

# ÉVOLUTION DE LA CONCENTRATION SÉRIQUE DE SPARC CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE MÉLANOME AVANCÉ

Soutenance de Thèse pour le Diplôme d'État de Docteur en médecine  
Qualification en Dermatologie-Vénéréologie

Sous la co-direction du Dr Diane LECHEVALIER et du Dr Yannick LE CORRE

Antoine COMMUNIE  
Soutenue publiquement à Angers, le 22 octobre 2024



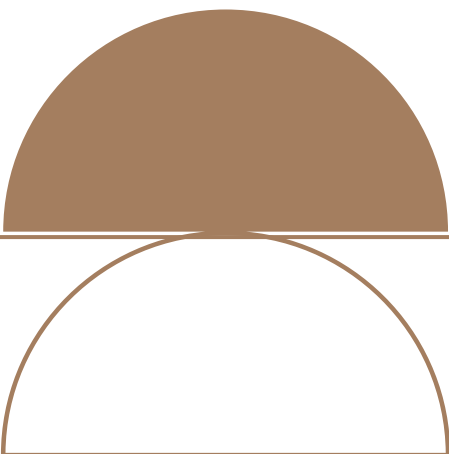
INTRODUCTION

MÉTHODES

RÉSULTATS

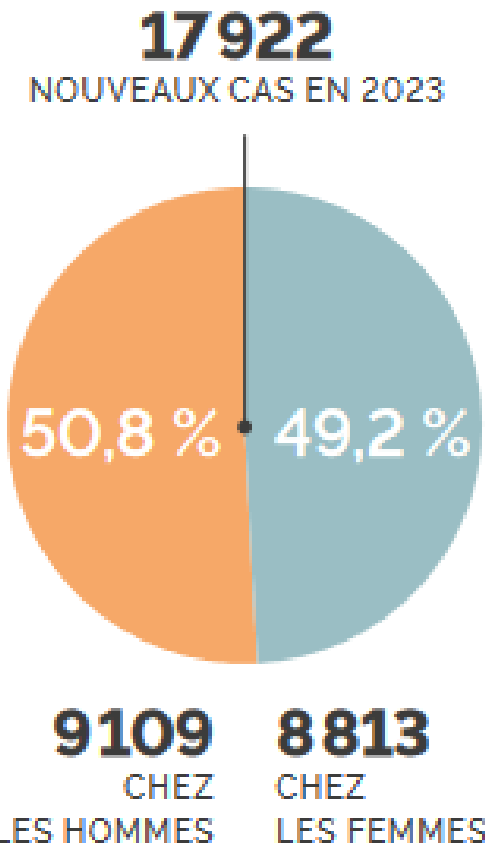
DISCUSSION

# INTRODUCTION

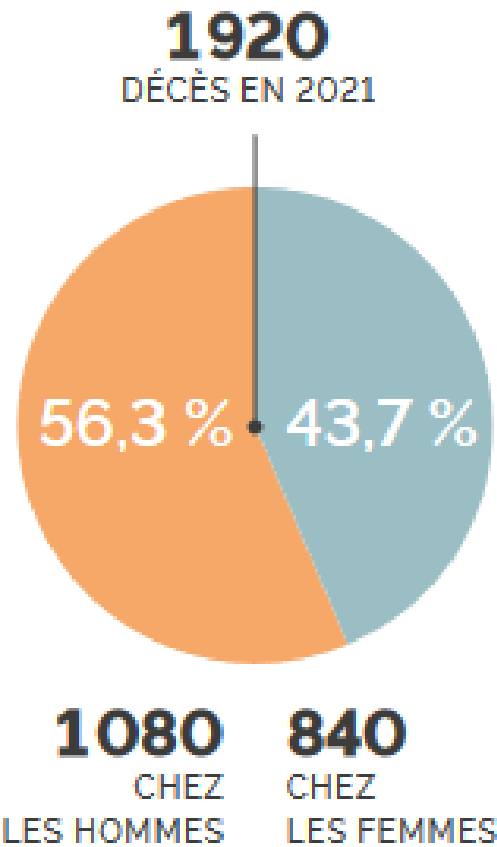


# LE MÉLANOME EN 2024

NOMBRE DE NOUVEAUX  
CAS EN 2023



NOMBRE DE DÉCÈS  
EN 2021

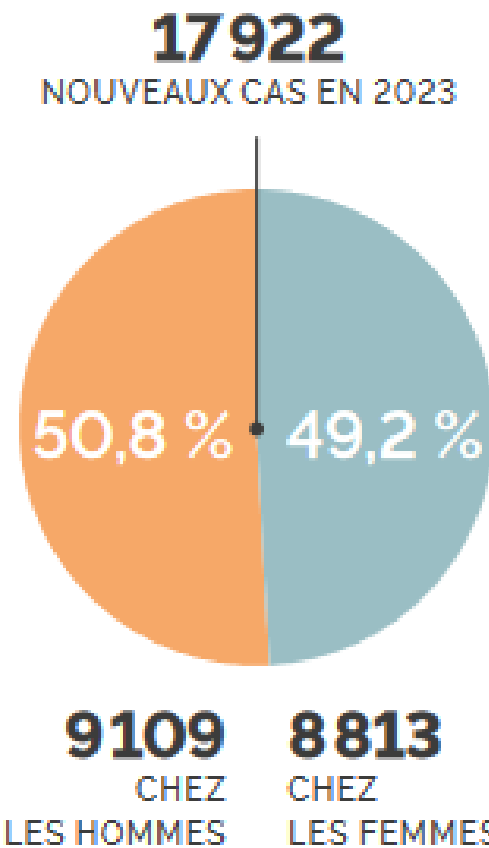




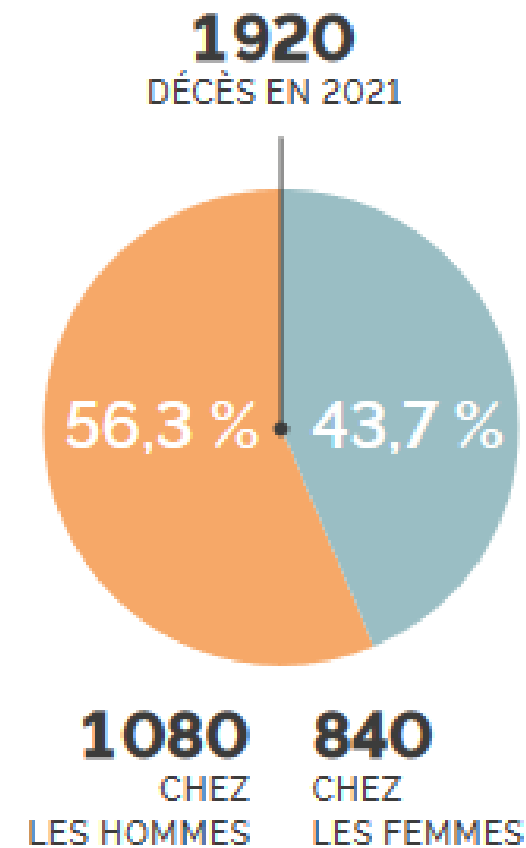
# LE MÉLANOME EN 2024

EN 2017,  
LA PRÉVALENCE  
DU MÉLANOME CUTANÉ  
EST ESTIMÉE À  
**183 571**  
PERSONNES

## NOMBRE DE NOUVEAUX CAS EN 2023



## NOMBRE DE DÉCÈS EN 2021



## ÂGE MÉDIAN AU DIAGNOSTIC

**68** ans  
CHEZ LES HOMMES

**62** ans  
CHEZ LES FEMMES

## TAUX DE SURVIE NETTE STANDARDISÉE À 5 ANS DES PERSONNES DIAGNOSTIQUÉES ENTRE 2010 ET 2015

**93 %**  
91 % POUR LES HOMMES  
ET 94 % POUR LES FEMMES



# PRISE EN CHARGE INITIALE ET PRONOSTIC

## Stadification initiale

- Diagnostic et stadification T reposant sur l'exérèse complète
- Reprise chirurgicale guidée par l'indice de Breslow maximal

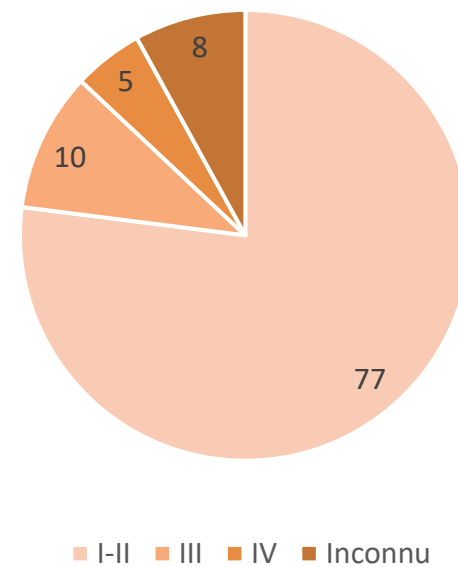


# PRISE EN CHARGE INITIALE ET PRONOSTIC

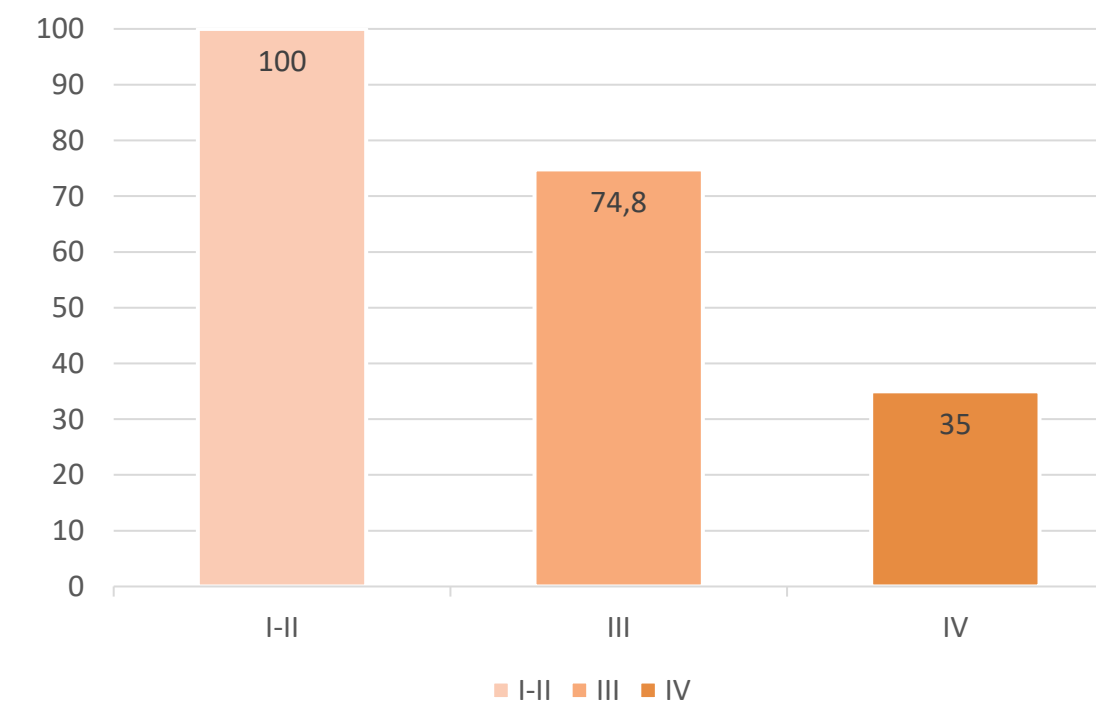
## Stadification initiale

- Diagnostic et stadification T reposant sur l'exérèse complète
- Reprise chirurgicale guidée par l'indice de Breslow maximal

**Pourcentage de patients par  
stade**

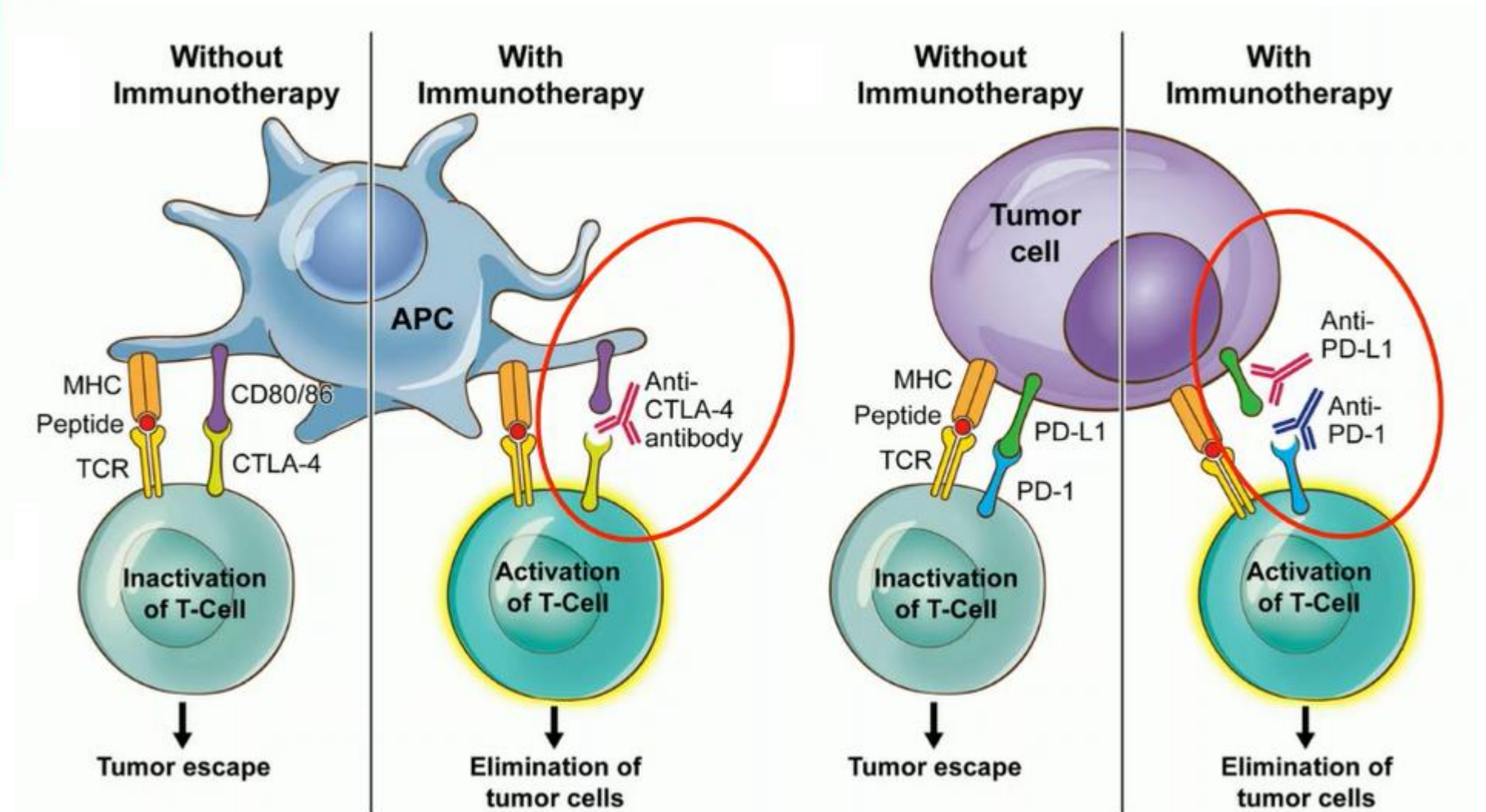
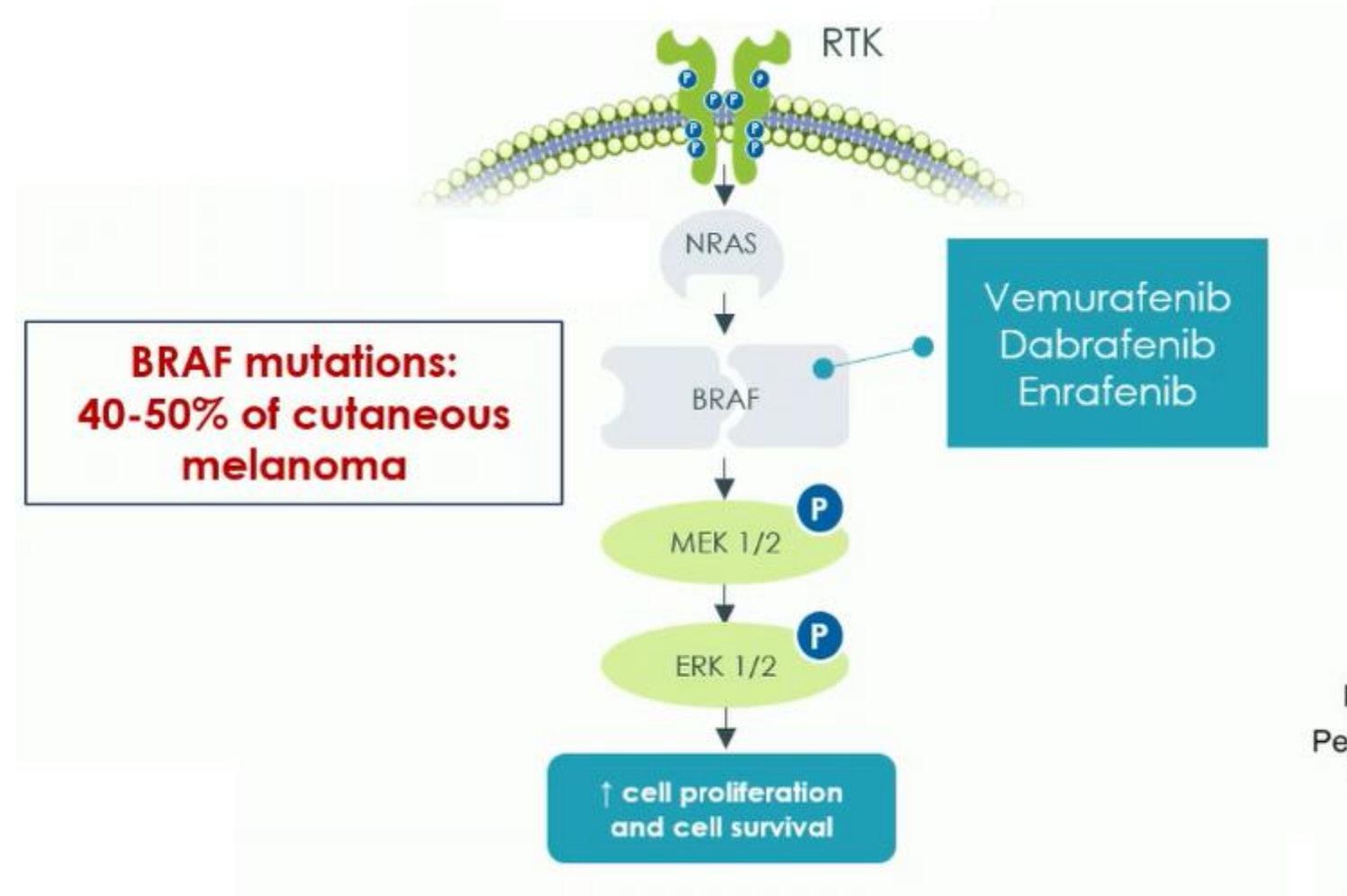


**Survie à 5 ans par stade**



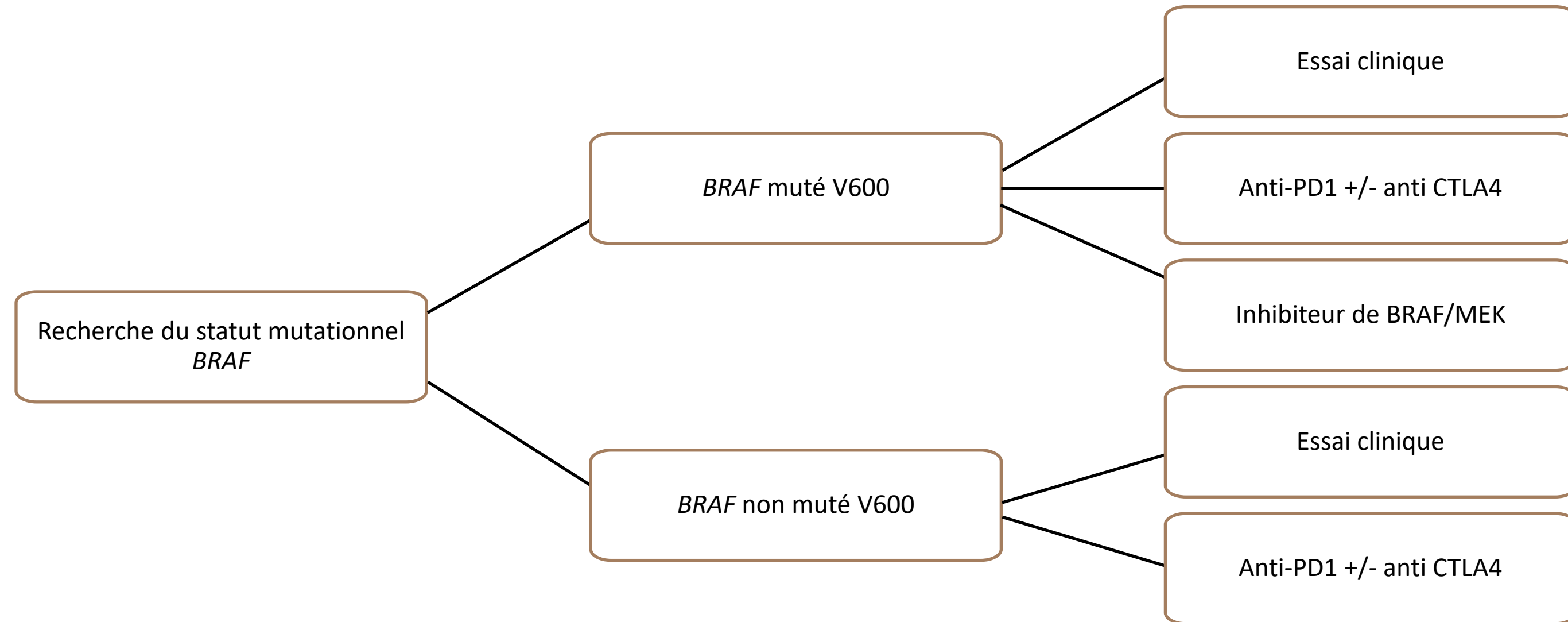


# MÉLANOME MÉTASTATIQUE : PRISE EN CHARGE





# MÉLANOME MÉTASTATIQUE : PRISE EN CHARGE







# MÉLANOME MÉTASTATIQUE : MARQUEURS PRONOSTIQUES

## LDH

Marqueur pronostique validé dans le mélanome métastatique :

- Reflet de l'extension métastatique initiale
- Marqueur de réponse immunitaire antitumorale ?



# MÉLANOME MÉTASTATIQUE : MARQUEURS PRONOSTIQUES

LDH

Marqueur pronostique validé dans le mélanome métastatique :

- Reflet de l'extension métastatique initiale
- Marqueur de réponse immunitaire antitumorale ?

Et ?



# SPARC

## SECRETED PROTEIN ACIDIC AND RICH IN CYSTEINE

### Rôles

- Glycoprotéine de la matrice extra-cellulaire
- Sécrétée par les cellules tumorales et cellules endothéliales
- Impliquée dans la transition épithélio-mésenchymateuse



## SPARC

## SECRETED PROTEIN ACIDIC AND RICH IN CYSTEINE

## Rôles

- Glycoprotéine de la matrice extra-cellulaire
- Sécrétée par les cellules tumorales et cellules endothéliales
- Impliquée dans la transition épithélio-mésenchymateuse

- Fonctions paradoxales parfois pro- et anti-tumorales
- Mélanome : facteur de perméabilité vasculaire, favorisant extravasation cellulaire et processus métastatique
- Expression importante dans le mélanome, nulle dans les nævi

SPARC et cancer

# OBJECTIFS DE L'ÉTUDE



## Objectif principal

- Etudier la corrélation entre la concentration sérique de SPARC et la réponse au traitement dans le mélanome avancé

- Analyse en sous-groupes de la corrélation de SPARC selon le génotypage tumoral
- Analyse des concentrations de SPARC à l'inclusion

## Objectifs secondaires

INTRODUCTION

MÉTHODES

RÉSULTATS

DISCUSSION

# MATÉRIELS ET MÉTHODES

# DESIGN DE L'ÉTUDE



- Etude prospective, longitudinale
- Monocentrique dans le service de dermatologie du CHU d'Angers



# DESIGN DE L'ÉTUDE



- Etude prospective, longitudinale
- Monocentrique dans le service de dermatologie du CHU d'Angers



- Protocole accepté par le comité d'éthique local
- Prélèvements sanguins pour inclusion dans une tumorotheque approuvée par le Comité de Protection des Personnes

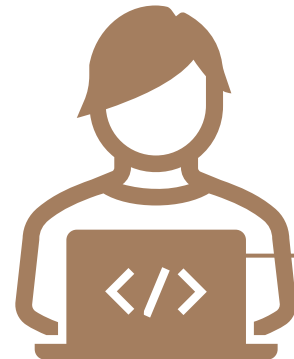
# DESIGN DE L'ÉTUDE



- Etude prospective, longitudinale
- Monocentrique dans le service de dermatologie du CHU d'Angers



- Protocole accepté par le comité d'éthique local
- Prélèvements sanguins pour inclusion dans une tumorotheque approuvée par le Comité de Protection des Personnes



- Caractéristiques des patients et suivi sur dossiers patients informatisés

# ELIGIBILITÉ DES PATIENTS



- $\geq 18$  ans
- Mélanome avancé (stade IIB-IV)
- Recevant un traitement systémique

# ELIGIBILITÉ DES PATIENTS

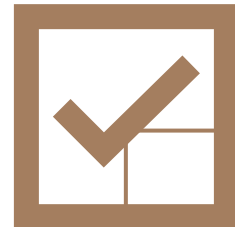


- $\geq 18$  ans
- Mélanome avancé (stade IIB-IV)
- Recevant un traitement systémique



- Ne recevant pas de traitement anticancéreux
- Non suivis dans notre centre
- Déclarés incapables ou faisant l'objet d'une mesure de protection

# ELIGIBILITÉ DES PATIENTS



- $\geq 18$  ans
- Mélanome avancé (stade IIB-IV)
- Recevant un traitement systémique



- Tous les patients ont donné leur consentement écrit



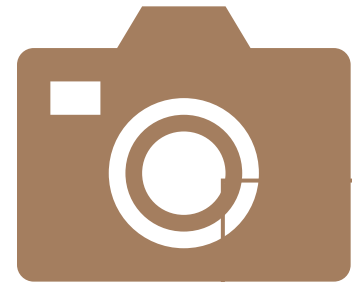
- Ne recevant pas de traitement anticancéreux
- Non suivis dans notre centre
- Déclarés incapables ou faisant l'objet d'une mesure de protection

# EVALUATION ET CATÉGORISATION DES PATIENTS



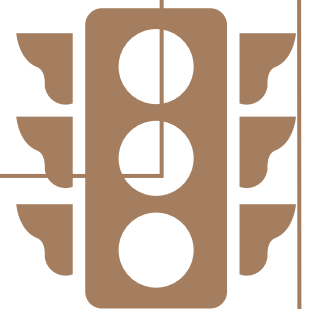
- A T0 et tous les 3 mois
- TDM corps entier ou PET-TDM + IRM cérébrale

# EVALUATION ET CATÉGORISATION DES PATIENTS



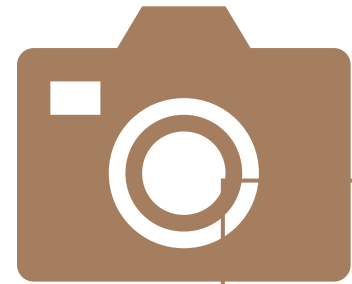
- A T0 et tous les 3 mois
- TDM corps entier ou PET-TDM + IRM cérébrale

- Catégories de réponses : Réponse complète, Réponse partielle, Maladie stable, Progression, Décès
  - Répondeurs : CR + PR + SD
  - Non-répondeurs : PD + D





# EVALUATION ET CATÉGORISATION DES PATIENTS

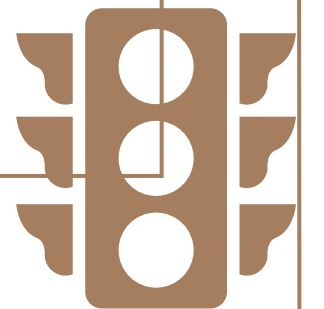


- A T0 et tous les 3 mois
- TDM corps entier ou PET-TDM + IRM cérébrale

- Catégories de réponses : Réponse complète, Réponse partielle, Maladie stable, Progression, Décès
  - Répondeurs : CR + PR + SD
  - Non-répondeurs : PD + D



- SPARC collecté à T0 et tous les 3 mois
- Evaluation de SPARC indépendamment de la réponse au traitement



INTRODUCTION

MÉTHODES

RÉSULTATS

DISCUSSION

# RÉSULTATS

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%)	

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%)	

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%)	

<b>Reason for discontinuation of inclusion</b>		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%)	
<b>Initial SPARC</b>	28.9	8
<b>Disease imaging assessment</b>		4
Complete response	14 (34.1%)	
Partial response	2 (4.88%)	
Progression	25 (61.0%)	

# ANALYSE UNIVARIÉE

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	<b>0.019</b>

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	<b>0.005</b>
Progression	22.378	-31.030, 75.347	0.419
Response to treatment			
Non-responder (ref)	-	-	-
Responder	11.302	-0.324, 22.713	<b>0.052</b>



# ANALYSE UNIVARIÉE

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	<b>0.019</b>

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	<b>0.005</b>
Progression	22.378	-31.030, 75.347	0.419
Response to treatment			
Non-responder (ref)	-	-	-
Responder	11.302	-0.324, 22.713	<b>0.052</b>

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

# VARIABILITÉ DE SPARC AU COURS DU TEMPS

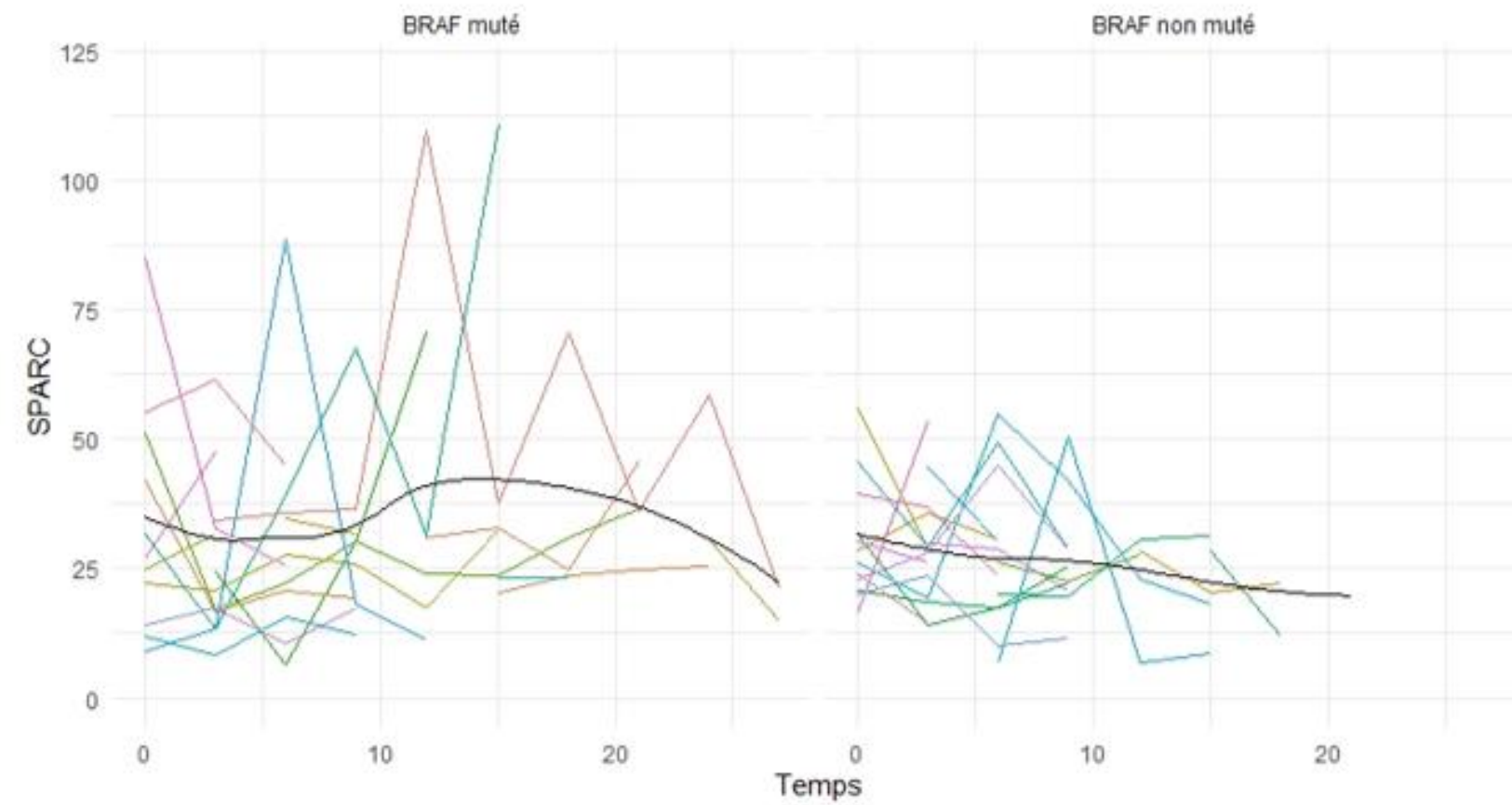


Figure 1.1 : SPARC serum levels as individual trajectories and mean concentrations through time according to tumoral genotype

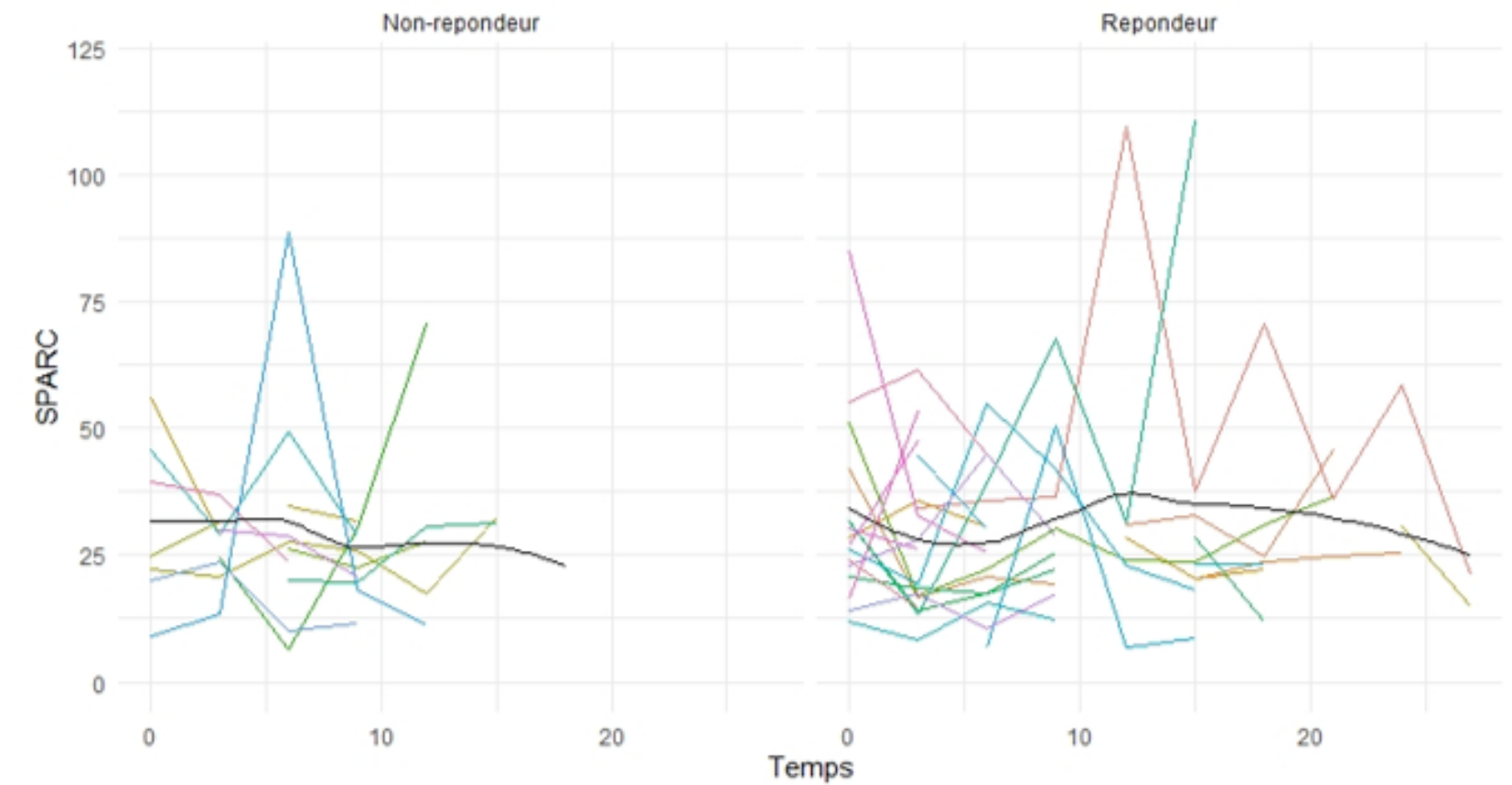


Figure 1.2 : SPARC serum levels as individual trajectories and mean concentrations through time according to treatment response

# VARIABILITÉ DE SPARC AU COURS DU TEMPS

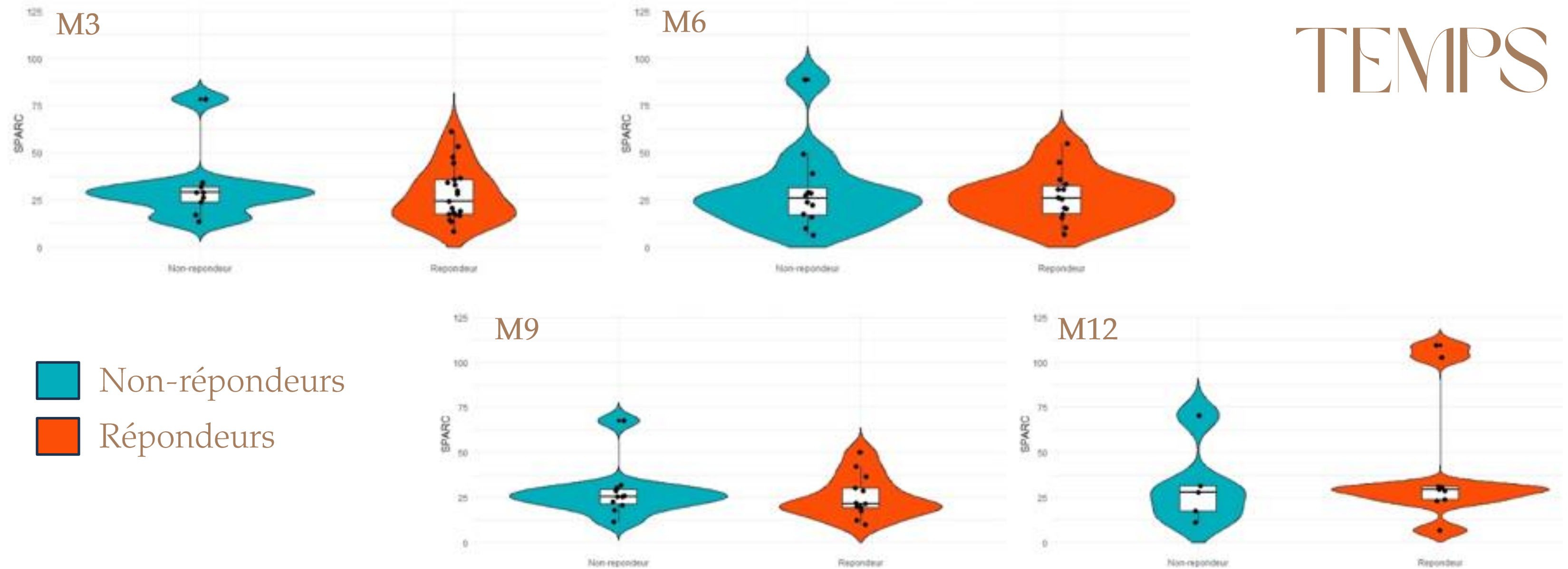


Figure 2 : Violin-plots illustrating SPARC serum levels dispersion through time according to treatment

response

# CONCENTRATIONS INITIALES DE SPARC

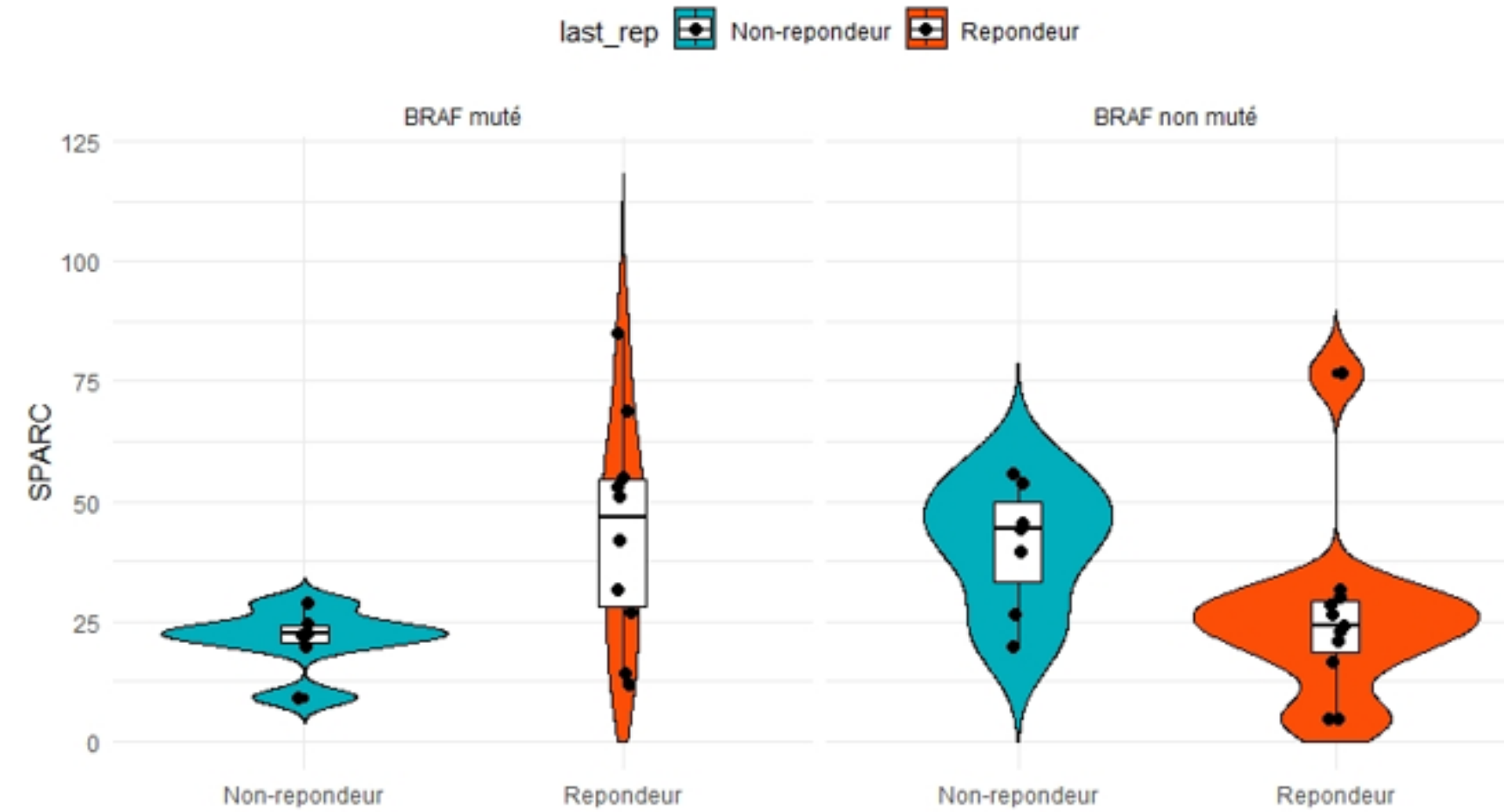


Figure 3.1 : Baseline SPARC dispersion according to tumoral genotype

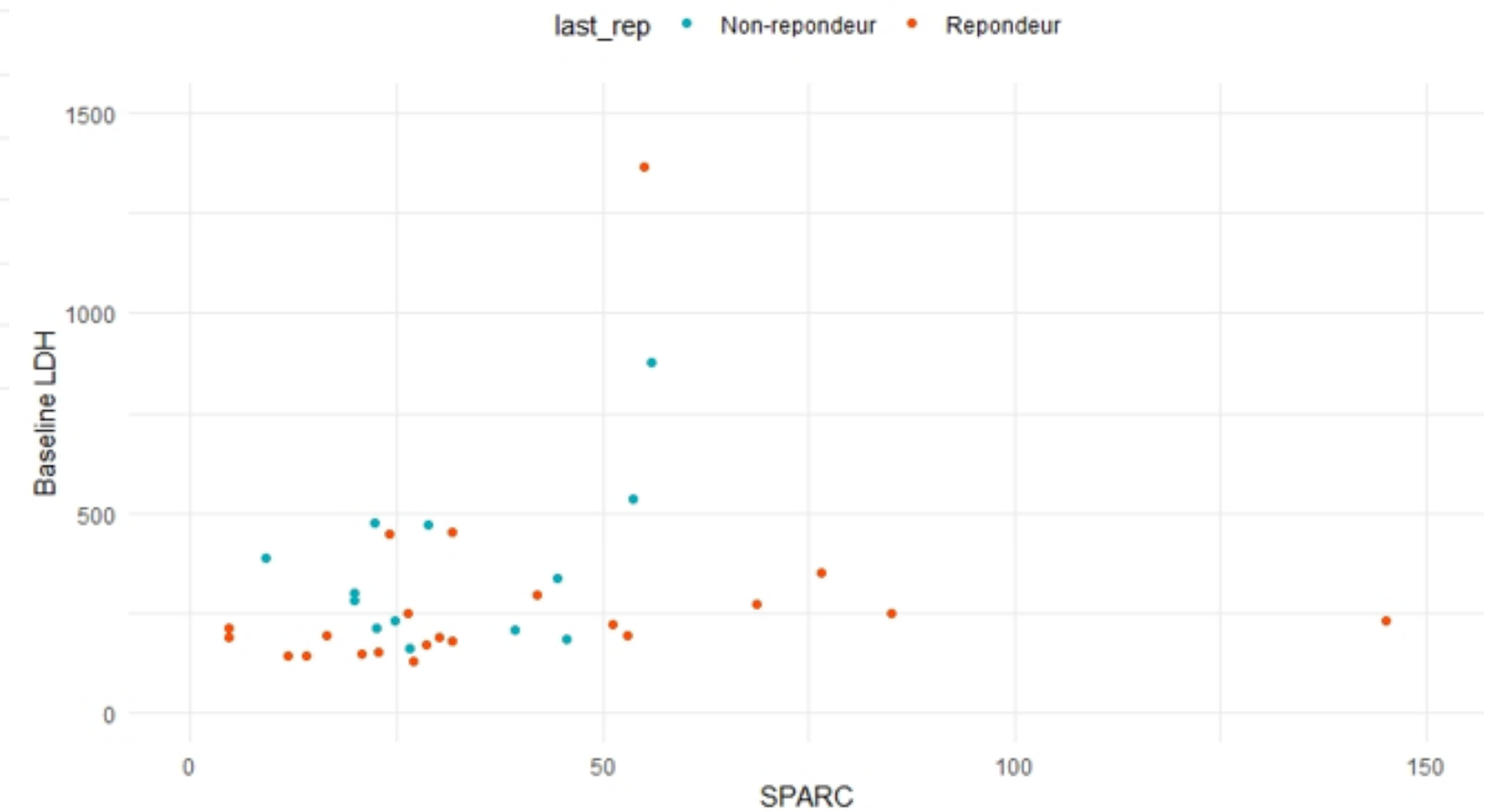


Figure 3.2 : Baseline SPARC serum levels according to baseline LDH, no correlation found

INTRODUCTION

MÉTHODES

RÉSULTATS

DISCUSSION

# DISCUSSION & CONCLUSION



# SPARC ET LES MUTATIONS *BRAF*

- Concentrations sériques de SPARC plus élevées chez les *BRAF* mutés
  - ✓ Dérégulation de SPARC dans le mécanisme de résistance aux thérapies ciblées
  - ✓ Tumeurs *BRAF* mutées exprimant fortement SPARC > sensibles aux thérapies ciblées
  - ✓ Surexpression de SPARC restaure la sensibilité du mélanome aux anti-*BRAF*



# SPARC ET LES MUTATIONS *BRAF*

- Concentrations sériques de SPARC plus élevées chez les *BRAF* mutés
  - ✓ Dérégulation de SPARC dans le mécanisme de résistance aux thérapies ciblées
  - ✓ Tumeurs *BRAF* mutées exprimant fortement SPARC > sensibles aux thérapies ciblées
  - ✓ Surexpression de SPARC restaure la sensibilité du mélanome aux anti-*BRAF*

Concentrations de SPARC plus élevées pourraient être corrélées à une meilleure réponse aux anti-*BRAF*

# SPARC ET LE TRAITEMENT UTILISÉ

- Pas de différence selon le type de traitement utilisé
  - ✓ Le groupe *BRAF* muté comprenait les 2 types de traitements
  - ✓ Nombre de patients limité ne permettant pas de comparaison parmi les *BRAF* mutés
  - ✓ Pas d'étude dans la littérature sur l'effet de l'immunothérapie sur SPARC

# SPARC ET LE TRAITEMENT UTILISÉ

- Pas de différence selon le type de traitement utilisé
  - ✓ Le groupe *BRAF* muté comprenait les 2 types de traitements
  - ✓ Nombre de patients limité ne permettant pas de comparaison parmi les *BRAF* mutés
  - ✓ Pas d'étude dans la littérature sur l'effet de l'immunothérapie sur SPARC

Nécessité d'une nouvelle étude incluant spécifiquement les patients avec un mélanome muté *BRAF*

# SPARC À DIFFÉRENTES ÉCHELLES

- A l'échelle cellulaire : promoteur de la transition épithélio-mésenchymateuse et serait un facteur d'agressivité
- A l'échelle organisme : serait lié à une inhibition de la croissance tumorale et induction d'apoptose (dans d'autres cancers)
  - On ne peut connaître l'origine du SPARC circulant
    - Aussi sécrété par les cellules endothéliales, pas uniquement spécifique du micro-environnement tumoral

Sources : Fenouille et al Oncogene 2011 ; Horie et al Cancer science 2010 ; Girotti et al JID 2011 ; Salvatierra et al. PloS ONE 2015 ; Defresne et al Cancer Research 2011

# SPARC À DIFFÉRENTES ÉCHELLES

- A l'échelle cellulaire : promoteur de la transition épithélio-mésenchymateuse et serait un facteur d'agressivité
- A l'échelle organisme : serait lié à une inhibition de la croissance tumorale et induction d'apoptose (dans d'autres cancers)
  - On ne peut connaître l'origine du SPARC circulant
    - Aussi sécrété par les cellules endothéliales, pas uniquement spécifique du micro-environnement tumoral

Pourrait participer aux fortes variabilités observées

# SPARC ET AUTRES BIOMARQUEURS

- Pas d'étude dans la littérature comparant les concentrations initiales de SPARC et de LDH dans le mélanome
- Intérêt pour l'ADN tumoral circulant en prédiction de récurrence dans le mélanome avancé



# SPARC ET AUTRES BIOMARQUEURS

- Pas d'étude dans la littérature comparant les concentrations initiales de SPARC et de LDH dans le mélanome
- Intérêt pour l'ADN tumoral circulant en prédiction de récurrence dans le mélanome avancé

Pas d'autre publication évocatrice de biomarqueurs sanguins

# PRINCIPALES LIMITES DE L'ÉTUDE

## Limites

- Etude monocentrique
- Nombre limité de patients
- Patients hétérogènes à des stades différents de leur maladie
- Recueil rétrospectif des données patients mais faible nombre de données manquantes



# PRINCIPALES LIMITES DE L'ÉTUDE

## Limites

- Etude monocentrique
- Nombre limité de patients
- Patients hétérogènes à des stades différents de leur maladie
- Recueil rétrospectif des données patients mais faible nombre de données manquantes

- Pas de possibilité de comparer à chaque évaluation, le niveau de SPARC en fonction de la réponse au traitement à cet instant

## Conséquences



## Conclusion

- ❖ Concentrations plus élevées de SPARC chez les BRAF-mutés
- ❖ Concentrations plus élevées chez les répondeurs
- ❖ Limites : nombre de patients et hétérogénéité
  - Etude preuve de concept



## Conclusion

- ❖ Concentrations plus élevées de SPARC chez les BRAF-mutés
- ❖ Concentrations plus élevées chez les répondeurs
- ❖ Limites : nombre de patients et hétérogénéité
  - Etude preuve de concept

## Perspectives

Nouvelle étude à plus grande échelle chez les *BRAF* mutés

- Trajectoires individuelles de SPARC
  - Intérêt comme biomarqueur
- 

MERCI

