

## FICHE ANNEXE – CANCERS RARES

### Mélanome uvéal : les voies de prise en charge et de recherche pour améliorer la qualité de vie des malades



S'il est rare, le mélanome uvéal est aussi la tumeur maligne de l'œil la plus fréquente de l'adulte, en particulier les personnes âgées d'une soixantaine d'années à la peau et aux yeux clairs. Comptant 500 nouveaux cas par an en France, il peut occasionner d'importants troubles de la vue et parfois le développement de métastases, généralement dans le foie. L'Institut Curie accueille la majorité de ces patients, en tant que centre référent national pour ce cancer encore mal connu.

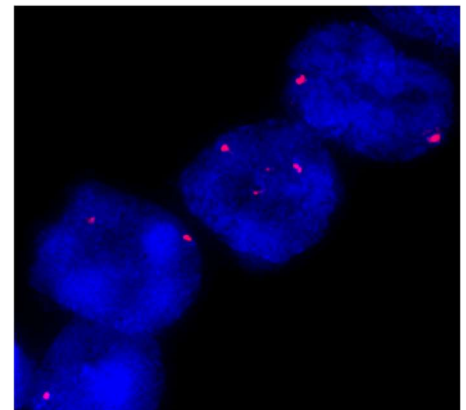
Les tumeurs oculaires ne sont pas anodines. Repérées trop tard, elles deviennent si volumineuses qu'elles nécessitent une ablation de l'œil. L'Institut Curie préconise donc de réaliser un diagnostic précoce, pour accéder à des traitements préservant autant que possible la vision et réduire les risques de rechutes. « Afin de faciliter la prise en charge des patients atteints de mélanome de l'uvée, nous avons mis en place le réseau Mélachonat, rapporte la **Pré Nathalie Cassoux, directrice déléguée du site de Paris et cheffe de service d'oncologie oculaire à l'Institut Curie**, qui coordonne le réseau. Nous cherchons à homogénéiser les soins sur l'ensemble du territoire national, avec le soutien de sept centres régionaux à Bordeaux, Clermont-Ferrand, Lille, Lyon, Nice, Rennes et Strasbourg, pour les consultations et le suivi des patients. »

#### Une organisation dédiée à la lutte contre le mélanome uvéal très efficace

La prise en charge thérapeutique par protonthérapie s'effectue uniquement à l'Institut Curie à Orsay (qui propose aussi une curiethérapie, selon la position et la taille de la tumeur) ou au Centre Antoine Lacassagne à Nice. L'intérêt du réseau Mélachonat réside dans des prises de décision médicale collégiales et dans l'établissement de la plus importante base de données cliniques d'Europe, réunissant plus de 9 000 patients. Une mine d'informations pour élaborer de nouvelles stratégies ! Les bénéfices apportés aux patients ont permis au réseau Mélachonat d'être labellisé par l'Institut national du cancer (INCA) en 2019. A cela s'ajoute un groupe de médecins et chercheurs de l'Institut Curie dédié à la recherche translationnelle sur le mélanome uvéal, piloté par le Dr Sergio Roman-Roman.

#### La découverte des causes du mélanome de l'uvée

Pour bien soigner le mélanome uvéal, il convient d'en connaître les facteurs déclenchants. L'Institut Curie travaille ainsi sur les causes génétiques de la maladie. Il y a quelques années, l'équipe "Réparation de l'ADN et Mélanome Uvéal" menée par le Dr Marc-Henri Stern avait identifié le gène de prédisposition **BAP1**<sup>1</sup>, puis le gène **MBD4**<sup>2</sup>, en analysant le terrain génétique d'un millier de patients atteints par un mélanome uvéal. « Contrairement aux mélanomes cutanés, les mélanomes uvéaux accumulent en général un faible nombre de mutations, note le Dr Manuel Rodrigues, oncologue médical et chercheur à l'Institut Curie. Or nous avons montré que les cas liés au



Cellules du mélanome de l'œil (en rose : marquage du chromosome 3 par la technique d'hybridation in situ (FISH). Les cellules de cette image ont deux chromosomes 3, ce qui est un facteur de bon pronostic.

<sup>1</sup> Samar Alsafadi et al., *Uveal melanoma, a model disease for splicing alterations and oncogenesis*, Med Sci (Paris), 2018, 34 :255-160.

<sup>2</sup> Anne-Céline Derrien et al., *Germline MBD4 Mutations and Predisposition to Uveal Melanoma*, Journal of the National Cancer Institute, 2021, 113 : 80-87.

gène MBD4 sont associés à des taux élevés de mutations, sensibilisant ainsi la tumeur aux immunothérapies. » Cette même équipe, en collaboration avec celle du Dr Olivier Lantz, immunologiste, a montré qu'il était possible de **développer des thérapies immunitaires dans un sous-groupe de ces mélanomes uvéaux dits "SF3B1-mutés"**<sup>3</sup>.

Ces travaux ont déjà permis le développement clinique d'une vaccination thérapeutique en collaboration avec le laboratoire français Transgene. « L'ensemble de ces recherches se poursuit actuellement dans le cadre d'un projet ambitieux<sup>4</sup>, en collaboration avec l'association Melanoma Patients Network Europe et soutenu par le ministère américain de la Défense. » **Le projet consiste à la fois à découvrir de nouveaux facteurs de risque génétiques, pour mieux comprendre la maladie et développer un test sanguin ; à identifier de nouveaux antigènes spécifiques au mélanome uvéal pour développer des immunothérapies et des vaccins thérapeutiques ; et à étudier les mécanismes de la transformation des mélanocytes sains en mélanomes.**

## La recherche pour limiter les risques de rechute de la maladie

Effectivement, l'une des problématiques majeures du mélanome uvéal après traitement est **le risque de rechute de la maladie, avec l'apparition de métastases dans le foie**. « Lorsqu'il y a peu de métastases, il s'agit de les retirer par chirurgie ou de les brûler par radiofréquence », explique le Dr Manuel Rodrigues. « Sinon, on opte pour un traitement systémique, souvent d'immunothérapies, comme celle basée sur le tebentafusp, un médicament à notre disposition en routine depuis deux ans après un vaste essai clinique international auquel l'Institut Curie avait significativement participé<sup>5</sup>. » Avec cette substance, **on observe pour la première fois une amélioration nette de l'espérance de vie des patients atteints de métastases**. Néanmoins, seuls les patients présentant le marqueur HLA\*A02 peuvent être sensibles au tebentafusp. **Des travaux sont d'ailleurs en cours à l'Institut afin d'utiliser l'ADN tumoral circulant sanguin<sup>6</sup> pour suivre l'action de ce médicament** (et peut-être aussi dans l'humeur aqueuse de l'œil pour aider au diagnostic). « Nous avons bon espoir de développer d'autres immunothérapies efficaces pour les autres patients, et nous œuvrons sur ce projet de vaccinothérapie des SF3B1-mutés », souligne la **Pré Nathalie Cassoux**. « De surcroît, les patients à haut risque de rechute, avec une tumeur de plus de 15 mm ou avec une altération génomique sur les chromosomes 3 ou 8, sont suivis dans la cadre d'une importante étude, baptisée SALOME, pour détecter le plus tôt possible les métastases. Cette étude préconise d'ores et déjà de proposer un suivi par imagerie IRM tous les six mois. »

## Une prise en charge sous le signe de l'éthique

Les soins de support sont également importants à l'Institut Curie, qui coordonne un essai destiné à évaluer le process de prise en charge des patients : **Early together. Son ambition est de viser une amélioration du vécu et de la qualité de vie des malades, en associant une prise en charge en soins de support dès le début du traitement des métastases, quel qu'il soit, même sans symptôme spécifique**. Les patients sont soumis à un questionnaire, ayant pour but de mesurer leur appréciation vis-à-vis de ces soins conjoints. Les atouts de l'Institut Curie face au mélanome uvéal ne s'arrêtent pas là. « Citons par exemple la recherche de biomarqueurs pour estimer l'efficacité des immunothérapies, le développement de lignées cellulaires et de modèles précliniques (PDX) afin de pouvoir tester de nouveaux médicaments, ou encore l'élaboration de nouveaux critères radiologiques d'efficacité des traitements. Plus globalement, il existe à l'Institut Curie un environnement médico-scientifique très favorable à l'émergence de nouvelles idées et stratégies. **Ces innovations, nous en faisons part aux patients tous les ans, à l'Institut Curie, lors d'une journée d'échanges qui aura lieu cette année le 2 février 2024, quelques jours avant la journée internationale contre le cancer,** » conclut le Dr Manuel Rodrigues.

<sup>3</sup> Jérémy Bigot et al., *Splicing Patterns un SF3B1-Mutated Uveal Melanoma Generate Shared Immunogenic Tumor-Specific Neoepitopes*, Cancer Discov (2021).

<sup>4</sup> [Un nouveau projet d'envergure pour comprendre et combattre le mélanome uvéal | Institut Curie](https://presse.curie.fr/melanome-uvéal-metastatique-une-nouvelle-molécule-dimmunotherapie-ameliore-la-survie/)

<sup>5</sup> <https://presse.curie.fr/melanome-uvéal-metastatique-une-nouvelle-molécule-dimmunotherapie-ameliore-la-survie/> et <https://presse.curie.fr/anticorps-bispecifiques-nanoparticules-epimedicaments-les-dernieres-innovations-de-linstitut-curie-au-congres-de-lesmo-2023/?lang=fr>

<sup>6</sup> [Un nouveau facteur de pronostic dans le mélanome de l'uvée métastatique | Institut Curie](https://presse.curie.fr/melanome-uvéal-metastatique-une-nouvelle-molécule-dimmunotherapie-ameliore-la-survie/)

## Références :

- Pascale Mariani et al., *Circulating tumor DNA as a Prognostic Factor in Patients with Resectable Hepatic Metastases of Uveal Melanoma*, *Annals of Surgery* (2023).
- Société Française d'Oncologie (SFO), Nathalie Cassoux, Laurence Desjardins, *Oncologie oculaire*, Elsevier Masson, 456 pages (2022).
- Anne-Céline Derrien et al., *Germline MBD4 Mutations and Predisposition to Uveal Melanoma*, *Journal of the National Cancer Institute*, (2021).
- Jérémy Bigot et al., *Splicing Patterns in SF3B1-Mutated Uveal Melanoma Generate Shared Immunogenic Tumor-Specific Neoepitopes*, *Cancer Discov* (2021).
- Paul Nathan et al., *Overall Survival Benefit with Tebentafusp in Metastatic Uveal Melanoma*, *N Engl J Med* (2021).
- Samar Alsafadi et al., *Uveal melanoma, a model disease for splicing alterations and oncogenesis*, *Med Sci (Paris)*, (2018).

## Contacts presse :

Elsa Champion – [elsa.champion@curie.fr](mailto:elsa.champion@curie.fr) / 07 64 43 09 28

Juliette Mamelonet - [juliette.mamelonet@havas.com](mailto:juliette.mamelonet@havas.com) / 01 58 47 90 12

## A propos de l'Institut Curie

L'Institut Curie, 1er centre français de lutte contre le cancer, associe un centre de recherche de renommée internationale et un ensemble hospitalier de pointe qui prend en charge tous les cancers y compris les plus rares. Fondé en 1909 par Marie Curie, l'Institut Curie rassemble sur 3 sites (Paris, Saint-Cloud et Orsay) 3 700 chercheurs, médecins et soignants autour de ses 3 missions : soins, recherche et enseignement. Fondation reconnue d'utilité publique habilitée à recevoir des dons et des legs, l'Institut Curie peut, grâce au soutien de ses donateurs, accélérer les découvertes et ainsi améliorer les traitements et la qualité de vie des malades.

Pour en savoir plus : [curie.fr](https://www.curie.fr), [Twitter](#), [Facebook](#), [LinkedIn](#), [Instagram](#)