inhibitors. It was shown that highly expressive SPARC *BRAF*-mutant tumors were highly sensitive to systemic therapies(15). Moreover, upregulating SPARC expression *via* the inhibition of HDAC10 (histone deacetylase that regulates SPARC expression in melanoma) could restore the response of melanoma cells to *BRAF* inhibitors(16). Therefore, higher SPARC serum levels could correlate with a better answer to *BRAF* inhibitors, as we witnessed in this study. However the link between *BRAF* activation and SPARC is yet to be understood.

There was no difference in SPARC levels depending on the type of treatment. Guidelines currently recommend using immunotherapy as first line of treatment, regardless of *BRAF* status. Targeted therapies are a valuable option for *BRAF*-mutant melanoma, and its indication as first or second line of treatment is left to discretion of the clinician depending on the aggressiveness of the disease and its initial tumor burden(17,18). As such, our immunotherapy group included both wild-type and *BRAF*-mutant melanomas. It is thus unclear whether immunotherapy has an effect on SPARC concentrations in *BRAF*-mutant patients only as there were not enough patients to have subgroup analysis. Evaluation of SPARC levels in melanoma treated with targeted therapies could help better understand the link between *BRAF*-mutant melanoma, response to treatment, and the role of SPARC, but the number of patients was too low in our study.

Furthermore, this study showed that SPARC concentrations tend to be higher in responder patients compared to non-responders. Our study was not designed to assess SPARC levels

among responder and non-responders depending on *BRAF* mutation status and thus, no analysis on SPARC concentrations and response to treatment among *BRAF*-mutant melanoma was performed.

It is relevant to note that high baseline LDH, a renowned prognosis factor in metastatic melanoma, do not seem to correlate with high baseline SPARC. To our knowledge, no study has yet assessed LDH and SPARC concentrations among advanced melanoma patients.

The ambivalent and sometimes paradoxical effects of SPARC in the oncology field and especially in melanoma make it difficult to analyze the results of this study. Indeed, SPARC could have opposite roles depending on the stage of the disease or the treatment administered. It has been reported that higher endogenous SPARC concentrations in melanoma cells have been sometimes associated with inhibition of tumor growth and induction of apoptosis(19,20), and sometimes with the invasive phenotype of tumor cells(21). SPARC has also been reported in the epithelial-to-mesenchymal transition in melanoma cells, and could explain its role in tumor aggressiveness(22).

Moreover, it is not possible to know if SPARC detected in the serum of patients was secreted by melanoma cells or other cell types. Indeed, SPARC is also secreted by endothelial cells for example(23), SPARC expression is not specific of tumoral cells or its environment. It is therefore crucial to exclude potential confounders for future studies. This could also explain high variability in its concentrations. However, it seems likely that SPARC could reflect melanoma growth independently from circulating SPARC(24).

One study previously showed that metformin in association with binimetinib could have an antitumor effect on melanoma cells by suppressing the expression of SPARC(25). This was the

reason we assessed the use of metformin among our patients to prevent a potential confounder, however metformin intake was too low in our population to show any implication.

There are some limitations in this study. One could argue that our sample size was too small to meet our primary endpoint, and therefore we lacked power to show statistical significance in the correlation between SPARC serum levels and response to treatment. This lack of power could also result from a too heterogenous sample of patients.

Since this study is the first at this scale to assess SPARC behavior in advanced melanoma patients at the whole-body level, we made the choice to include advanced melanoma patients regardless of *BRAF* mutation status or type of treatment, and at different stages of the disease, with an adjuvant or curative approach. Its aim was to better reflect the population of melanoma patients treated with systemic therapies nowadays, and help orient further studies on SPARC role in advanced melanoma.

This study and its exploratory design did not have enough power to evaluate statistically SPARC serum variation at every disease radiological evaluation. Still, exploratory curves showing SPARC serum levels through time depending on the response to treatment suggest greater variability among responders. Greater dispersion was also observed among *BRAF*-mutant patients, without statistical test performed due to low sample size. Further studies assessing SPARC serum levels through time, especially among *BRAF*-mutant melanoma patients, could be relevant to better understand the behavior of SPARC serum levels depending on the outcome of the disease. We could hypothesize that SPARC could help predict acquired resistance to BRAF/MEK inhibitors in *BRAF* mutant patients. This could guide the clinician in switching the treatment earlier.

Overall, our explorative study is the first to assess SPARC concentrations among melanoma patients at this magnitude. It showed that SPARC serum levels are higher among patient with *BRAF*-mutant advanced melanoma, and tend to be higher among responder patients. This study calls for future research to better understand the kinetics of SPARC levels among patients with advanced melanoma, especially *BRAF*-mutant.

CONCLUSION, APPORTS DE L'ETUDE ET PERSPECTIVES

Il s'agit d'une étude exploratoire sur le potentiel intérêt du dosage de SPARC comme biomarqueur pronostique et de suivi chez les patients atteints de mélanome avancé, quel que soit le traitement reçu et le statut mutationnel tumoral.

Elle a montré de manière significative des concentrations de SPARC plus élevées chez les patients atteints de mélanomes avancés *BRAF*-mutés. Elle a également montré des valeurs de SPARC plus élevées chez les patients répondant aux traitements systémiques, bien que cette corrélation ne soit pas statistiquement significative.

Bien qu'elle n'ait pas pu démontrer l'intérêt du suivi de SPARC chez tous les patients atteints de mélanome avancé, notre étude appelle à des explorations complémentaires, en particulier chez les patients ayant un mélanome *BRAF*-muté qui représentent près de la moitié des patients atteints de mélanome avancé.

Des études futures pourraient permettre de mieux comprendre le rôle de SPARC dans l'histoire naturelle du mélanome. Mieux comprendre les trajectoires sériques de cette protéine chez les patients traités pour un mélanome avancé permettrait d'identifier son potentiel intérêt comme biomarqueur de réponse thérapeutique dans cette pathologie.

BIBLIOGRAPHIE

1. Institut national du cancer. Panorama des cancers 2023 [Internet]. 2023 [cité 2 oct 2024]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Panorama-des-cancers-en-France-edition-2023>
2. Zhang T, Dutton-Regester K, Brown KM, Hayward NK. The genomic landscape of cutaneous melanoma. *Pigment Cell Melanoma Res.* mai 2016;29(3):266-83.
3. Ottaviano M, Giunta E, Tortora M, Curvietto M, Attademo L, Bosso D, et al. BRAF Gene and Melanoma: Back to the Future. *IJMS.* 27 mars 2021;22(7):3474.
4. Schadendorf D, Van Akkooi ACJ, Berking C, Griewank KG, Gutzmer R, Hauschild A, et al. Melanoma. *The Lancet.* sept 2018;392(10151):971-84.
5. Garbe C, Amaral T, Peris K, Hauschild A, Arenberger P, Basset-Seguin N, et al. European consensus-based interdisciplinary guideline for melanoma. Part 2: Treatment - Update 2022. *Eur J Cancer.* juill 2022;170:256-84.
6. Lazaroff J, Bolotin D. Targeted Therapy and Immunotherapy in Melanoma. *Dermatologic Clinics.* janv 2023;41(1):65-77.
7. National Institute Cancer. Melanoma of the Skin-Cancer Stat Facts [Internet]. [cité 2 oct 2024]. Disponible sur: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/melan.html>
8. Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, Sondak VK, Long GV, Ross MI, et al. Melanoma staging: Evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA A Cancer J Clinicians.* nov 2017;67(6):472-92.
9. Meling MT, Kiniwa Y, Ogawa E, Sato Y, Okuyama R. Increased expression of secreted protein acidic and rich in cysteine and tissue inhibitor of metalloproteinase-3 in epidermotropic melanoma metastasis. *J Dermatol.* nov 2021;48(11):1772-9.

10. Sun W, Feng J, Yi Q, Xu X, Chen Y, Tang L. SPARC acts as a mediator of TGF- β 1 in promoting epithelial-to-mesenchymal transition in A549 and H1299 lung cancer cells. *BioFactors*. sept 2018;44(5):453-64.
11. Tai IT, Tang MJ. SPARC in cancer biology: Its role in cancer progression and potential for therapy. *Drug Resistance Updates*. déc 2008;11(6):231-46.
12. Alonso SR, Tracey L, Ortiz P, Pérez-Gómez B, Palacios J, Pollán M, et al. A High-Throughput Study in Melanoma Identifies Epithelial-Mesenchymal Transition as a Major Determinant of Metastasis. *Cancer Research*. 1 avr 2007;67(7):3450-60.
13. Ikuta Y, Nakatsura T, Kageshita T, Fukushima S, Ito S, Wakamatsu K, et al. Highly Sensitive Detection of Melanoma at an Early Stage Based on the Increased Serum Secreted Protein Acidic and Rich in Cysteine and Glypican-3 Levels. *Clinical Cancer Research*. 15 nov 2005;11(22):8079-88.
14. Ruiz EM, Alhassan SA, Errami Y, Abd Elmageed ZY, Fang JS, Wang G, et al. A Predictive Model of Adaptive Resistance to BRAF/MEK Inhibitors in Melanoma. *IJMS*. 7 mai 2023;24(9):8407.
15. Ling H, Li Y, Peng C, Yang S, Seto E. HDAC10 inhibition represses melanoma cell growth and BRAF inhibitor resistance via upregulating SPARC expression. *NAR Cancer*. juin 2024;6(2):zcae018.
16. Ascierto PA, Casula M, Bulgarelli J, Pisano M, Piccinini C, Piccin L, et al. Sequential immunotherapy and targeted therapy for metastatic BRAF V600 mutated melanoma: 4-year survival and biomarkers evaluation from the phase II SECOMBIT trial. *Nat Commun*. 2 janv 2024;15(1):146.
17. Atkins MB, Lee SJ, Chmielowski B, Tarhini AA, Cohen GI, Truong TG, et al. Combination Dabrafenib and Trametinib Versus Combination Nivolumab and Ipilimumab for Patients With

Advanced BRAF -Mutant Melanoma: The DREAMseq Trial—ECOG-ACRIN EA6134. JCO. 10 janv 2023;41(2):186-97.

18. Fenouille N, Puissant A, Tichet M, Zimniak G, Abbe P, Mallavialle A, et al. SPARC functions as an anti-stress factor by inactivating p53 through Akt-mediated MDM2 phosphorylation to promote melanoma cell survival. *Oncogene*. 8 déc 2011;30(49):4887-900.

19. Horie K, Tsuchihara M, Nakatsura T. Silencing of secreted protein acidic and rich in cysteine inhibits the growth of human melanoma cells with G1 arrest induction. *Cancer Science*. avr 2010;101(4):913-9.

20. Girotti MR, Fernández M, López JA, Camafeita E, Fernández EA, Albar JP, et al. SPARC Promotes Cathepsin B-Mediated Melanoma Invasiveness through a Collagen I/ $\alpha 2\beta 1$ Integrin Axis. *Journal of Investigative Dermatology*. déc 2011;131(12):2438-47.

21. Salvatierra E, Alvarez MJ, Leishman CC, Rivas Baquero E, Lutzky VP, Chuluyan HE, et al. SPARC Controls Melanoma Cell Plasticity through Rac1. Acott TS, éditeur. *PLoS ONE*. 6 août 2015;10(8):e0134714.

22. Defresne F, Bouzin C, Grandjean M, Dieu M, Raes M, Hatzopoulos AK, et al. Preconditioned Endothelial Progenitor Cells Reduce Formation of Melanoma Metastases through SPARC-Driven Cell-Cell Interactions and Endocytosis. *Cancer Research*. 15 juill 2011;71(14):4748-57.

23. Prada F, Benedetti LG, Bravo AI, Alvarez MJ, Carbone C, Podhajcer OL. SPARC Endogenous Level, rather than Fibroblast-Produced SPARC or Stroma Reorganization Induced by SPARC, Is Responsible for Melanoma Cell Growth. *Journal of Investigative Dermatology*. nov 2007;127(11):2618-28.

24. Lee E, Kwon Y, Kim J, Park D, Lee Y. Antitumor Effect of Metformin in Combination with Binimetinib on Melanoma Cells. *Dev Reprod*. juin 2021;25(2):93-104.

FIGURES

1. Figure 1 : Evolution de SPARC dans le temps

1.1. Figure 1.1 : Evolution de SPARC dans le temps selon le génotype

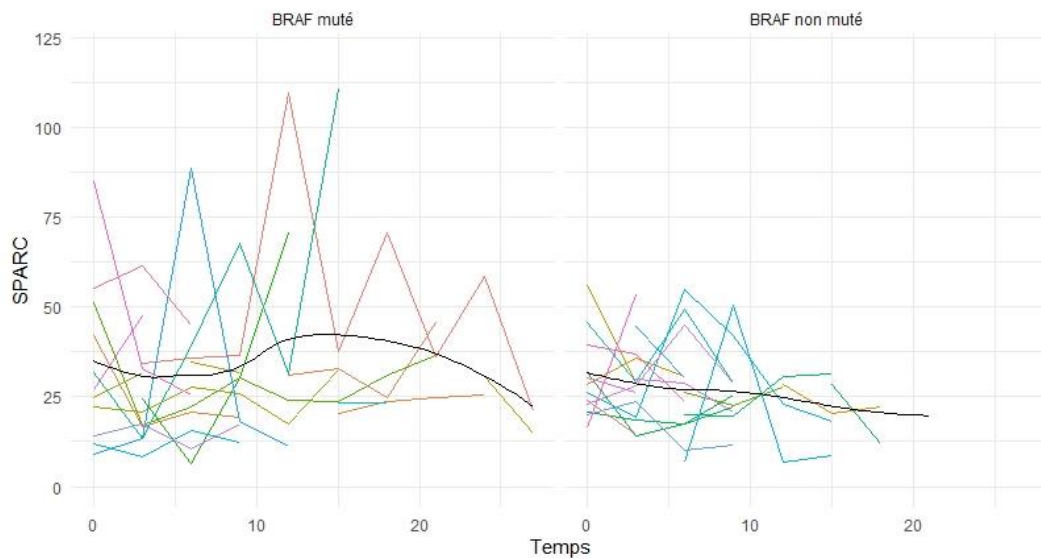


Figure 1.1 : Concentrations sériques de SPARC en fonction du temps, trajectoires individuelles et concentrations moyennes en fonction du génotype tumoral

1.2. Figure 1.2 : Évolution de SPARC dans le temps selon la réponse thérapeutique

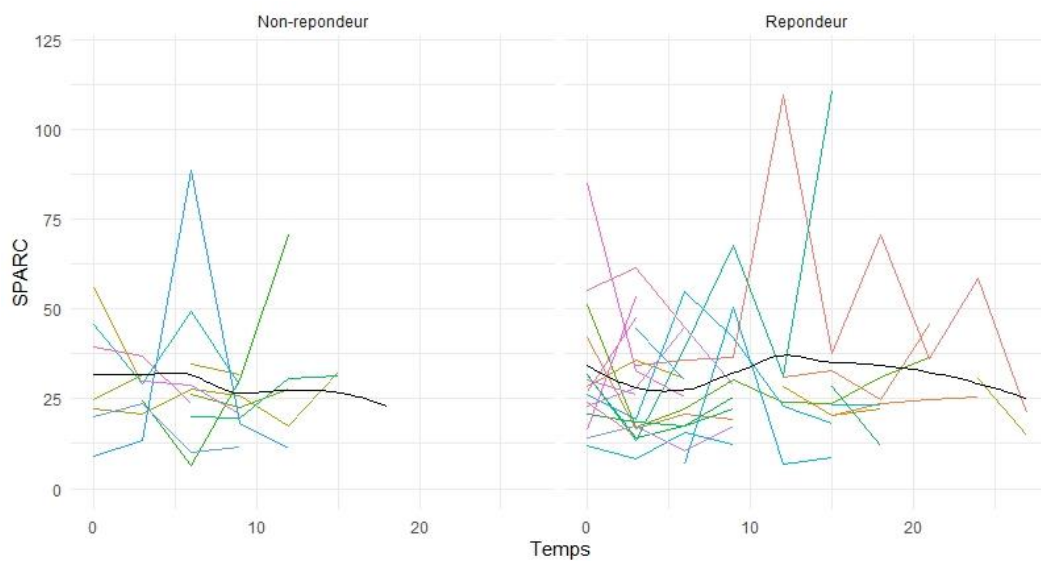


Figure 1.2 : Concentrations sériques de SPARC en fonction du temps, trajectoires individuelles et concentrations moyennes en fonction de la réponse au traitement

2. Figure 2 : Répartition de SPARC selon la réponse au traitement

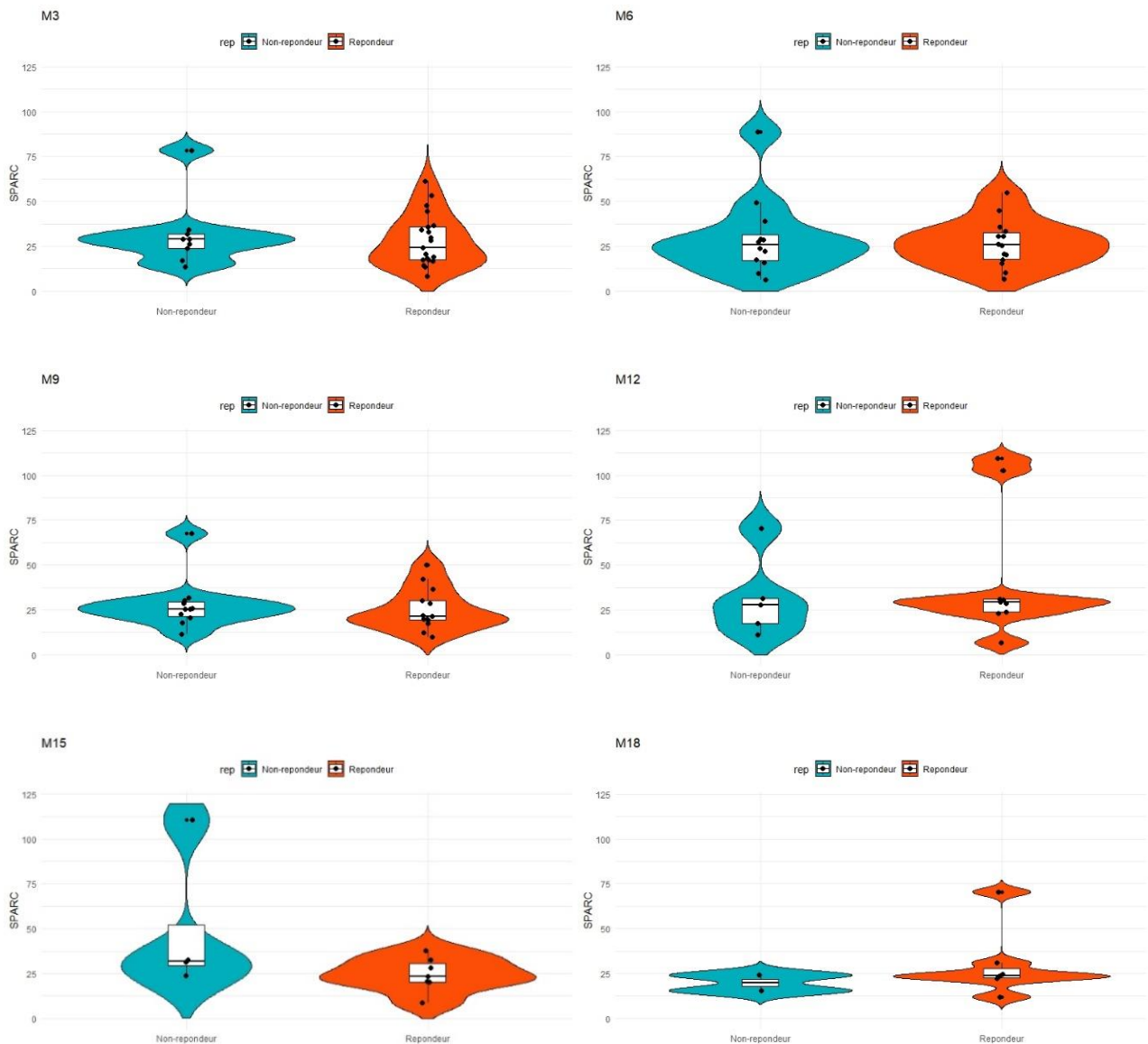


Figure 2 : Violin-plots représentant la dispersion de la concentration sérique de SPARC en fonction de la réponse au traitement

3. Figure 3 : Analyses en sous-groupes

3.1. Dispersion de SPARC selon le génotypage tumoral

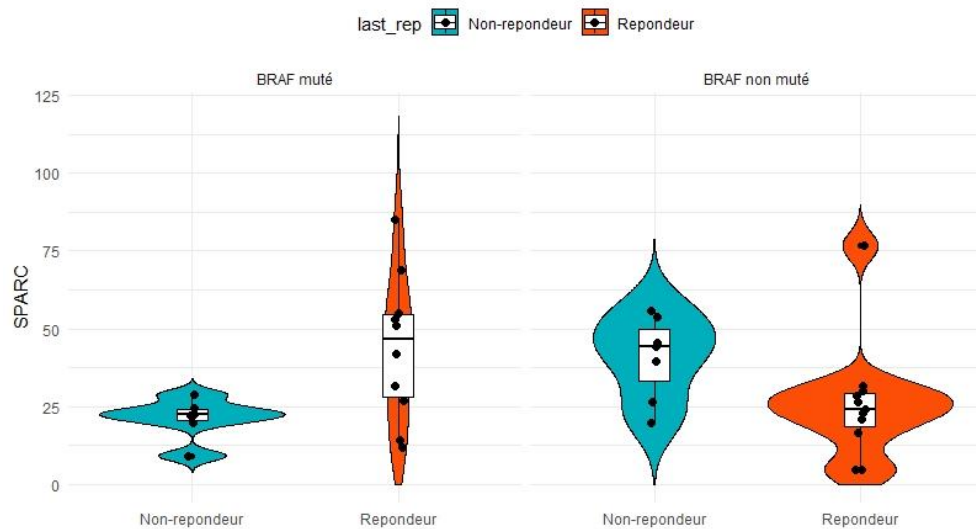


Figure 3.1 : Violin-plots représentant la dispersion des concentrations initiales de SPARC en fonction du génotype tumoral

3.2. Dispersion de SPARC selon le taux initial de LDH

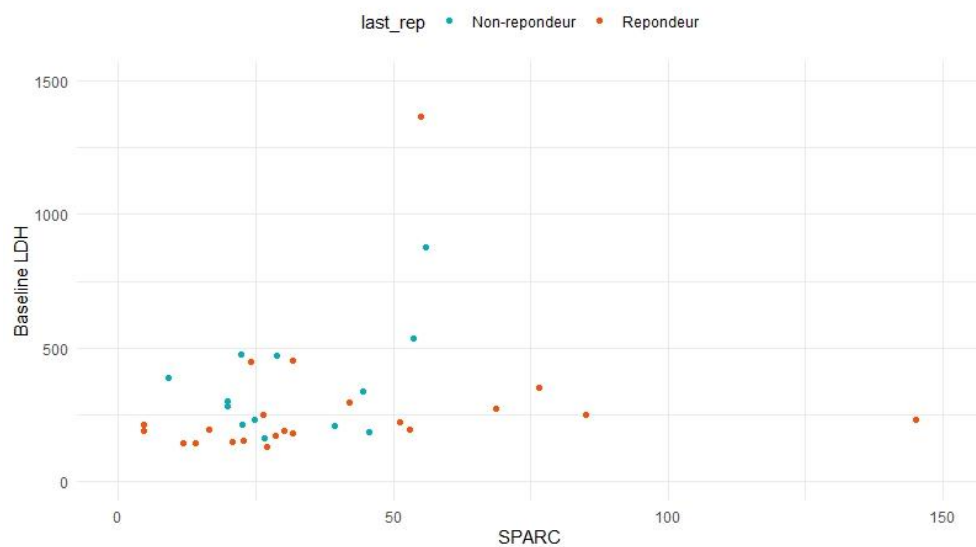


Figure 3.2 : Concentrations initiales de SPARC en fonction des valeurs initiales de LDH, absence de corrélation retrouvée

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Evolution de SPARC dans le temps.....	17
Figure 1.1 : Evolution de SPARC dans le temps selon le génotype.....	17
Figure 1.2 : Evolution de SPARC dans le temps selon la réponse thérapeutique.....	17
Figure 2 : Répartition de SPARC selon la réponse au traitement.....	18
Figure 3 : Analyses en sous-groupes.....	19
Figure 3.1 : Dispersion de SPARC selon le génotypage tumoral.....	19
Figure 3.2 : Dispersion de SPARC selon le taux initial de LDH	19

TABLEAUX

1. Tableau 1 : Tableau descriptif de la population

VARIABLES	N=45	NA*
Sexe		0
1	29 (64.4%)	
2	16 (35.6%)	
Age	65.0	0
Site du primitif		0
Autre	1 (2.22%)	
Inconnu	3 (6.67%)	
Membres inferieurs	17 (37.8%)	
Membres supérieurs	2 (4.44%)	
Tête et cou	10 (22.2%)	
Tronc	12 (26.7%)	
Type histologique		0
Acrolentigineux	5 (11.1%)	
Desmosplastique	1 (2.22%)	
Dubreuilh	1 (2.22%)	
Inconnu	11 (24.4%)	
Muqueux	1 (2.22%)	
Nodulaire	6 (13.3%)	
SSM	20 (44.4%)	
Stade		0
IIB	2 (4.55%)	
IIC	1 (2.27%)	
IIIA	4 (9.09%)	
IIIB	4 (9.09%)	
IIIC	5 (11.1%)	
IV	29 (65.9%)	
Stade T		0
Tis	1 (2.22%)	
T1a	1 (2.22%)	
T2a	7 (15.6%)	
T2b	1 (2.22%)	

T3a	5 (11.1%)	
T3b	6 (13.3%)	
T4a	5 (11.1%)	
T4b	14 (31,1%)	
Tx	5 (11.1%)	
Nombre de sites métastatiques	2.00	0
LDH initiales	222	0
Délai entre diagnostic et stade III ou IV en	8.00	1
Traitement par Metformine		0
Non	42 (93.3%)	
Oui	3 (6.67%)	
Type de traitement à l'inclusion		0
Adjuvant	14 (31.1%)	
Métastatique	31 (68.8%)	
Groupe Traitement		0
Nivolumab+Ipilimumab	16 (35.53%)	
Nivolumab ou Pembrolizumab seul	20 (44.4%)	
Inhibiteurs de BRAF + MEK	6 (13.3%)	
Dacarbazine	2 (4.44%)	
Autre	1 (2.22%)	
Motif d'arrêt du traitement de l'inclusion		0
Absence d'arrêt de traitement	21 (46.6%)	
Décès	3 (6.6%)	
Effet indésirable	7 (15.52%)	
Progression	13 (28.8%)	
Rémission complète	1 (2.22%)	
SPARC initial	28.9	8
Imagerie		4
Progression	25 (61.0%)	
Réponse complète	14 (34.1%)	
Réponse partielle	2 (4.88%)	

*NA = nombre de données manquantes.

Les données qualitatives sont décrites à l'aide des effectifs et fréquences.

Les données quantitatives sont décrites via la médiane et l'écart interquartile [1er quartile ; 3eme quartile].

2. Trajectoires du taux sérique de SPARC

2.1. Tableau 2.1 : Analyse univariée

Analyse univariée afin de déterminer les variables potentiellement associées à l'évolution de SPARC au fil des mesures

Variables	Coefficient	CI [95%]	p-val
Age	0.297	-0.283, 0.896	0.305
Sexe			
1 (ref)	-	-	-
2	10.859	-5.132, 27.414	0.194
Stade			
(ref)	-	-	-
IIC	1.746	-65.569, 69.459	0.963
IIIA	-7.819	-55.045, 40.634	0.773
IIIB	3.888	-45.618, 50.402	0.885
IIIC	3.140	41.315, 49.104	0.902
IV	-0.872	-42.167, 41.692	0.970
Génotype			
<i>BRAF</i> muté (ref)	-	-	-
<i>BRAF</i> non-muté	-17.194	-30.825, -3.700	0.019
LDH initiales	0.013	-0.006, 0.032	0.178
Types de Traitement			
Adjuvant (ref)	-	-	-
Autres	-5.781	-33.620, 22.197	0.701
Immunothérapies	6.119	-9.421, 21.986	0.462
Thérapies ciblées	17.907	-5.371, 41.170	0.159
Imagerie			
Décès (ref)	-	-	-
Maladie stable	88.006	29.346, 148.398	0.005
Progression	22.378	-31.030, 75.347	0.419
Réponse complète	19.885	-34.046, 72.775	0.472
Réponse partielle	38.619	-15.287, 92.045	0.168
Réponse au traitement			
Non-répondeur (ref)	-	-	-
Répondeur	11.302	-0.324, 22.713	0.052

2.2. Tableau 2.2 : Analyse multivariée

Intégrer les variables significatives de la première étape en multivarié.

Variables	Coefficient	CI [95%]	p-val
Génotype			
<i>BRAF</i> muté (ref)	-	-	-
<i>BRAF</i> non-muté	-18.946	-33.267, -4.631	0.0154
Réponse au traitement			
Non-répondeur (ref)	-	-	-
Répondeur	10.730	-0.667, 21.680	0.059

La variable de réponse au traitement est à la limite de la significativité. En terme d'interprétation, nous pouvons dire ici que :

- Le taux moyen de SPARC chez les patients « *BRAF* non muté » est en moyenne inférieur de 19.0 unités par rapport aux patients « *BRAF* muté », toutes choses égales par ailleurs.
- Le taux moyen de SPARC chez les patients « Répondeur » est en moyenne supérieur de 10.7 unités par rapport aux patients « Non-répondeur », toutes choses égales par ailleurs.

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Tableau descriptif de la population.....	12
Tableau 2 : Trajectoires du taux sérique de SPARC.....	15
Tableau 2.1 : Analyse univariée.....	15
Tableau 2.2 : Analyse multivariée.....	16

TABLE DES MATIERES

SERMENT D'HIPPOCRATE.....	
RESUME.....	2
CONTEXTE DE L'ETUDE.....	4
INTRODUCTION	7
MÉTHODES	9
1. Study design	9
2. Patient eligibility	9
3. Disease evaluation	9
4. SPARC serum measurements	10
5. Statistical analysis	10
RÉSULTATS	11
1. Baseline characteristics	11
1.1. Table 1 : Descriptive table of the population	12
2. Treatment	14
3. SPARC serum levels correlate with <i>BRAF</i> mutation status	14
4. Responders to treatment tend to have higher SPARC concentrations	14
4.1. SPARC serum levels trajectories	15
4.1.1. Table 2.1 : Univariate analysis.....	15
4.1.2. Table 2.2 : Multivariate analysis	16
5. SPARC serum levels were more variable among <i>BRAF</i> -mutant melanoma patients through examination	16
5.1. Figure 1 : SPARC evolution through time	17
Figure 1.1 : SPARC evolution through time according to tumoral genotype	17
5.1.1. Figure 1.2 : SPARC evolution through time according to treatment response.....	17
5.2. Figure 2 : SPARC dispersion according to treatment response.....	18
6. Baseline SPARC levels could help predict response to treatment among <i>BRAF</i> -mutant patients	18
6.1. Figure 3 : Baseline SPARC levels.....	19
6.1.1. Figure 3.1 : SPARC dispersion according to tumoral genotype	19
6.1.2. Figure 3.2 : Baseline SPARC according to baseline LDH	19
DISCUSSION ET CONCLUSION	20
CONCLUSION, APPORTS DE L'ETUDE ET PERSPECTIVES	24
BIBLIOGRAPHIE.....	25
FIGURES.....	28
1. Figure 1 : Evolution de SPARC dans le temps	28
1.1. Figure 1.1 : Evolution de SPARC dans le temps selon le génotype	28
1.2. Figure 1.2 : Évolution de SPARC dans le temps selon la réponse thérapeutique	28
2. Figure 2 : Répartition de SPARC selon la réponse au traitement.....	29
3. Figure 3 : Analyses en sous-groupes	30

3.1.	Dispersion de SPARC selon le génotypage tumoral.....	30
3.2.	Dispersion de SPARC selon le taux initial de LDH.....	30
LISTE DES FIGURES		31
TABLEAUX		32
1.	Tableau 1 : Tableau descriptif de la population	32
2.	Trajectoires du taux sérique de SPARC.....	34
2.1.	Tableau 2.1 : Analyse univariée.....	34
2.2.	Tableau 2.2 : Analyse multivariée	35
LISTE DES TABLEAUX.....		36
TABLE DES MATIERES		37

Evolution de la concentration sérique de SPARC chez les patients atteints de mélanome avancé

RÉSUMÉ

Introduction : Le mélanome est un cancer cutané hautement létal avec des taux d'incidence et de mortalité en augmentation. Les mutations d'oncogènes tels que BRAF favorisent son développement. La réponse au traitement s'est améliorée depuis l'utilisation des inhibiteurs de points de contrôle immunitaires (ICI) et des thérapies ciblées, mais le taux de survie à 5 ans pour le mélanome métastatique reste faible. Secreted Protein Acidic and Rich in Cystein (SPARC) est une protéine matricielle impliquée dans des mécanismes de remodelage tissulaire, de morphogenèse et d'angiogenèse dans plusieurs cancers tels que le mélanome, mais ses effets sur la prolifération et la propagation métastatique du cancer restent obscurs. Cette étude visait à évaluer la corrélation entre les taux circulants de SPARC et la réponse au traitement chez les patients atteints de mélanome avancé.

Matériels et Méthodes : Cette étude prospective longitudinale était menée au CHU d'Angers de novembre 2022 à avril 2024 et incluait des patients adultes atteints de mélanome avancé (stade IIB-IV) recevant un traitement systémique. Tous les 3 mois, des prélèvements sanguins évaluaient les taux sériques de SPARC et une évaluation de la maladie était réalisée à l'aide de scanners corps entier ou de TEP-scanners et d'IRMIRM encéphaliques.

Résultats : Les taux sériques de SPARC étaient significativement plus élevés chez les patients avec un statut BRAF muté ($p = 0,0154$) et montraient une tendance à des valeurs plus élevées chez les répondeurs ($p = 0,059$). Aucune corrélation n'a été retrouvée entre les taux de SPARC et l'âge, le sexe, le stade de la maladie, les concentrations initiales de LDH ou le type de traitement. Les concentrations de SPARC étaient plus variables chez les patients mutés BRAF et diminuaient régulièrement chez les patients non mutés.

Discussion : Une expression dérégulée de SPARC peut contribuer à la résistance aux inhibiteurs de BRAF/MEK, les tumeurs BRAF mutées exprimant fortement SPARC montrant une sensibilité accrue aux thérapies systémiques. Les limites de l'étude incluent une petite taille et une hétérogénéité d'échantillons de patients. Des études avec des échantillons plus importants sont nécessaires pour mieux comprendre les niveaux sériques de SPARC au fil du temps, en particulier chez les patients atteints de mélanome muté BRAF. SPARC pourrait potentiellement aider à prédire la résistance acquise aux inhibiteurs de BRAF/MEK, guidant des changements de traitement plus précoces.

Conclusion : Cette étude exploratoire est la première à évaluer à cette échelle les concentrations de SPARC chez des patients atteints de mélanome avancé. Elle a montré des taux sériques de SPARC plus élevés chez les patients atteints de mélanome avancé muté BRAF et chez les répondeurs. D'autres études sont nécessaires pour comprendre la cinétique de SPARC dans le mélanome avancé, en particulier chez les patients mutés BRAF.

Mots-clés : mélanome avancé, SPARC, inhibiteurs BRAF, biomarqueur

The evolution of circulating SPARC in advanced melanoma patients

ABSTRACT

Introduction: Cutaneous melanoma is a highly lethal skin cancer with increasing incidence and mortality rates. Genetic alterations in oncogenes such as *BRAF* drive melanoma progression. Immune checkpoint inhibitors (ICIs) and targeted therapies have improved treatment outcomes, yet the 5-year survival rate for metastatic melanoma remains low. Secreted protein acidic and rich in cysteine (SPARC) is a matricellular protein involved in tissue remodeling, morphogenesis and angiogenesis mechanisms in several cancers such as cutaneous melanoma, yet its effects on cancer proliferation and metastatic spreading are not fully understood. This study aimed to assess the correlation between circulating SPARC levels and treatment response in advanced melanoma patients.

Materials and Methods: This prospective longitudinal study was conducted at Angers University Hospital from November 2022 to April 2024 and involved adult patients with advanced melanoma (stage IIB-IV) receiving systemic treatment. Every 3 months, blood samples were collected to assess SPARC serum levels and disease evaluation was performed using total-body scans or PET-scans and encephalic MRI.

Results: SPARC serum levels were significantly higher in patients with BRAF-mutated status ($p = 0.0154$) and showed a tendency for higher levels in responders ($p = 0.059$). No correlation was found between SPARC levels and age, gender, disease stage, initial LDH levels, or treatment type. SPARC levels were more variable among BRAF-mutant patients and decreased steadily in wild-type patients.

Discussion: Dysregulation of SPARC expression may contribute to resistance to BRAF/MEK inhibitors, with highly expressive SPARC *BRAF*-mutant tumors showing increased sensitivity to systemic therapies. The study's limitations include a small sample size and heterogeneity of the patient sample. Future studies with larger sample sizes are needed to better understand SPARC serum levels over time, particularly in *BRAF*-mutant melanoma patients. SPARC could potentially help predict acquired resistance to BRAF/MEK inhibitors, guiding earlier treatment changes.

Conclusion: This exploratory study is the first to assess SPARC concentrations among melanoma patients at this scale. It showed that SPARC serum levels are higher in patients with BRAF-mutant advanced melanoma and tend to be higher in responders. Future research is needed to understand the kinetics of SPARC levels in advanced melanoma, especially in *BRAF*-mutant patients.

Keywords : cutaneous advanced melanoma, SPARC, BRAF inhibitors, biomarker